



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **8 7 5 5**

BUENOS AIRES,
04 AGO 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-012335-13-0 de la 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 aprobación de una nueva presentación de venta tipo multiempaque o kit o pack con cambio de nombre y modificación de rótulos, prospectos e información para el paciente para las Especialidades Medicinales HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, TRASTUZUMAB 150 mg - 440 mg, Certificado N° 48.062 y PERJETA / PERTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION PERTUZUMAB 420 mg, Certificado N° 57.113.

Que lo solicitado se encuadra dentro de los alcances de la Disposición N° 855/89 y 857/89 de la Ex-subsecretaria de Regulación y Control sobre autorización automática para nueva presentación en cuanto a empaque conjunto de 2 (dos) especialidades medicinales ya autorizados para la venta individualmente, con un nombre que refleja la



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2016 – Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

DISPOSICIÓN Nº **8 7 5 5**

asociación y rótulos , prospectos e información para el paciente que incluye a los ya autorizados la posología específica para la indicación: PERJETA está indicado en combinación con HERCEPTIN y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1490/92 y Decreto Nº 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. -Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., titular de las Especialidades Medicinales denominadas HERCEPTIN /



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

DISPOSICIÓN N°

8 7 5 5

TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, TRASTUZUMAB 150 mg - 440 mg, Certificado N° 48.062 y PERJETA / PERTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION PERTUZUMAB 420 mg, Certificado N° 57.113, para su utilización la nueva presentación de venta Multiempaque, Kit o Pack, que se denominará PERJETA-HERCEPTIN COMBO PACK / PERTUZUMAB - TRASTUZUMAB, en Envases conteniendo: 1 vial de PERJETA con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión y 1 vial de HERCEPTIN con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.

ARTÍCULO 2°.- Acéptanse para el Multiempaque kit o pack los rótulos de fojas 8 a 13, los prospectos de fojas 119 a 358 y la información para el paciente de fojas 377 a 427, desglosando de fojas 8 a 9, 119 a 198 y 377 a 393, respectivamente.

ARTICULO 3°.- Autorízase el texto del Anexo de Autorización de Modificación el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse a los Certificados Nros.: 48.062 y 57.113 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

DISPOSICIÓN Nº 8755

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-012335-13-0

DISPOSICIÓN Nº

8755

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8755**....., 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., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, TRASTUZUMAB 150 mg - 440 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4061/99 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-003249-99-1.

DATO NUEVO A AUTORIZAR	NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación - tipo Multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 1 vial de PERJETA con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión y 1 vial de HERCEPTIN con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.-
Cambio de Nombre	PERJETA-HERCEPTIN COMBO PACK.-
Cambio de rótulos, prospectos e información para el	Rótulos de fs. 8 a 13, corresponde desglosar de fs. 8 a 9. Prospectos de fojas 119 a 358, corresponde desglosar de fs. 119 a 198.

Handwritten marks: 'UP', 'R', and a checkmark.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

paciente.	Información para el paciente de fojas 377 a 427, corresponde desglosar de fs. 377 a 393.-
-----------	---

El presente sólo tiene valor anexo al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., titular del certificado de Autorización N° 48.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes **04 AGO 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-012335-13-0

DISPOSICION N°

8755

Jfs

UP
PR

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8755**., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.113 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/Genérico/s: PERJETA / PERTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION PERTUZUMAB 420 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2473/13 tramitado por expediente N° 1-0047-0000-011941-12-5.

DATO NUEVO A AUTORIZAR	NUEVA AUTORIZACIÓN
Nueva Presentación - tipo Multiempaque o kit o pack	Envases conteniendo: 1 vial de PERJETA con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión y 1 vial de HERCEPTIN con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.-
Cambio de Nombre	PERJETA-HERCEPTIN COMBO PACK.-
Cambio de rótulos, prospectos e información para el	Rótulos de fs. 8 a 13, corresponde desglosar de fs. 8 a 9. Prospectos de fojas 119 a 358, corresponde desglosar de fs. 119 a 198.

A



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

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

paciente.	Información para el paciente de fojas 377 a 427, corresponde desglosar de fs. 377 a 393.-
-----------	---

El presente sólo tiene valor anexado al certificado de Autorización antes mencionado. Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., titular del certificado de Autorización N° 57.113 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes **04 AGO 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-012335-13-0

DISPOSICION N°

8 7 5 5

Jfs

Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

875



04 AGO 2016

Envase con 1 combo pack:

Perjeta®-Herceptin® combo pack
Pertuzumab-Trastuzumab
Roche

Cada unidad de Perjeta®-Herceptin® combo pack se encuentra conformada por:

1 vial de Perjeta® con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión.

1 vial de Herceptin® con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.

Industria Suiza

Expendio bajo receta archivada

Posología y formas de administración: véase prospecto de envase.

Vía de administración: infusión intravenosa.

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

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

No congelar. No agitar.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Perjeta®
Pertuzumab
Roche

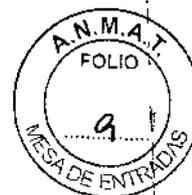
Cada vial de 20 ml, con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab (30 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 43,5 mg, ácido acético glacial 9,2 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 2,8 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml.

Forma farmacéutica: concentrado para solución para infusión.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 57.113


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


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



8755

**Herceptin®
Trastuzumab
Roche**

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

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

Forma farmacéutica: polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa.

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

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Perjeta®-Herceptin® combo pack:

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


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


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

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Perjeta®-Herceptin® combo pack
Pertuzumab -Trastuzumab
Roche

Cada unidad de Perjeta®-Herceptin® combo pack se encuentra conformada por:

1 vial de Perjeta® con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión.

1 vial de Herceptin® con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.

Industria Suiza
Expendio bajo receta archivada

A continuación se detallan los Prospectos Información para profesionales de ambos productos.

Perjeta®
Pertuzumab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 20 ml, con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab (30 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 43,5 mg, ácido acético glacial 9,2 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 2,8 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml.

Un vial contiene 420 mg de pertuzumab en total. La concentración de la solución final de Perjeta debe ser aproximadamente de 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y de 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento (*véase Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).


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


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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

Indicaciones

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irreseccable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC13.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Perjeta es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige específicamente al dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, entre ellos EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia, Perjeta inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización principales, la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) y la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede inducir la detención del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que Perjeta en monoterapia inhibió la proliferación de las células tumorales humanas, su administración como tratamiento combinado con Herceptin® aumentó significativamente la actividad antitumoral en los modelos de xenoinjertos que sobreexpresan HER2.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Perjeta en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo se demostró en un ensayo comparativo aleatorizado Fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico y en dos estudios Fase II (uno de rama única en pacientes con cáncer de mama metastásico y otro comparativo aleatorizado en el que se administró tratamiento neoadyuvante).


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


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

Cáncer de mama metastásico

Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel

WO20698 (CLEOPATRA): es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, Fase III que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o locamente recurrente irreseccable, que no recibieron tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (véase Precauciones y advertencias). Debido a la exclusión de pacientes con metástasis óseas no existen datos disponibles de la acción de Perjeta sobre las mismas. Se dispone de escasa información en pacientes con enfermedad localmente recidivante irreseccable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel.

Se administró una dosis estándar de Perjeta y Herceptin® en una pauta cada 3 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad, retiro de consentimiento o toxicidad no controlable. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² como infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía incrementarse a 100 mg/m² según el criterio del Investigador si se observaba buena tolerancia de la dosis inicial.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, el grupo tratado con placebo había recibido un promedio de 16,2 ciclos del tratamiento del estudio, mientras que el grupo tratado con Perjeta había recibido un promedio de 19,9 ciclos.

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión, de acuerdo con la evaluación de un Centro de Revisión Independiente y definida como el período de tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria de los pacientes hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) que hubiere ocurrido en las 18 semanas posteriores a la última evaluación tumoral.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión (evaluada por el Investigador), la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, según el Cuestionario para la calidad de vida (FACT B).

Las características demográficas fueron uniformes (la mediana de la edad fue 54 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos [59%] y todos eran mujeres con excepción de 2).

Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento había desarrollado enfermedad positiva para receptores hormonales (definida como receptor de estrógenos positivo y/o receptor de progesterona positivo) y aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento había recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo (192 pacientes [47,3%] en el grupo tratado con placebo comparado con 184 pacientes [45,8%] en el grupo tratado con Perjeta.


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


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

La mayoría había recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11% de todas las pacientes fueron tratadas anteriormente con Herceptin®. Un total de 43 % de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La FEVI mediana de los pacientes al inicio fue de 65,5% (rango 50 % – 88 %) en ambos grupos.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 (47,5%) en el grupo tratado con Perjeta habían presentado enfermedad progresiva confirmada por un Centro de Revisión Independiente o habían fallecido dentro de las 18 semanas de su última evaluación tumoral.

Los resultados de eficacia del ensayo WO20698 (CLEOPATRA) están resumidos en la Tabla 1. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la sobrevida libre de progresión evaluada por un Centro de Revisión Independiente en el grupo tratado con Perjeta comparado con el grupo tratado con placebo (véase Figura 1). Los resultados de la sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador fueron similares a los de la observada por el Centro de Revisión Independiente.

Tabla 1. Resumen de eficacia en el estudio WO20698 (CLEOPATRA).

<u>Parámetros</u>	<u>Placebo + Herceptin® + docetaxel n=406</u>	<u>Perjeta + Herceptin® + docetaxel n=402</u>	<u>HR (IC 95 %)</u>	<u>Valor de p</u>
<u>Sobrevida libre de progresión (revisión independiente) – variable principal</u>				
<u>Nº de pacientes con un evento</u>	<u>242 (59 %)</u>	<u>191 (47,5 %)</u>	<u>0,62</u>	<u>< 0,0001</u>
<u>Mediana, meses</u>	<u>12,4</u>	<u>18,5</u>	<u>[0,51;0,75]</u>	
<u>Sobrevida global</u>				
<u>Nº de pacientes con un evento *</u>	<u>154 (37,9 %)</u>	<u>113 (28,1 %)</u>	<u>0,66</u>	<u>0,0008*</u>
<u>Mediana, meses</u>	<u>37,6</u>	<u>No alcanzada</u>	<u>[0,52;0,84]</u>	
<u>Sobrevida libre de progresión (evaluación del Investigador)</u>				
<u>Nº de pacientes con un evento</u>	<u>250 (61,6%)</u>	<u>201 (50,0%)</u>	<u>0,65</u>	<u>< 0,0001</u>
<u>Mediana (meses)</u>	<u>12,4</u>	<u>18,5</u>	<u>[0,54;0,78]</u>	

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

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

8755

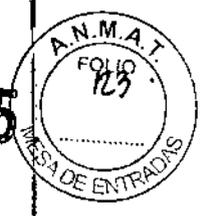


Tabla 1. Resumen de eficacia en el estudio WO20698 (CLEOPATRA). (Continuación).

<u>Parámetros</u>	<u>Placebo + Herceptin® + docetaxel n=406</u>	<u>Perjeta + Herceptin® + docetaxel n=402</u>	<u>HR (IC 95 %)</u>	<u>Valor de p</u>
Tasa de respuesta objetiva (TRO)[^]				
Nº de pacientes con enfermedad medible	336	343		
Pacientes con respuesta**	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)	<u>Diferencia en TRO</u>	<u>0,0011</u>
IC del 95 % para la TRO	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	<u>10,8 %</u>	
Respuesta completa (RC)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)	[4,2;17,5]	
Respuesta parcial (RP)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresión de la enfermedad (PE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Duración de la respuesta^{†^}				
n=	233	275		
Mediana, semanas	54,1	87,6		
IC del 95 % para la mediana	[46;54]	[71;106]		

* El valor de p era inferior al límite que se obtiene según el criterio de detención de O'Brien Fleming para la función Lan DeMets de reducción del valor alfa en análisis intermedios de la sobrevida global (p < 0,0138). El resultado era por tanto, estadísticamente significativo.

** Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP, confirmadas según RECIST.

† Evaluada en las pacientes con mejor respuesta global de RC o RP.

^ La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las evaluaciones del tumor por un Centro de Revisión Independiente.

Se observaron resultados similares en todos los subgrupos preespecificados, incluso en los subgrupos estratificados por región geográfica y tratamiento *de novo* para cáncer de mama metastásico o adyuvante/neoadyuvante previo (véase Figura 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes tratados previamente con Herceptin® previamente (n=88), el *hazard ratio* para la sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía Herceptin® (n=288).

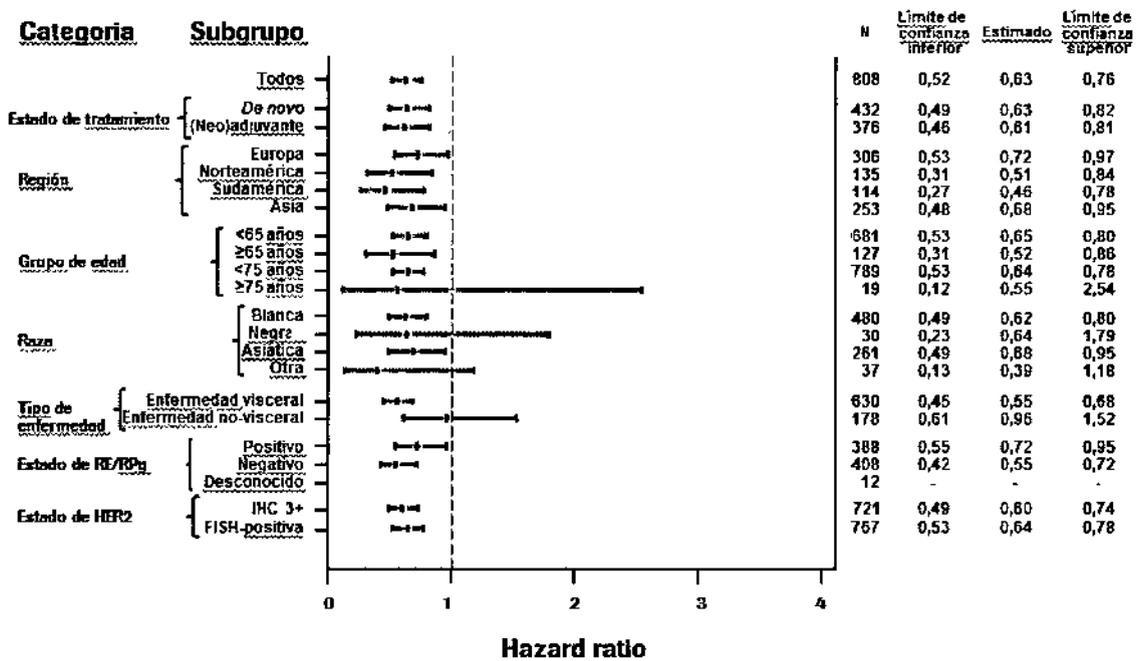

 LUIS ALBERTO CRESTA
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13 336.789
 APODERADO


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

8755



Figura 1. Sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente por subgrupo de pacientes.



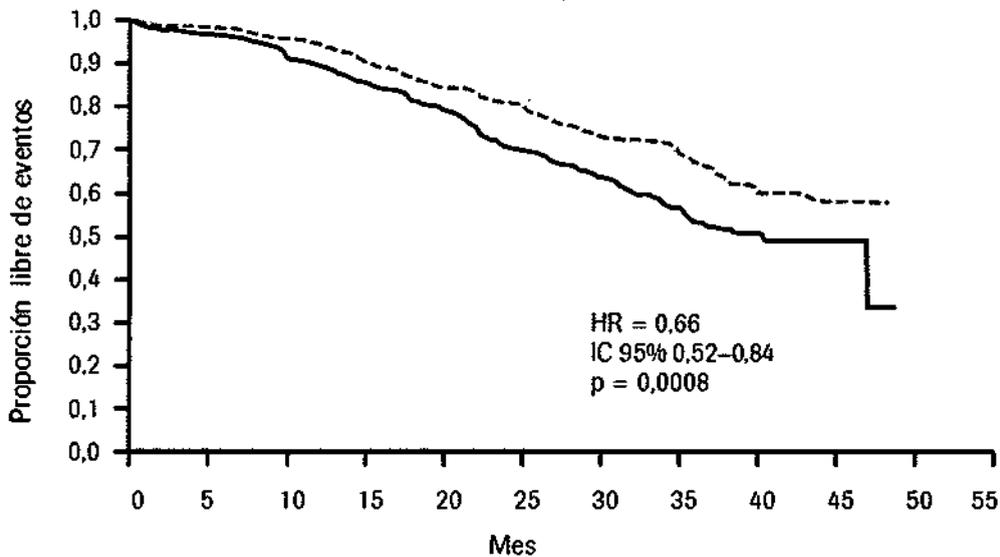
En el análisis de sobrevida global realizado un año después del análisis primario de eficacia, habían fallecido 267 pacientes con más muertes ocurridas en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta. Se demostró un beneficio en la sobrevida global estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (véase Figura 2).

Handwritten mark

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

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

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global.



n en riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55
Ptz + T + D	402	387	371	342	317	230	143	84	33	9	0	0
Pla + T + D	406	383	350	324	285	198	128	67	22	4	0	0

Tratamiento asignado - - - - - Ptz + T + D - - - - - Pla + T + D

No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo con los índices FACT-B TOI-PFB.

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BOI7929 – Estudio de rama única para cáncer de mama metastásico

Ensayo de Fase II, no aleatorizado, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante la terapia con Herceptin®. El tratamiento con Perjeta y Herceptin® tuvo una tasa de respuesta de 24,2 %, y además un 25,8% de las pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró por lo menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo después de la progresión a Herceptin®.

TR.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

WO20697 (NeoSphere) - Ensayo aleatorizado comparativo con tratamiento neoadyuvante

Ensayo de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, que incorporó 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo diagnosticado de novo, temprano, inflamatorio, localmente avanzado, que no habían recibido tratamiento previo con Herceptin®. Antes de la intervención quirúrgica, se aleatorizó a las pacientes a uno de los cuatro grupos de tratamiento, como se indica en la Tabla 2. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) después del tratamiento neoadyuvante. Los resultados de eficacia se enumeran en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de eficacia principal en el estudio WO20697 - tasa de respuesta patológica completa (RpC) (población con intención de tratar).

	Grupo A Herceptin® + docetaxel¹ (n = 107)	Grupo B Perjeta + Herceptin® + docetaxel¹ (n = 107)	Grupo C Perjeta + Herceptin®¹ (n = 107)	Grupo D Perjeta + docetaxel¹ (n=96)
Tasas de RpC ² IC 95% tasas de RpC ³	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]
Diferencia en tasas de RpC ⁴ IC 95% para la diferencia en tasas de RpC ⁵		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]
Valor de <i>p</i> (correl. de <i>Simes</i> para la prueba <i>CMH</i>) ⁶		0,0141	0,0198	0,0030

¹ Perjeta y/o Herceptin®: se administraron a la dosis estándar, en una pauta cada 3 semanas, durante 4 ciclos.

² Docetaxel: 75 mg/m², se fue aumentando si se toleraba a 100 mg/m² intravenoso, cada 3 semanas, durante 4 ciclos.

³ RpC definida como la eliminación de toda la enfermedad invasiva de la mama.

⁴ IC 95 % para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de *Pearson-Clopper*.

⁵ Se comparan los grupos de tratamiento B y C con el A, mientras que el D se compara con el B.

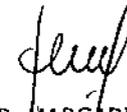
⁶ IC 95 % aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de *Hauck-Anderson*.

⁶ Valor de *p* de la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel* con ajuste por multiplicidad de *Simes*.

Inmunogenicidad

Los pacientes del ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) se sometieron a análisis de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) frente a Perjeta en múltiples intervalos de tiempo. Aproximadamente, el 2,8 % (11/386) de los pacientes tratados con Perjeta y el 6,2 % (23/372) de los tratados con placebo dieron positivo para ATA. De estos 34 pacientes, ninguno tuvo reacciones graves (Grado 4 NCI-CTCAE) a la infusión o reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) claramente relacionadas con ATA. Sin embargo, en 2 de 366 pacientes tratados con Perjeta (0,5 %) en ensayos de Fases I y II se registraron reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 relacionadas con ATA detectables. Actualmente no existen datos suficientes para evaluar los efectos de ATA en la eficacia de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel.


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


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



Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con Perjeta en todos los subgrupos de pacientes pediátricos en cáncer de mama (*véase Posología y formas de administración*).

Propiedades farmacocinéticas

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó en 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (Fases I, II y III), con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido Perjeta en monoterapia o en combinación, con un rango de dosis entre 2 y 25 mg/kg administrados en infusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Absorción

Perjeta es administrado en infusión intravenosa. No se llevaron a cabo ensayos con otras vías de administración.

Distribución

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimiento central (Vc) y periférico (Vp) de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Biotransformación

El metabolismo de Perjeta no ha sido estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

La mediana del clearance de Perjeta fue de 0,235 litros/día y la de la vida media de 18 días.

Linealidad/No linealidad

Se obtuvo una farmacocinética lineal con Perjeta dentro del rango de dosis recomendado.


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


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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Perjeta en esta población.

Pacientes de edad avanzada

Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, no se observó una diferencia significativa de la farmacocinética de Perjeta entre los pacientes < 65 años (n=306) y aquéllos ≥ 65 años (n=175).

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha realizado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. Sobre la base de los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLcr] 60 a 90 ml/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a 60 ml/min, n=71) fue similar a la de aquéllos con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, n=200). No se observó relación entre el clearance y la exposición de Perjeta en el rango de CLcr (27 a 244 ml/min).

Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población no registró diferencias farmacocinéticas según edad, sexo y etnia (japoneses comparados con no japoneses). Los valores iniciales de albúmina y peso corporal magro fueron las covariables más significativas que influyeron sobre el clearance. Este se redujo en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina superiores y se incrementó en los pacientes con mayor peso corporal magro. No obstante, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis recomendada y el esquema de administración de Perjeta demostraron que con los valores extremos de estas dos covariables, no se produjo un impacto significativo en la posibilidad de alcanzar el objetivo de las concentraciones en estado estacionario identificadas en los modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por lo tanto, de acuerdo con estas covariables, no es necesario ajustar la dosis de Perjeta.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en macacos cynomolgus, no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.


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


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

Se han realizado estudios de toxicología para la reproducción en macacos cynomolgus embarazadas (desde el día de gestación (DG) 19 hasta el DG 50), con dosis iniciales de 30 a 150 mg/kg, seguidas de dosis de 10 a 100 mg/kg, dos veces por semana. En base a la $C_{m\acute{a}x}$, estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis recomendada en humanos. La administración intravenosa de Perjeta desde el DG 19 hasta el DG 50 (período de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dosis-dependiente de las muertes embriofetales entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50, y 85 % para las hembras de macacos embarazadas, tratadas dos veces por semana con dosis de Perjeta de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la $C_{m\acute{a}x}$ son 2,5 a 20 veces mayores que con la dosis recomendada en humanos). En la cesárea del DG 100, en todos los grupos que recibieron dosis de Perjeta se identificaron oligohidramnios, disminución relativa del peso de los pulmones y riñones, y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuyente con el retraso del desarrollo de los riñones. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron oligohidramnios menos importante, hipoplasia pulmonar (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg y 1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg), comunicación intraventricular (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg), estrechamiento de la pared del ventrículo (1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg) y anomalías menores en el esqueleto (externo - 3 de 6 en el grupo de 30 mg/kg). Se notificó exposición a pertuzumab en la descendencia de todos los grupos de tratamiento, con valores del 29 al 40% de los niveles de suero materno en el DG 100.

En macacos cynomolgus, la administración intravenosa semanal de Perjeta en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea leve e intermitente asociada con el tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (7 a 26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con tratamiento de soporte, incluyendo terapia de reemplazo de líquido por vía intravenosa.

Posología y formas de administración

Perjeta está supeditado a prescripción médica limitada y el tratamiento sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se disponga inmediatamente del servicio de reanimación.

Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) y/o una proporción mayor o igual a 2,0 por hibridación in situ (HIS) evaluada mediante un ensayo validado.


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


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

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, la determinación debe ser realizada en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de ensayo. Para instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, consulte el prospecto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

Posología

La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de mantenimiento de 420 mg en un período de 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 8 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial.

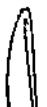
Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Se recomienda un período de observación de 30 a 60 minutos después de cada infusión de Perjeta y antes del comienzo de la infusión posterior de Herceptin® o docetaxel (véase Precauciones y advertencias).

Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Retraso u omisión de dosis

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es inferior a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible, independientemente de la siguiente dosis prevista.

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es de 6 semanas o más, la dosis de carga inicial de 840 mg de Perjeta debe readministrarse como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida en lo sucesivo por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un período de 30 a 60 minutos, cada 3 semanas.


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


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



Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados estrechamente por si existen complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para mayor información sobre las modificaciones de la dosis de docetaxel, véase el prospecto de envase de este fármaco.

No se recomienda reducir la dosis de Herceptin®; véase prospecto de envase del producto.

Deberá interrumpirse el tratamiento con Perjeta en caso de discontinuar la administración de Herceptin®.

Si se discontinúa el tratamiento con docetaxel, deberá continuarse administrando la combinación Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Insuficiencia ventricular izquierda

Deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® durante por lo menos 3 semanas en caso de:

- Signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva (Perjeta se debe interrumpir si se confirma insuficiencia cardíaca sintomática).
- Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a un valor inferior a 40%.
- Una FEVI de 40% - 45% asociada con una reducción $\geq 10\%$ puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a $> 45\%$ ó a un valor de 40 - 45% asociado con $< 10\%$ por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Si después de una evaluación repetida aproximadamente dentro de 3 semanas no se ha observado una mejoría en la FEVI, o si ha disminuido nuevamente, deberá considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y Herceptin®, a excepción que los beneficios que produce para el paciente sean superiores a los riesgos derivados (*véase Precauciones y advertencias*).

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

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

Reacciones relacionadas con la infusión

La velocidad de la infusión podrá reducirse o interrumpirse si el paciente experimenta una reacción relacionada con la infusión (*véase Reacciones adversas*). La infusión puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos intravenosos rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Deberá interrumpirse de inmediato la infusión si el paciente desarrolla una reacción Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (*véase Precauciones y advertencias*).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Perjeta en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años de edad y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos de los mayores de 75 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en aquéllos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis.

TR.


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


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

Formas de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante infusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, véase *Observaciones particulares*.

Se recomienda administrar la primera dosis durante 60 minutos. Si se observa buena tolerancia a la primera infusión, las infusiones siguientes podrán administrarse durante un período de 30 – 60 minutos (*véase Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

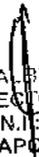
Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto, Perjeta, deberá escribirse legiblemente en la historia clínica del paciente. El reemplazo del producto por cualquier otro medicamento biológico está supeditado a la aprobación del médico que prescribe el tratamiento, y deberá procederse al registro pertinente del nombre del nuevo fármaco en la historia clínica del paciente.

La información incluida en este prospecto corresponde únicamente a Perjeta.

Insuficiencia del ventrículo izquierdo (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado reducciones en la FEVI con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la región torácica pueden tener un mayor riesgo de disminución de la FEVI. En el ensayo pivotal de Fase III WO20698 (CLEOPATRA), la administración combinada de Perjeta con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico no se asoció con una mayor incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS [insuficiencia cardíaca congestiva]) ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y Herceptin® y docetaxel (*véase Reacciones adversas*).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI pretratamiento \leq 50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); reducciones en FEVI a $<$ 50% durante la administración de un tratamiento adyuvante previo con Herceptin®; afecciones que podrían incidir sobre la función del ventrículo izquierdo, tales como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requirió tratamiento, o exposición acumulada a una terapia previa con antraciclinas $>$ 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.


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


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

Debe evaluarse FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y cada tres ciclos durante el tratamiento en pacientes con cáncer de mama metastásico a fin de garantizar que FEVI se encuentre dentro del rango normal de la institución. Si FEVI es $< 40\%$ ó $40 - 45\%$ y se asocia con una reducción $\geq 10\%$ puntos del valor pretratamiento, deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® y realizar una evaluación repetida de FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si no se observó mejoría de FEVI o si ha disminuido aún más, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta y Herceptin®, a menos que los beneficios que produce para el paciente sean mayores a los riesgos derivados (*véase Posología y formas de administración*).

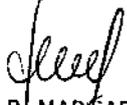
Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión (*véase Reacciones adversas*). Se recomienda mantener en observación al paciente durante la primera infusión y en los próximos 60 minutos, y durante las infusiones siguientes y en los próximos 30 - 60 minutos después de administrar Perjeta. Si el paciente experimenta una reacción significativa relacionada con la infusión, deberá reducirse la velocidad o interrumpir la infusión y administrarse un tratamiento médico adecuado. Deberá evaluarse y controlarse estrictamente a los pacientes hasta observar la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse la posibilidad de suspender permanentemente el tratamiento en pacientes que hubieren desarrollado reacciones graves a la infusión. Esta evaluación clínica deberá realizarse en función de la gravedad de la reacción anterior y de la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (*véase Posología y formas de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por reacciones de hipersensibilidad. En aquellos tratados con Perjeta durante los ensayos clínicos, se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en pacientes que hubieren desarrollado reacciones de hipersensibilidad Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (*véase Posología y formas de administración*). Los medicamentos y el equipo de emergencia para tratar tales reacciones deberán estar disponibles para su uso inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (*véase Contraindicaciones*).


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


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

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con aquéllos que reciben placebo, Herceptin® y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (véase Reacciones adversas). Como el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en los pacientes tratados con Perjeta y los tratados con placebo, la incidencia mayor de neutropenia febril en aquéllos a los que se administró Perjeta se puede asociar con la incidencia mayor de mucositis y diarrea en dichos pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), no se notificaron eventos de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base de las reacciones adversas notificadas, no se espera que Perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de Perjeta, las mujeres en edad fértil y los hombres con parejas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. Sólo hay disponibles datos muy limitados de los estudios de toxicidad con dosis repetidas con respecto al riesgo de reacciones adversas en el sistema reproductor masculino. No se observaron reacciones adversas en hembras de macacos *cynomolgus* sexualmente maduras que habían sido expuestas a Perjeta.

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Perjeta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (véase Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad).

Perjeta no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.


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


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

Lactancia

Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Interacciones

Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), demostró la ausencia de interacción farmacológica entre Perjeta y Herceptin® y entre Perjeta y docetaxel. Además, no se observó interacción farmacocinética clínica relevante entre docetaxel o Herceptin® y Perjeta de acuerdo con el análisis farmacocinético de la población.

Cuatro estudios evaluaron los efectos de Perjeta en las propiedades farmacocinéticas de los agentes citotóxicos concomitantes, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina, respectivamente. No existió evidencia de ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y cualquiera de estos fármacos. Las propiedades farmacocinéticas de Perjeta en estos estudios fueron similares a las observadas en ensayos realizados con agente único.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.600 pacientes tanto en el ensayo pivotal, Fase III, WO20698 (CLEOPATRA), como en los ensayos de Fases I y II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros agentes antineoplásicos. En general, la seguridad de Perjeta en los estudios de Fases I y II fue similar a la del ensayo WO20698 (CLEOPATRA), aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes variaron en función de la forma de administración de Perjeta, ya sea en monoterapia o en combinación con agentes antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), 407 pacientes recibieron al menos una dosis de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes (> 50%) fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las reacciones adversas medicamentosas de Grados 3 – 4 del NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes (> 10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y las reacciones adversas más graves fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 1,2% de los pacientes del grupo tratado con Perjeta y en 1,5% de los del grupo tratado con placebo y fueron principalmente debido a la neutropenia febril y/o infección. Después de 1 año de seguimiento adicional, la insuficiencia ventricular izquierda ocurrió con una frecuencia < 10%, en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), 5,4% en el grupo tratado con Perjeta y 8,6% en el tratado con placebo, que incluye disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática en 1,2% en el grupo tratado con Perjeta y 3,3% de los tratados con placebo.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
APODERADA

Enumeración de las reacciones adversas

La Tabla 3 presenta las reacciones adversas medicamentosas observadas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), en el que se administró Perjeta como tratamiento combinado con docetaxel y Herceptin®. Debido a que Perjeta se administra con Herceptin® y docetaxel, es difícil determinar si la causa del evento adverso se relaciona con un medicamento específico. El perfil de seguridad de Perjeta permanece sin cambios con un año de seguimiento adicional (mediana total de seguimiento de 30 meses).

A continuación se enumeran las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías correspondientes a la 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 frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis</u>	<u>Paroniquia</u>	
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, anemia</u>		
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad/ Reacción anafiláctica°, reacción a la infusión/ síndrome de liberación de citoquinas°°</u>		
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Disminución del apetito†</u>		
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Insomnio</u>		

Tabla 3. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA). (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, cefalea†, mareo, disgeusia</u>		
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Aumento del lagrimeo</u>		
<u>Trastornos cardíacos</u>		<u>Disfunción ventricular izquierda† (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva)</u>	
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>Disnea†, tos†</u>	<u>Derrame pleural</u>	<u>Enfermedad pulmonar intersticial</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Diarrea†, vómitos†, estomatitis, náuseas†, estreñimiento†, dispepsia</u>		
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Alopecia, exantema†, alteraciones de las uñas, prurito, piel seca</u>		
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Mialgia, artralgia</u>		
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u>	<u>Mucositis/inflamación de las mucosas, dolor†, edema†, fiebre, cansancio†, astenia†</u>	<u>Escalofríos</u>	

* Se incluyen reacciones adversas con un desenlace mortal.

† Excepto neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, aumento del lagrimeo, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia y alopecia, todos los acontecimientos de esta Tabla se notificaron también en por lo menos un 1 % de los pacientes que participaban en ensayos con Perjeta en monoterapia, aunque no necesariamente el Investigador los consideró relacionados causalmente con Perjeta. Los acontecimientos muy frecuentes (notificados en $\geq 1/10$ de los pacientes tratados con Perjeta en monoterapia) incluidos en la Tabla están marcados con †.

° Reacción anafiláctica/hipersensibilidad: se basa en un grupo de condiciones.

°° Reacción a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas: incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, véase *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*.

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

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

Reacciones adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que recibieron Perjeta y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel. A partir de ese momento, todas las reacciones adversas medicamentosas observadas en el grupo que recibió tratamiento con Perjeta y Herceptin® ocurrieron en < 10% de los pacientes, con la excepción de aquellos que tuvieron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefalea (11,4%) y fatiga (11,1%).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia del ventrículo izquierdo

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el de Perjeta (8,3% y 4,4%, respectivamente). La incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática también fue menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo placebo, en comparación con 1,0% en el de Perjeta) (véase Precauciones y advertencias).

Reacciones relacionadas con la infusión

En el ensayo pivotal se definió como reacción relacionada con la infusión a cualquier acontecimiento (independientemente de su causalidad) descrito como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citoquinas ocurrido durante una infusión o en el transcurso del mismo día en que se hubiere administrado la misma. En el ensayo pivotal, Fase III, WO20698 (CLEOPATRA), la dosis inicial de Perjeta se administró el día previo a la dosis de Herceptin® y docetaxel a fin de poder evaluar las reacciones asociadas con Perjeta. En el primer día en que sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de las reacciones vinculadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo tratado con placebo y del 13,0% en el grupo tratado con Perjeta, en donde la mayoría fueron leves o moderadas. Los eventos más frecuentes relacionados con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo en el que se administraron todos los medicamentos en el mismo día, las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron cansancio, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

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

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

8755



Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia (no incluyen reacciones a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas) durante el período entero de tratamiento fue del 9,1% en el grupo de pacientes tratados con placebo y del 11,0% en el grupo tratado con Perjeta, de los cuales el 2,5% y el 2% fueron de Grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3), respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 del grupo tratado con Perjeta experimentaron acontecimientos descritos como anafilaxia por el Investigador (*véase Precauciones y advertencias*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fue de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento. En función de las modificaciones realizadas en el tratamiento del estudio, se determinó que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron por lo menos un acontecimiento de leucopenia (62,4 % de los tratados en el grupo de Perjeta y 58,2 % de los del grupo de placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia. La neutropenia febril ocurrió en el 13,8 % de los pacientes tratados con Perjeta y 7,6 % de los tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvo una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento, y a partir de ese momento disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento, comparados con aquéllos de otras etnias y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Perjeta (26 %) que en el de placebo (12 %).

Diarrea

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), experimentaron diarrea el 66,8% de los pacientes tratados con Perjeta y el 46,3% de los tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grados 3 - 4 según el NCI-CTCAE fue del 7,9 % en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con el 5 % en los tratados con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 17 días en los pacientes tratados con Perjeta y de 8 días en los tratados con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

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

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

Exantema

El exantema ocurrió en un 45,2 % de los pacientes tratados con Perjeta, comparado con un 36,0% de los tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grados 1 ó 2 de gravedad, se manifestaron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándares, tales como, terapia tópica u oral del acné.

Anomalías de laboratorio

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la incidencia de reducciones en el recuento de neutrófilos Grados 3 - 4, NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos que recibieron tratamiento (85,9 % de los pacientes tratados con Perjeta y 86,6 % de los tratados con placebo, que incluyeron un 61,0% y 64,3% de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

Sobredosificación

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Perjeta. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrarse tratamiento sintomático apropiado.

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.

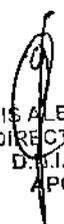
Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se registraron incompatibilidades entre Perjeta y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno o de poliolefina sin PVC. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta, debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones.

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

R



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



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

8 7 5 5



Período de validez

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30°C

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del medicamento una vez abierto que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

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

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

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "Período de validez".

Naturaleza y contenido del envase

Cada vial de 20 ml de vidrio clase I y tapa (caucho butilo), con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión, las cuales deben ser preparadas por un profesional de la salud.

Perjeta es de un solo uso y se administra por vía intravenosa mediante infusión.

No se debe agitar el vial. Deben ser retirados del vial 14 ml de Perjeta concentrado líquido y diluidos en bolsas para infusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %). Después de la dilución, 1 ml de la solución contiene aproximadamente 3,36 mg de Perjeta (840 mg/250 ml) para la dosis inicial, donde se requieren 2 viales, y aproximadamente 1,68 mg de Perjeta (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento, donde se requiere 1 vial.


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


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

8755



La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración en busca de partículas y cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, no se debe usar la solución. Una vez preparada la infusión, debe administrarse de inmediato. véase "Período de validez".

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.

Herceptin[®]
Trastuzumab
Roche

Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa

Vial con 150 mg: Industria Suiza
Vial con 440 mg: Industria Norteamericana
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

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

PR


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


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

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

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

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

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

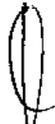
Indicaciones

Cáncer de Mama

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

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


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769
APODERADO


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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con HER2 positivo:

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (véanse *Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Herceptin debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (véanse *Precauciones y advertencias; y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

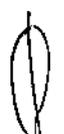
Herceptin en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para las metástasis.

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.


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


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

Propiedades farmacodinámicas

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

Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH), han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH.

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

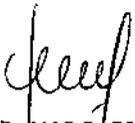
Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región juxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo 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

92. 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 (véase *Precauciones y advertencias*). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando 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.


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.769
APODERADO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

8755

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.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es el siguiente:

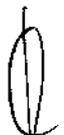
Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de la membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente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

En general, el resultado se considera positivo por FISH si la relación entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso 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 ensayos 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 el ensayo de HER2 pueden ser también aplicadas.

En cualquier 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 métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión del HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (es decir, 2+) y fuerte (3+).


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


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 38.139.067
 APODERADA

8 2 5, 5

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

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

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

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

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

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ es el siguiente:

je


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

8755



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

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


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


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 14.139.067
 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 y 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. Los pacientes que habían recibido una 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 habían recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de Herceptin en combinación con paclitaxel en pacientes que no han recibido tratamiento adyuvante previo con antraciclinas. Sin embargo, el tratamiento con Herceptin más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente 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 empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación llevado a cabo en un laboratorio central empleaba una escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes clasificados con tinción 2+ o 3+ mientras que se excluyeron aquellos con 0 ó 1+. Más del 70% de los pacientes incluidos 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 fueron evaluados mediante hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHQ3+ y el 95% de los pacientes era IHQ3+ y/o FISH positivo.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 48.139.067
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 siguiente Tabla:

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herceptin ¹	Herceptin más paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin más docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	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]). La supervivencia libre de progresión fue del doble 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 mejorías observadas para la combinación fueron 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).


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


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

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 que recibían 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 a recibir el tratamiento que contenía Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios con monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla siguiente:

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Herceptin ¹	Herceptin ²	Herceptin más paclitaxel ³	Herceptin más docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	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.

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

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

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 sólo (21,8% frente a 4,5%; $p = 0,0004$). Mayor cantidad de pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel sólo (12,6% comparado con 6,5%; $p = 0,377$).

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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 estudios multicéntricos, aleatorizados:

- El estudio BO16348 fue diseñado para comparar un año de tratamiento de Herceptin cada tres semanas en comparación con observación, en pacientes con cáncer de mama precoz con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si aplica). Los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante un año.
- Los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, 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 estudio NCCTG N9831 también se investigó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC → P en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.
- El estudio BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC o bien en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

En el estudio BO16348 el cáncer de mama precoz se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario, operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores son de al menos 1 cm de diámetro.

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, el cáncer de mama precoz se limitó 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 hormonal).

En el estudio BCIRG 006, el cáncer de mama precoz HER2 positivo se limitó a pacientes con ganglio linfático positivo o a pacientes con ganglio negativo de alto riesgo (se define como ausencia de compromiso de ganglios linfáticos [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).

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 38.139.067
APODERADA

Los resultados de eficacia del estudio BO16348 están resumidos en la siguiente Tabla:

Parámetros	Observación N = 1.693	Herceptin 1 Año N = 1.693	Valor de p vs. Observación	Proporción de riesgo vs. Observación
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento - N° de pacientes libre de evento	219 (12,9 %) 1.474 (87,1%)	127 (7,5%) 1.566 (92,5%)	< 0,0001	0,54
Sobrevida libre de Recaída - N° de pacientes con evento - N° de pacientes libre de evento	208 (12,3%) 1.485 (87,7%)	113 (6,7%) 1.580 (93,3%)	< 0,0001	0,51
Sobrevida libre de enfermedad a distancia - N° de pacientes con evento - N° de pacientes libre de evento	184 (10,9%) 1.508 (89,1%)	99 (5,8%) 1.594 (94,6%)	< 0,0001	0,50
Sobrevida global (muerte) - N° de pacientes con evento - N° de pacientes libre de eventos	40 (2,4%) 1.653 (97,6%)	31 (1,8%) 1.662 (98,2%)	0,24	0,75

Estudio BO16348: 12 meses de seguimiento.

72- Para el objetivo primario, la sobrevida libre de enfermedad, la proporción de riesgo expresada en beneficio absoluto, en términos de sobrevida libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos del porcentaje (85,8% comparado con 78,2%) a favor del brazo de Herceptin.

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

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

8755



En los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31 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, en 60 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m^2 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/m^2 como infusión i.v. continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o

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

Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABP B31 están resumidos en la siguiente Tabla. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC → P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC → PH.

Parámetros	AC → P (N = 1.697)	AC → PH (N = 1.672)	Proporción de riesgo vs. AC → P (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento (%)	261 (15,4)	133 (7,9)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recada a distancia - N° de pacientes con evento	174	90	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos sobrevida global) - N° de pacientes con evento (%)	92	62	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014

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

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

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

37

Para la variable primaria, sobrevida libre de enfermedad, la adición de Herceptin a paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. La proporción de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 11,8% (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, un análisis de la sobrevida libre de enfermedad reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la sobrevida libre de enfermedad. A pesar del cruce a Herceptin en el grupo control, la adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herceptin a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución/reducción del 37% en el riesgo de muerte.

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

- Docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como infusión i.v. 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).
- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como infusión 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 i.v. 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.

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


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


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

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)	Proporción de riesgo vs. 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
Recaída 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 = 0,024

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

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

Parámetros	AC → D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	Proporción de riesgo vs. 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
Recaída 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.


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


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

En el estudio BCIRG 006, para el objetivo primario, sobrevida libre de enfermedad, la proporción de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 5,8% (86,7% comparado con 80,9%) en el grupo AC → DH (Herceptin) y de 4,6% (85,5% comparado con 80,9%) en el grupo de DCarbH (Herceptin) comparado con AC → D.

En el estudio 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 (Proporción de riesgo = 1,16, IC 95% [0,73 – 1,83]) para DCarbH (TCH) frente a AC → D (AC → T) (Proporción de riesgo = 0,97, IC 95% [0,60 – 1,55] para AC → DH (AC → TH) comparado con AC → D).

Además, se llevó a cabo un análisis 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 siguiente Tabla.

	AC → PH (vs. AC → P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)	AC → DH (vs. AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC → D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia sobrevida libre de enfermedad proporción de riesgo (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Análisis exploratorio post-hoc con sobrevida libre de enfermedad y efectos sintomáticos cardíacos proporción de riesgo (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.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 181139.067
APODERADA

875,5

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

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

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, en el estudio MO16432, ensayo 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 estudio se reclutó 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 estudio 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:

- Doxorubicina 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 1° y 8° día de 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 estudio MO16432 se resumen en la Tabla siguiente. La duración media del seguimiento del grupo de Herceptin fue 3,8 años.

12

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

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

Parámetros	Quimio + Herceptin (N = 115)	Quimio solo (N = 116)	Proporción de riesgo (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de eventos			
Nº de pacientes con evento	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Sobrevida Global			
Nº 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 porcentaje de supervivencia libre de eventos a los tres años (65% en comparación con 52%).

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Herceptin se ha estudiado en el ensayo BO18255 de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- Capecitabina – 1.000 mg/m² diarios, por vía oral, 2 veces por día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).
- o
- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m² por día, en infusión i.v. continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

- Cisplatino - 80 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos el primer día de cada ciclo.


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


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

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

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

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

^a = Odds ratio

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

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


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


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

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

Immunogenicidad

Se evaluó la producción de anticuerpos en 903 pacientes tratados con Herceptin, solo o en combinación con quimioterapia. En un paciente, se detectó anticuerpos humanos anti-trastuzumab sin que tuviera manifestaciones alérgicas.

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

Pacientes pediátricos

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

Propiedades farmacocinéticas

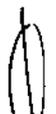
Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz y en pacientes con cáncer gástrico avanzado. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Herceptin.

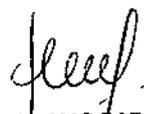
Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

La farmacocinética, no lineal, donde el clearance disminuye con el aumento de dosis se demostró mediante infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez por semana.

Vida media

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


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


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

Farmacocinética en estado estacionario

El estado estacionario debe alcanzarse en 27 semanas aproximadamente (190 días ó 5 vidas medias de eliminación). Para cáncer de mama metastásico en la evaluación de la farmacocinética (dos compartimentos, modelo-dependiente) en estudios en fases I, II y III, la mediana prevista de ABC en estado estacionario en un período de 3 semanas fue tres veces 578 mg/día/l (1.677 mg/día/l) con 3 dosis semanales de 2 mg/kg y 1.793 mg/día/l con una dosis cada tres semanas de 6 mg/kg, la mediana estimada de las concentraciones máximas fueron 104 mg/l y 189 mg/l y las concentraciones mínimas fueron 64,9 mg/l y 47,3 mg/l, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se administró una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, usando un modelo-independiente o análisis no-compartimental (ANC), la media de la concentración mínima en el estado estacionario medida en el ciclo 13 (semana 37) fue de 63 mg/l. La media de la concentración mínima en el estado estacionario fue comparable a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo un régimen semanal.

Clearance

El clearance típico de trastuzumab (para un peso corporal de 68 kg) fue 0,241 litro/día.

Se han evaluado los efectos de las características de los pacientes (tales como, edad o creatinina sérica) sobre la disponibilidad de trastuzumab. Los datos sugieren que la biodisponibilidad de trastuzumab no se altera en ninguno de estos grupos de pacientes (*véase Posología y formas de administración*); sin embargo, los estudios no se diseñaron específicamente para investigar el impacto de la alteración renal sobre la farmacocinética.

Volumen de distribución

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) y periférico (V_p) fue aproximadamente de un volumen sérico de 3,02 litros y 2,68 litros, respectivamente, en pacientes estándar.

Antígeno ("shed antigen") circulante

Las concentraciones detectables del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno circulante o "shed antigen") se ha detectado en suero de algunas pacientes con tumores de mama que sobreexpresan HER2. La determinación del antígeno circulante en muestras de suero basales revelaron que el 64% (286/447) de los pacientes tenían antígeno circulante detectable, con un rango tan elevado como 1.880 ng/ml (mediana = 11 ng/ml). Los pacientes con niveles basales más elevados de antígeno circulante tenían más probabilidad de tener concentraciones valle séricas más bajas de trastuzumab. No se observó relación entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.


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


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

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Farmacocinética en estado estacionario

Se usó un modelo farmacocinético poblacional bicompartimental no lineal, basado en los datos del estudio BO18255 en fase III, para estimar la farmacocinética en estado estacionario en pacientes con cáncer gástrico avanzado, a los que se les administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. Los niveles séricos de trastuzumab observados fueron más bajos y por lo tanto, el clearance total estimado en pacientes con cáncer gástrico metastásico fue más alto que en pacientes con cáncer de mama que recibieron el mismo régimen posológico. No se conoce la razón de esto. A altas concentraciones, el clearance total es predominantemente un clearance lineal y la vida media en pacientes con cáncer gástrico metastásico es aproximadamente 26 días. El valor medio anticipado de ABC en el estado estacionario (durante un período de 3 semanas en estado estacionario) es de 1.213 mg/día/litro. El valor medio de $C_{m\acute{a}x}$ en el estado estacionario es de 132 mg/litro y el valor medio de $C_{m\acute{i}n}$ en estado estacionario es de 27,6 mg/litro.

No hay datos disponibles acerca de la cantidad de dominio extracelular del receptor HER2 circulante en plasma (antígeno circulante) en pacientes con cáncer gástrico.

Datos preclínicos sobre seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses, o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios 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.

Posología y formas de administración

El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

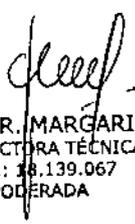
Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). El tratamiento con Herceptin únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración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

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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.


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


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

Pauta semanal

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), el paclitaxel o el docetaxel fueron administrados el día siguiente después de la dosis de inicio de Herceptin (para información acerca de las dosis, véase el prospecto de envase de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis siguientes de Herceptin si la dosis precedente de Herceptin fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasasa

En el ensayo pivotal (BO16216) se administró Herceptin junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Herceptin y anastrozol (para información acerca de la dosis, véase el prospecto de envase de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasasa).

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada 3 semanas la dosis de inicio recomendada de Herceptin es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de Herceptin es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.

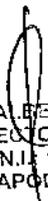
En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel después de quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

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

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada 3 semanas, comenzando 3 semanas después de la dosis de inicio.


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


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

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

Duración del tratamiento

Los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) o cáncer gástrico metastásico (CGM) deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero.

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. 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 períodos. *Consulte el prospecto de envase de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.*

Pérdidas de dosis

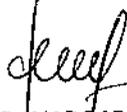
Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido una semana o menos, debe administrársele tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Por tanto, la dosis de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) debe seguir siendo administrada de acuerdo con la pauta previa.

Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin 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). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se debe administrar a partir de ese momento.

Poblaciones especiales de pacientes

Los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin no se altera en base a la edad o a la creatinina sérica (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada no recibieron dosis reducidas de Herceptin. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.


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


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

8 7 5 5



Pacientes pediátricos

Herceptin no está recomendado para uso en niños menores de 18 años debido a insuficientes datos sobre seguridad y eficacia.

Método de administración

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herceptin debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis 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 (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede continuarse 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 instrucciones de uso y manipulación de Herceptin, véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*.

Contraindicaciones

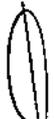
Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) 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.


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


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

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Herceptin pueden estar en mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (*New York Heart Association* [NYHA] clases II – IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos han sido observados en pacientes tratados con Herceptin solo o en combinación con taxanos después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado con mortalidad (*véase Reacciones adversas*). Además, se debe tener cuidado en el tratamiento de pacientes con factores de mayor riesgo cardíaco (por ejemplo, hipertensión, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca, disfunción diastólica, edad avanzada).

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal, incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner TAC multislice (MUGA) o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se debe repetir la evaluación cardiológica, como la realizada al inicio del estudio, 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.

Dado que la vida media de Herceptin es aproximadamente de 28 – 38 días, éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 27 semanas después de la finalización del tratamiento con Herceptin. Los pacientes que reciban antraciclinas después de la supresión de Herceptin, también pueden tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca.

Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 27 semanas después de suspender Herceptin. Si éstas se emplearan, 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 los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca.

Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización 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 en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, antecedentes de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentados, y en cáncer de mama precoz (CMP) en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55% o menos.


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


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

Si hay un descenso de 10 puntos en la fracción de eyección (FE) desde la línea base y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetirse la evaluación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) después de aproximadamente 3 semanas. Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no ha mejorado o ha disminuido más, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herceptin, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos. En los ensayos pivotaes, la mayoría de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento médico estándar. Este incluyó diuréticos, glucósidos cardíacos, betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

No se recomienda la administración de Herceptin y antraciclinas en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

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


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


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

Fueron excluidos de los ensayos clínicos de cáncer de mama adyuvante con Herceptin, los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, los que requieran medicación para angina de pecho, con antecedentes y/o que presenten insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA, II - IV), con otras cardiomiopatías, los que precisen medicación para arritmias cardíacas, con enfermedad valvular clínicamente significativa, con hipertensión poco controlada (hipertensión controlada por medicación opcional), y con derrame pericárdico hemodinámicamente vrt.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar Herceptin y antraciclina simultáneamente en combinación para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con cáncer de mama precoz se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró Herceptin después de la quimioterapia con antraciclina en comparación con la administración de un régimen sin antraciclina de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de eventos cardíacos fue más marcado cuando Herceptin se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

En uno de los tres estudios pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG 006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclina; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina y ciclofosfamida seguido de taxano y taxanos, carboplatino y Herceptin).

Los factores de riesgo para un evento cardíaco identificados en cuatro grandes estudios de tratamiento adyuvante incluyeron edad avanzada (mayores de 50 años), bajo nivel basal y disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (< 55%), fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) baja antes o después de la iniciación del tratamiento con paclitaxel, terapia con Herceptin, y uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron Herceptin después de la finalización de la quimioterapia adyuvante el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclina administrada antes de la iniciación de Herceptin y un alto índice de masa corporal (IMC).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclina en pacientes no tratados previamente y solo con regímenes de antraciclina a dosis bajas (dosis máximas acumulativas: doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m²).

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con dosis bajas de antraciclina y Herceptin en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica.


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


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

Los siguientes pacientes fueron excluidos del estudio GBG-26 (NOAH) en el tratamiento de neoadyuvancia-adyuvancia y no se recomienda este tratamiento para estos pacientes:

- Disfunción cardíaca clase mayor o igual II según NYHA.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 55% por escáner MUGA o ecocardiograma.
- Historial documentado de insuficiencia cardíaca congestiva, angina de pecho que requiere medicamentos antianginosos, evidencia de un infarto transmural en el ECG, hipertensión mal controlada (por ejemplo, presión sistólica > 180 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg), enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, o arritmias de alto riesgo no controladas.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada. En el estudio GBG-26 (NOAH), Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía 3 ciclos de doxorubicina neoadyuvante (dosis acumulativa de doxorubicina 180 mg/m²). La incidencia de síntomas de disfunción cardíaca fue baja en el grupo de Herceptin (2 de 115 pacientes, 1,7%).

Solo unos pocos pacientes en el estudio GBG-26 (NOAH) tenían más de 65 años de edad. Por lo tanto, la experiencia clínica en este grupo de pacientes es limitada, y por lo tanto el tratamiento neoadyuvante-adyuvante no está recomendado para pacientes mayores de 65 años.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se reportaron casos de reacciones adversas a la infusión con Herceptin intravenoso. Se debe utilizar premedicación para reducir los riesgos de aparición de este tipo de reacciones.

Se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncospasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Los pacientes deben ser observados por reacciones a la infusión. La interrupción de una infusión i.v. puede ayudar a controlar tales síntomas cuando éstos disminuyan puede reanudarse la infusión. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético, como por ejemplo, meperidina o paracetamol, o un antihistamínico, como por ejemplo, difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica 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 Herceptin (*véase Contraindicaciones*).


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


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

8 7 5 5

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 con Herceptin. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactarse con su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el período de poscomercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de Herceptin (*véase Reacciones adversas*). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones y pueden ocurrir como parte de una reacción a la infusión o con un inicio tardío. 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 que se conoce que están asociadas con enfermedad pulmonar intersticial, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Herceptin inyectable multidosis

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios relativos al efecto sobre la capacidad de conducir y usar máquinas. Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión deben ser advertidos para que no conduzcan o manejen maquinarias hasta que los síntomas remitan.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 38.139.067
APODERADA

8 7 5 5

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*), a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herceptin sin que se haya revelado evidencia alguna de 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 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 asociados con hipoplasia pulmonar fetal fatal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herceptin. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. 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, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

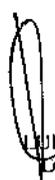
Lactancia

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de Herceptin 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 desconoce si trastuzumab se secreta en 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 la terapia y hasta los 6 meses después de finalizar dicha terapia.

Fertilidad

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*), a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herceptin, sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad.

PR.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 48.139.067
APODERADA

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. Según los resultados del análisis farmacocinético poblacional (H0407g, H0551g, H0649g, y H0648g) 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 doxorrubicina (y sus principales metabolitos 6- α -hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorrubicinol, 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 doxorrubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinoma, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no se han esclarecido aún.

Los datos del ensayo JP16003, con un brazo 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 avanzado 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 la terapia asociada de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una semivida 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 el empleo simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

Al comparar 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
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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 se registró ningún efecto manifiesto de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no parece influir sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Reacciones adversas

Ensayos clínicos

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin se encuentran cardiotoxicidad, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia) y acontecimientos adversos pulmonares.

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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Se ha agregado una categoría adicional, "frecuencia 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.

Lista de reacciones adversas

En la Tabla siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin, sólo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes. Los ensayos pivotaes incluidos son:

- H0648g y H0649g: Herceptin como monoterapia o en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico.
- M77001: Docetaxel, con o sin Herceptin en cáncer de mama metastásico.
- BO16216: Anastrozol con o sin Herceptin en cáncer de mama metastásico HER2 positivo y receptor hormonal positivo.
- BO16348: Herceptin como monoterapia siguiendo a la quimioterapia adyuvante en cáncer de mama HER2 positivo.
- BO18255: Herceptin en combinación con fluoropirimidina y cisplatino frente a quimioterapia sola de primera línea de tratamiento en cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.


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


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

8 7 5 5

- B31, N9831: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel.
- BCIRG 006: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con docetaxel o Herceptin administrado en combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- MO16432: Herceptin administrado simultáneamente en combinación con un régimen neoadyuvante de doxorrubicina más paclitaxel, paclitaxel y ciclofosfamida más metotrexato más 5-fluorouracilo, seguido de Herceptin como monoterapia adyuvante en el posoperatorio.

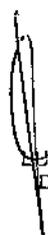
Como Herceptin se utiliza habitualmente con otros agentes quimioterápicos y radioterapia, a menudo es difícil determinar la relación causal de un evento adverso por un medicamento en particular/radioterapia.

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

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Infección</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Gripe</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Faringitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Sinusitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Rinitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección del tracto respiratorio superior</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>Frecuentes</u>

PR


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


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

8755



Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Anemia</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Trombocitopenia</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Neutropenia febril</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Disminución del recuento de células blancas glóbulos blancos o leucocitos / Leucopenia</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Neutropenia</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Disminución de peso / Pérdida de peso</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Incremento de peso</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Pérdida del apetito</u>	<u>Muy frecuentes</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Insomnio</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Depresión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Ansiedad</u>	<u>Frecuentes</u>


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


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

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Vértigo</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Cefalea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Hipoestesia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Parestesia</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Hipoestesia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Disgeusia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Hipertonía</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Neuropatía periférica</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Somnolencia</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Aumento del lagrimeo</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Conjuntivitis</u>	<u>Muy frecuentes</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>+Insuficiencia cardíaca (congestiva)</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Cardiomiopatía</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>+¹Taquiarritmia supraventricular</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Disminución de la fracción de eyección*</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>¹Palpitaciones</u>	<u>Frecuentes</u>


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


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

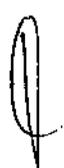
Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>Linfedema</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Sofocos</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>⁺¹Hipotensión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Hipertensión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Vasodilatación</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<u>⁺Disnea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Epistaxis</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Dolor orofaríngeo</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Tos</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Rinorrea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Asma</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Alteración pulmonar</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>⁺Derrame pleural</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Diarrea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Vómitos</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Náuseas</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Dolor abdominal</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Hinchazón labial</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Dispepsia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Estreñimiento</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Estomatitis</u>	<u>Muy frecuentes</u>

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>	<u>Eritema</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Rash</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Alopecia</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Acné</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Sequedad de piel</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Hiperhidrosis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Erupción maculopapular</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Alteración de las uñas</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Prurito</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Onicoclasia</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>	<u>Artralgia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Mialgia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Artritis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor de espalda</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor óseo</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Espasmos musculares</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor de cuello</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor en las extremidades</u>	<u>Frecuentes</u>

re


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


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

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa*</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>	<u>Astenia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Dolor torácico</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Escalofríos</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Fatiga</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Síntomas gripales</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Reacción relacionada con la infusión</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Dolor</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Fiebre</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Edema periférico</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Inflamación de la mucosa</u>	<u>Muy frecuentes-</u>
	<u>Edema</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Dolor en el lugar de la inyección**</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Malestar</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Toxicidad inducida a las uñas</u>	<u>Muy frecuentes</u>

* Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fueron identificadas como los eventos que ocurrieron con al menos una diferencia de 2% en comparación con el grupo de control, en al menos uno de los principales ensayos clínicos aleatorizados.

Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) fueron incluidas en la categoría apropiada de la Clasificación por órganos y sistemas, y se presentan en una única tabla de acuerdo con la incidencia más alta observada en cualquiera de los principales ensayos clínicos.

† Indica reacciones adversas que han sido comunicadas asociadas con un desenlace de muerte.

‡ Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente vinculadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.


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


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

Las siguientes reacciones adversas fueron comunicadas en los ensayos clínicos pivotaes con una frecuencia $\geq 1/10$ en cualquiera de los brazos de tratamiento (en BO16348 $\geq 1\%$ en 1 año) y sin que ocurrieran diferencias significativas entre el brazo de Herceptin y el brazo comparador: letargia, hipoestesia, dolor en las extremidades, dolor bucofaríngeo, conjuntivitis, linfedema, aumento de peso, toxicidad ungueal, dolor musculoesquelético, faringitis, bronquitis, molestia torácica, dolor epigástrico, gastritis, estomatitis, vértigo, sofocos, hipertensión, hipo, síndrome de mano-pie, dolor de pecho, onicorrexia, disnea de esfuerzo y disuria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, la tasa posicional de anticuerpos contra el fármaco (independientemente del resultado de anticuerpos contra el fármaco al inicio) era 3,4% en los pacientes tratados con Herceptin formulación intravenosa y 6,8% en aquellos tratados con Herceptin formulación subcutánea a dosis fija. Estos anticuerpos no parecieron haber afectado la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa) y la seguridad de Herceptin formulación intravenosa y de Herceptin formulación subcutánea a dosis fija.

Disfunción cardíaca

En pacientes tratados con Herceptin se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S₃, o reducción de la fracción de eyección (véase Precauciones y advertencias).

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

En función de los criterios aplicados para determinar la disfunción cardíaca, la incidencia en los ensayos pivotaes metastásicos varió entre 9% y 12% en el subgrupo de Herceptin con paclitaxel, en comparación con el 1% - 4% para el subgrupo de paclitaxel solo. La tasa para la monoterapia con Herceptin fue del 6% - 9%. La mayor tasa de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que recibieron Herceptin concomitantemente con antraciclina/ciclofosfamida (27%), significativamente mayor que en el subgrupo que recibió antraciclina/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un estudio prospectivo con monitoreo subsecuente de la función cardíaca, la incidencia de la insuficiencia cardíaca sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel, en comparación con el 0% en aquellos tratados con docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el tratamiento estándar para insuficiencia cardíaca.


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 08.139.067
APODERADA

8755

Cáncer de Mama Precoz (CMP) (Tratamiento adyuvante)

En tres ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca grado 3/4 (insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes que recibieron quimioterapia sola y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente a un taxano (0,3% – 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0%). La tasa de eventos cardíacos a los 3 años en pacientes que recibieron AC → P (doxorubicina más ciclofosfamida seguida de paclitaxel) más H (trastuzumab) se estimó en 3,2%, en comparación con el 0,8% en pacientes tratados con AC → P. No se observó un incremento en la incidencia acumulada de eventos cardíacos con el seguimiento posterior a los 5 años.

Las tasas de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, a los 5,5 años, en los grupos de tratamiento fueron del 1,0% en el AC → D (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel), 2,3% en el AC → DH (doxorubicina más ciclofosfamida, seguida de docetaxel más trastuzumab) y de 1,1% en el DCarbH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). Las tasas de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (de grado 3 – 4), a los 5 años, en los grupos de tratamiento fueron del 0,6% en el grupo AC → D, del 1,9% en el AC → DH y del 0,4% en el DCarbH. El riesgo global de desarrollar eventos cardíacos sintomáticos fue bajo y similar para los pacientes en los grupos AC → D y DcarbH; con relación a ambos grupos, en el AC → D y en el DcarbH, hubo un mayor riesgo de desarrollar un evento cardíaco sintomático en los pacientes del grupo AC → DH, apreciable por un continuo incremento en la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, hasta el 2,3% en comparación con aproximadamente el 1% en los dos grupos de comparación (AC → D y DCarbH).

Cuando se administró Herceptin después de completar el tratamiento adyuvante con quimioterapia, se observó insuficiencia cardíaca (NYHA clase III – IV) en 0,6% de los pacientes en el grupo de un año, luego de una mediana de seguimiento de 12 meses. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda después de un año de tratamiento con Herceptin, después de una mediana de seguimiento de 3.6 años, seguía siendo baja en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA clases III y IV) después de un año de tratamiento con Herceptin (análisis combinado de los dos grupos de tratamiento con Herceptin) fue de 0,89%, después de una mediana de seguimiento de 8 años; y la tasa de insuficiencia ventricular izquierda sintomática leve y asintomática fue de 6,35%.

La reversibilidad de la insuficiencia cardíaca congestiva grave (definida como una secuencia de por lo menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después del evento) fue evidente para 70,0% de los pacientes tratados con Herceptin. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática leve y asintomática se demostró en el 83,1% de los pacientes tratados con Herceptin. Aproximadamente el 10% de los criterios de valoración cardíaca se produjo después de completar Herceptin.


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


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

8755

Cáncer de Mama Precoz (CMP) (Tratamiento neoadyuvante-adyuvante)

En general en el ensayo clínico, la incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue de hasta 1,7% en el grupo de Herceptin, cuando se administró Herceptin simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante con tres a cuatro ciclos de una antraciclina neoadyuvante (dosis acumulada de 180 mg/m² de doxorubicina o de 360 mg/m² de epirrubicina).

No obstante, en el estudio pivotal de Herceptin subcutáneo (BO22227), con una mediana de seguimiento de 12 meses, la incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 0% en el grupo tratado con Herceptin formulación intravenosa y 0,7% en el grupo tratado con Herceptin formulación subcutánea a dosis fija.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

En el momento de la selección en el estudio BO18255, el valor medio de FEVI fue de 64% (intervalo 48% - 90%) en el grupo tratado con fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (intervalo 50% - 86%) en el grupo tratado con Herceptin más fluoropirimidina/cisplatino (H+FP).

La mayoría de las disminuciones de la FEVI señalados en el estudio BO18255 fue asintomática, a excepción de un paciente del grupo tratado con Herceptin, cuya disminución de FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

Resumen de cambios de la FEVI con respecto al valor basal.

Disminución de FEVI: valor menor después de la selección	Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
* Disminución de FEVI de ≥ 10% hasta un valor de < 50%	1,1%	4,6%
Valor absoluto < 50%	1,1%	5,9%
* Disminución de FEVI de ≥ 10% hasta un valor de ≥ 50%	11,8%	16,5%

*Solo incluye pacientes cuyo método de evaluación en la visita es el mismo que en el momento de su evaluación inicial (PF, N = 187 y H+FP, N = 237).


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


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

Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255).

	Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥ Grado 3 (NCI CTCAE v3.0)	*3%	**1%

* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

** 4 pacientes experimentaron 5 eventos.

En general, no existieron diferencias significativas en la disfunción cardíaca entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Las reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad tales como escalofríos y/o fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, brocospasmo, taquicardia, saturación de oxígeno reducida y dificultad respiratoria fueron observadas en todos los ensayos clínicos con trastuzumab (véase *Precauciones y advertencias*).

La tasa de reacciones a la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, ya sea que trastuzumab se administró concomitantemente con quimioterapia o como monoterapia, y de la metodología de recopilación de datos.

En cáncer de mama metastásico, la tasa de reacciones a la infusión varió desde 49% hasta 54% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 36% al 58% en el grupo comparador (que puede haber contenido otra quimioterapia). La tasa de reacciones severas a la infusión (Grado 3 o superior) osciló entre el 5% y el 7% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 5% al 6% en el grupo comparador.

En cáncer de mama precoz, la tasa de reacciones a la infusión osciló entre 18% y 54% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 6% al 50% en el grupo comparador (que puede haber contenido otra quimioterapia). La tasa de reacciones severas a la infusión (Grado 3 o superior) varió desde el 0,5% hasta el 6% en el grupo tratado con trastuzumab en comparación con el 0,3% al 5% en el grupo comparador.


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


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

En el tratamiento neoadyuvante (BO22227), la tasa de reacciones a la infusión fue de 36% en el grupo tratado con Herceptin formulación intravenosa y de 44% en el grupo tratado con Herceptin formulación subcutánea a dosis fija; las reacciones graves de Grado 3 fueron de 2% en el grupo tratado con Herceptin formulación intravenosa y de 1% en el grupo tratado con Herceptin formulación subcutánea a dosis fija. No se registraron reacciones a la infusión de Grados 4 o 5.

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

Hematotoxicidad

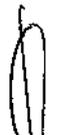
Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Después de la administración de Herceptin como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico la toxicidad hematológica es poco frecuente. Se observaron casos de leucopenia, trombocitopenia y anemia (Grado 3 de la OMS) en < 1% de los pacientes. No se observaron toxicidades de Grado 4 de la OMS. Se produjo un incremento en la toxicidad hematológica Grados 3 o 4 de la OMS en pacientes tratados con Herceptin en combinación con paclitaxel, en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo (34% frente al 21%). La toxicidad hematológica también aumentó en los pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel, en comparación con docetaxel solo (32% neutropenia Grados 3 - 4 frente al 22%, utilizando criterios NCI-CTC). La incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica también se incrementó en los pacientes tratados con Herceptin más docetaxel (23% frente al 17% de los pacientes tratados con docetaxel solo).

En el estudio BO16348, el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron un cambio en 3 o 4 grados (utilizando criterios NCI-CTC) respecto del valor basal, en comparación con el 0,6% en el grupo de observación.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentemente reportadas que ocurrieron con una tasa de incidencia de por lo menos 1% por el tratamiento de estudio, que fueron clasificadas como trastornos de la sangre y del sistema linfático, se detallan a continuación:


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

Reacciones adversas de Grado ≥ 3 más frecuentemente reportadas como trastornos de la sangre y del sistema linfático.

	Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 290) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)	Trastuzumab/ Fluoropirimidina/ Cisplatino (N = 294) (% de pacientes en cada grupo de tratamiento)
Neutropenia	30%	27%
Anemia	10%	12%
Neutropenia febril	3%	5%
Trombocitopenia	3%	5%

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una reacción adversa de Grado ≥ 3 (NCI-CTCAE v 3.0) que ha sido clasificado dentro de los trastornos de la sangre y del sistema linfático fue del 38% en el grupo FP y del 40% en el grupo FP + H.

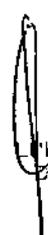
En general, no se observaron diferencias significativas en hematotoxicidad entre el grupo de tratamiento y el grupo comparador.

Reacciones pulmonares

Rara vez ocurren reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herceptin y se han asociado a un desenlace de muerte. Entre estas 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*).

Los detalles de medidas para minimizar el riesgo de acuerdo con el Plan de Manejo de Riesgos de la Comunidad Europea se mencionan en *Precauciones y advertencias*.

Pa


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


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

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Se observó toxicidad hepática (Grados 3 – 4 de la OMS) en el 12% de los pacientes, después de la administración de Herceptin en monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. La toxicidad en el hígado fue asociada con la progresión de la enfermedad en el 60% de estos pacientes.

Se observó con menor frecuencia toxicidad hepática (Grados 3 o 4 de la OMS) entre los pacientes que recibieron Herceptin y paclitaxel, que entre los pacientes que recibieron paclitaxel solo (7% en comparación con el 15%).

No se registró toxicidad renal (Grados 3 o 4 de la OMS).

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

En el estudio BO18255 no se observaron diferencias significativas en la toxicidad hepática y renal entre los dos grupos de tratamiento.

La toxicidad renal de Grado ≥ 3 (NCI-CTCAE, v 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herceptin (3%), que en los tratados con F + P (2%).

Las reacciones adversas de Grado ≥ 3 (NCI-CTCAE, v 3.0) registradas como trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia, fue el único evento adverso reportado y no fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron Herceptin (1%), que en los del grupo tratado con F + P (< 1%).

Diarrea

Cáncer de Mama Metastásico (CMM) y Cáncer de Mama Precoz (CMP)

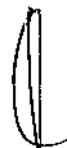
El 27% de los pacientes tratados con Herceptin como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico experimentó diarrea. También se ha observado un incremento en la incidencia de diarrea, principalmente de leve a moderada, en los pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel en comparación con los pacientes que recibieron paclitaxel solo.

El 8% de los pacientes tratados con Herceptin en el estudio BO16348 experimentaron diarrea durante el primer año de tratamiento.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

En el estudio BO18255, 109 pacientes (37%) que participaron en el grupo de tratamiento con Herceptin en comparación con 80 pacientes (28%) del grupo comparador experimentaron diarrea de cualquier grado. El porcentaje de pacientes que experimentaron diarrea de Grado ≥ 3 (NCI-CTCAE, v 3.0) fue del 4% en el grupo tratado con FP en comparación con el 9% en el grupo tratado con FP + H.

PR


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


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

8755



Infecciones

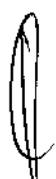
En pacientes tratados con Herceptin se observó una mayor incidencia de las infecciones, principalmente las infecciones respiratorias superiores leves de importancia clínica menor, o infecciones de catéter.

Experiencia poscomercialización

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	+Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Coma	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Madarosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Taquicardia	Frecuencia no conocida

MR


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


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

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺ Sibilancia	Muy frecuentes
	Neumonitis	Raras
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Broncospasmos	Frecuencia no conocida
	⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida
	⁺ Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
		Neumonía
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	Raras
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuencia no conocida
	Urticaria	Frecuencia no conocida

YR


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


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

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización: (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida

[†] Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

[‡] Indica reacciones adversas que han sido comunicados mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

Poscomercialización - Reacciones adversas históricamente reportadas

La siguiente Tabla indica las reacciones adversas que históricamente se reportaron en pacientes que recibieron Herceptin. Como no se encontraron evidencias de una asociación causal entre Herceptin y estos hallazgos, dichos eventos adversos no son considerados esperados con fines de información regulatoria.

Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización.

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Herpes zóster	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
	Meningitis	Frecuencia no conocida
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
	Cistitis	Frecuencia no conocida


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


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

Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización:
(Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	*Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
	Anafilaxis	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Trastorno cerebrovascular	Frecuencia no conocida
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Letargo	Frecuencia no conocida
	<u>Vértigo</u>	<u>Muy frecuentes</u>
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo	Frecuencia no conocida
	Disnea de esfuerzo	Frecuencia no conocida

192

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

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

Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización:
(Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestias en el pecho	Frecuencia no conocida

* Indica reacciones adversas que han sido comunicados asociados a un desenlace de muerte.

Sobredosificación

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

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

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

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Herceptin y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

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

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

Período de validez

- Vial con 150 mg:

Período de validez de la solución reconstituida

Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C (no congelar).

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

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura máxima de 30° C.

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

- Vial con 440 mg:

Período de validez de la solución reconstituida

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


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


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

8755

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

Si se utiliza agua esterilizada para reconstituir el vial con 440 mg, la solución es estable sólo durante 24 horas y debe ser descartada posteriormente.

Período de validez de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura máxima de 30°C.

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

No congelar la solución reconstituida.

Precauciones especiales de conservación

- Vial con 150 mg y vial con 440 mg:

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

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución (véase *Período de validez*).

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

Reconstitución

Herceptin se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida de Herceptin puede causar problemas con la cantidad de solución de Herceptin que se pueda extraer del vial.

re


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


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

- Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg:

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

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables en el vial que contiene Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡No lo agite!

- Instrucciones para la reconstitución - vial con 150 mg:

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables en el vial que contiene el Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡No lo agite!

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

Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

- en base a la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis subsiguientes cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

8755



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

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 del combo pack

1 vial de Perjeta®
con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab
concentrado para solución para infusión
+ 1 vial de Herceptin®
con 440 mg de trastuzumab
polvo para concentrado para solución
para infusión intravenosa
+ 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática
para inyectables

envase con 1 combo pack

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Perjeta®: Certificado N° 57.113.

Herceptin®: Certificado N° 48.062.

12.


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


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



8755

Perjeta®:

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza
Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Herceptin® 440 mg:

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza
Por: Genentech Inc.,
South San Francisco, California, EE.UU.

Perjeta®-Herceptin® combo pack:

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

Perjeta®: *Fecha de última revisión: Junio 2013.*

RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 2.0C + CDS: 3.0S.

Herceptin®: *Fecha de la última revisión: Junio 2013.*

RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 12.0C + CDS: 13.0S + CDS: 13.1S.

Perjeta®-Herceptin® combo pack: *Fecha de última revisión: Julio 2013.*

O + EMA + ANMAT C004 + CDS: 1.0C + CDS: 2.0S.

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

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

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

7 5 5

Perjeta®-Herceptin® combo pack

Pertuzumab-Trastuzumab

(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Perjeta®-Herceptin® combo pack

Pertuzumab -Trastuzumab

Roche

Cada unidad de Perjeta®-Herceptin® combo pack se encuentra conformada por:

1 vial de Perjeta® con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab concentrado para solución para infusión.

1 vial de Herceptin® con 440 mg de trastuzumab polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables.

Industria Suiza

Expendio bajo receta archivada

A continuación se detallan los Prospectos Información para el paciente de ambos productos.

**Perjeta® 420 mg concentrado para solución para infusión
Pertuzumab**

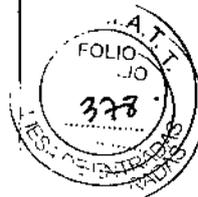
Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.769
DIRECTOR TÉCNICO

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

8 7 5 5



Contenido de la Información para el paciente

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

1. QUÉ ES PERJETA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Perjeta contiene el principio activo pertuzumab y se utiliza para tratar a pacientes adultos con cáncer de mama cuando:

- Se ha identificado que el cáncer es del tipo "HER2-positivo", su médico le realizará exámenes para verificar si este diagnóstico es correcto.
- El cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (metástasis) y no ha sido tratado previamente con un medicamento para el cáncer (quimioterapia) u otros fármacos que se unen al HER2, o bien si el cáncer ha progresado después de un tratamiento previo.

Además de Perjeta, usted recibirá Herceptin® y el quimioterápico docetaxel. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Para mayor información sobre estos otros productos consulte con su médico.

¿Cómo actúa Perjeta?

Perjeta es un tipo de medicamento conocido como "anticuerpo monoclonal" que se une a objetivos específicos dentro del cuerpo y a las células cancerosas.

Perjeta reconoce y se une a un objetivo en su cuerpo que se denomina "receptor del factor del crecimiento epidérmico humano 2" o HER2. HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta se une al HER2 en las células cancerosas, puede retrasar o impedir su crecimiento, e incluso puede eliminarlas.


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

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PERJETA

No debe administrarse Perjeta si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Perjeta*). Si usted desconoce si es alérgico, consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta si:

- Usted padece problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento para ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, paro cardíaco reciente) – su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.
- Usted ha experimentado afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.
- Usted ha recibido alguna vez quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, como por ejemplo doxorubicina o epirubicina. Estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de afecciones cardíacas con Perjeta.

En caso de padecer alguno de los anteriores (o si no está seguro), consulte con su médico antes de recibir Perjeta.

Reacciones relacionadas con la infusión

Usted podría experimentar reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico lo controlará para detectar efectos adversos durante la infusión y en los próximos 30 a 60 minutos. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la infusión, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.

Problemas cardíacos

El tratamiento con Perjeta puede afectar el corazón. Por lo tanto, se controlará la función cardíaca antes y durante el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre los síntomas de las afecciones cardíacas, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.


 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

Neutropenia febril (nivel bajo de glóbulos blancos sanguíneos y fiebre)

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel), el número de glóbulos blancos en sangre puede disminuir y aparecer fiebre (aumento de la temperatura). Si tiene inflamación del tubo digestivo, por ejemplo dolor de boca o diarrea, puede tener más probabilidad de sufrir este efecto adverso.

Uso en la población de pacientes pediátricos

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

Uso de Perjeta con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Perjeta puede tardar hasta 6 meses en eliminarse. Por lo tanto, usted debe informar a su médico que ha recibido Perjeta si inicia tratamiento con un medicamento nuevo en los 6 meses posteriores a su interrupción.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Antes de iniciar el tratamiento, usted deberá comunicar a su médico si está embarazada o si se encuentra en período de lactancia, si cree que podría estar embarazada o si tiene la intención de estarlo. El médico le proporcionará información sobre los beneficios y riesgos que el tratamiento con Perjeta puede producir para usted y para su bebé durante el embarazo.

- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Perjeta o en los 6 meses posteriores a su finalización.
- Consulte con su médico si puede amamantar durante o después del tratamiento con Perjeta.

Perjeta puede producir un daño al feto en crecimiento. Usted debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y en los 6 meses posteriores a su finalización. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Perjeta afecte su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, si tiene reacciones a la infusión, manifestaciones alérgicas o anafilácticas, espere a que estas desaparezcan para conducir o usar máquinas.


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


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

8755



3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON PERJETA

Al recibir el tratamiento

Su médico le administrará Perjeta en un Centro de salud (hospital, clínica, etc.)

- El medicamento se administra por goteo en una vena (infusión intravenosa) una vez cada tres semanas.
- La cantidad de medicamento que recibirá y la duración de la infusión serán diferentes durante la primera dosis y las siguientes dosis.
- La cantidad de infusiones dependerá de su respuesta al tratamiento.
- Perjeta se administra junto con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel).

En la primera infusión:

- Usted recibirá 840 mg de Perjeta durante 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Se le administrará además Herceptin® y docetaxel.

En todas las infusiones posteriores, si se observó buena tolerancia de la primera infusión:

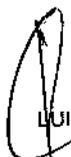
- Usted recibirá 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Usted también recibirá Herceptin® y docetaxel.

Para mayor información sobre el uso de Herceptin® y docetaxel (que también pueden causar efectos adversos), ver el prospecto de envase de estos productos para comprender el uso de los mismos. En caso de duda sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

Si usted omite la dosis de Perjeta

Si usted se olvida u omite la visita programada para recibir Perjeta, programe otra visita tan pronto como sea posible. Si han transcurrido 6 o más semanas desde la última visita:

- Recibirá una dosis superior de Perjeta de 840 mg.
- También se le administrará Herceptin® y docetaxel.


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

875,5



Si interrumpe el tratamiento con Perjeta

Informe a su médico antes de interrumpir el tratamiento. Es importante que se le administren todas las dosis que están recomendadas.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Perjeta puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Efectos adversos serios

En caso de experimentar alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación, informe a su médico de inmediato:

- Los efectos adversos más frecuentes que pueden ocurrir en 2 de cada 3 pacientes son: diarrea, pérdida de cabello y reducción en la cantidad de glóbulos blancos con o sin fiebre (detectados en un análisis de sangre).
- En aproximadamente 13 de cada 100 pacientes pueden manifestarse reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen náuseas, fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, pérdida de apetito.

Pueden presentarse reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) en 1 de cada 10 pacientes. Entre ellas se incluyen inflamación de rostro y garganta con dificultad para respirar.

- Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) se han observado en 5 de cada 100 pacientes y pueden incluir tos, insuficiencia respiratoria al dormir en posición horizontal e hinchazón (retención de líquidos) en piernas o brazos.

En caso de padecer alguno de los efectos adversos mencionados, informe a su médico de inmediato.


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

8 7 5 5

Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Sensación de mareo.
- Fiebre.
- Insuficiencia respiratoria.
- Aumento del lagrimeo.
- Trastornos del sueño.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos – detectada en un análisis de sangre.
- Dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o mucosidad nasal, síntomas pseudogripales y fiebre.
- Sensación de debilidad, entumecimiento, escozor o pinchazos, principalmente en pies y piernas.
- Problemas en las uñas.
- Pérdida o alteración del gusto.
- Náuseas o vómitos.
- Disminución del apetito.
- Erupción cutánea, resequedad, prurito o piel similar al acné.
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Dolor (dolor de huesos, cuello, pecho, abdomen).
- Inflamación del tubo digestivo, por ejemplo dolor de boca.
- Hinchazón en tobillos u otras partes del cuerpo por retención de líquidos.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Líquido en los pulmones que dificultan la respiración.
- Inflamación de la cutícula donde se produce la unión de la uña y la piel.
- Afección que produce la insuficiencia del ventrículo izquierdo del corazón con o sin síntomas.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Síntomas en el pecho, como tos seca o dificultad al respirar (signos posibles de enfermedad pulmonar intersticial, una afección de daño en los tejidos que se encuentran alrededor de los sacos de aire en los pulmones).

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de algún efecto adverso que no se hubiere incluido en este Prospecto Información para el paciente.

Si padece alguno de los síntomas mencionados después de interrumpir la administración de Perjeta, debe consultar con su médico de inmediato y explicarle que ha recibido tratamiento previo con Perjeta.



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

Algunos de los efectos adversos que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si usted recibe tratamiento combinado con Perjeta y Herceptin® y docetaxel, puede sufrir algunos efectos adversos como consecuencia de la administración de estos medicamentos.

5. CONSERVACIÓN DE PERJETA

Un profesional de la salud será el responsable de conservar Perjeta en el Centro de salud (hospital, clínica, etc.). A continuación se presentan las instrucciones para su conservación:

- 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.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- No congelar o agitar Perjeta.
- No utilizar este medicamento si observa partículas en el líquido o alteraciones en el color *(por favor, consulte Contenido del envase e información adicional)*.
- 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

¿Qué contiene Perjeta?

- El principio activo es pertuzumab. Cada vial contiene un total de 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml.
- Los otros ingredientes son: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Aspecto de Perjeta y contenido del envase

Perjeta es un líquido estéril, claro a levemente perlado (opalescente), incoloro a amarillo pálido para infusión intravenosa (i.v.). Se suministra en un vial de dosis única con un concentrado para solución para infusión de 14 ml sin conservantes, con una concentración de 30 mg/ml.


 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

8 7 5 5



Herceptin® 150 mg y 440 mg
Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa
Trastuzumab

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 de la Información para el paciente

1. Qué es Herceptin y para qué está indicado.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Herceptin.
3. Cómo recibir Herceptin.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Herceptin.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES HERCEPTIN Y PARA QUÉ ESTA INDICADO

Herceptin contiene el principio activo trastuzumab, el cual es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas o antígenos específicos. Trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno denominado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 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.


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

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

- Usted ha desarrollado cáncer de mama precoz, con niveles elevados de una proteína denominada HER2.
- Usted ha desarrollado cáncer de mama metastásico (es decir, cáncer de mama que se ha diseminado a otros lugares distintos al original) con niveles elevados de HER2. Se puede prescribir Herceptin combinado 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 aromataasa" 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 de las mujeres).
- Usted ha desarrollado cáncer gástrico metastásico con niveles elevados de HER2, y se combine con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR HERCEPTIN

No debe recibir Herceptin:

- Si usted es alérgico a trastuzumab (el principio activo de Herceptin), a proteínas murinas (de ratón) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (véase Composición de Herceptin).
- Si usted ha experimentado problemas respiratorios graves en reposo debido a su tumor o si necesita tratamiento con oxígeno.

Hable con su médico antes de recibir Herceptin:

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento. Debe informar a su médico antes de iniciar la administración de Herceptin:

- Si usted ha desarrollado insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas cardíacas (soplo cardíaco) o presión arterial elevada, infórmele a su médico, ya que Herceptin puede causar insuficiencia cardíaca.
- Si usted experimenta disnea (falta de aire). Herceptin puede producir dificultades respiratorias, especialmente cuando se administra por primera vez. Este cuadro podría agravarse si usted ya sufre disnea. Sólo en casos inusuales los pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento fallecieron al recibir Herceptin.
- Si usted alguna vez ha recibido otro tratamiento para cáncer.

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

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

8 7 5 5



- Especialmente si usted alguna vez ha recibido en alguna ocasión un medicamento llamado "doxorubicina" o "epirubicina". Estos productos (o cualquier otro tipo de antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo a desarrollar problemas cardíacos con Herceptin.

Si usted recibe Herceptin con paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromataza, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debería leer los prospectos de estos medicamentos.

Herceptin podría afectar su corazón. Por lo tanto, su función cardíaca será controlada antes y durante el tratamiento con Herceptin. Si usted experimenta signos de insuficiencia cardíaca (es decir, bombeo inadecuado de la sangre por el corazón), podría tener que interrumpir la administración de Herceptin.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo o ha recibido recientemente otros medicamentos, incluyendo los fármacos de venta libre.

Pueden pasar 6 meses hasta que Herceptin se elimine totalmente del cuerpo. Por lo tanto, si va a usar cualquier nuevo medicamento dentro de los 6 meses siguientes a la finalización del tratamiento, debe comentar a su médico que ha sido tratado con Herceptin.

Uso en la población de pacientes pediátricos

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.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Antes de comenzar el tratamiento, informe a su médico si está embarazada, si cree que lo está o si tiene la intención de quedar embarazada. Usted debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 6 meses después de finalizado. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido amniótico (el líquido 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. Su médico le proporcionará información sobre los riesgos y beneficios de recibir Herceptin durante el embarazo.

No debe amamantar a su bebé durante la terapia con Herceptin y hasta 6 meses después de recibir la última dosis.

Consulte con su médico antes de usar cualquier medicamento.

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

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Herceptin puede afectar su capacidad para conducir un vehículo o manejar máquinas. Sin embargo, en caso que experimente síntomas, tales como escalofríos o fiebre, durante una infusión con Herceptin (véase Posibles efectos adversos), no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

3. CÓMO RECIBIR HERCEPTIN

Herceptin se administra como infusión intravenosa (goteo) directamente en vena. La primera dosis de su tratamiento se administra en unos 90 minutos bajo la supervisión de un profesional sanitario, por si aparece alguna reacción adversa. Si la dosis inicial ha sido bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en 30 minutos (véase *Qué información necesita saber antes de recibir Herceptin*).

Antes de empezar el tratamiento con Herceptin su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados con Herceptin los pacientes con gran cantidad de HER2. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado para usted. La dosis de Herceptin depende de su peso corporal. El número de infusiones que puede recibir dependerá de su respuesta al medicamento. Su médico le informará sobre este tema.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Herceptin puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan. Algunas de estas manifestaciones pueden ser graves y requerir hospitalización.

Durante la administración de una infusión de Herceptin pueden ocurrir escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Esto es muy frecuente (afecta a más de 1 de cada 10 pacientes). 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, disminución o aumento de la tensión sanguínea, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, enrojecimiento y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (véase *Qué información necesita saber antes de recibir Herceptin*).

12



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



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

875/5



Estos efectos aparecen principalmente en la primera infusión (goteo en vena) y durante las primeras horas después del comienzo de la infusión. Suelen ser transitorios. Un profesional sanitario lo controlará durante la infusión y, durante al menos seis horas, después de iniciar 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 finalizarla 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 seis horas después del comienzo de la infusión. Si esto le ocurre a usted, contacte inmediatamente a su médico. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar más tarde.

Otros efectos adversos pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con Herceptin y no sólo relacionados con la infusión. Algunas veces pueden producirse problemas cardíacos durante el tratamiento y ocasionalmente después de suspenderlo y pueden ser graves. 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 producir 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 descritos.

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 Herceptin.

Efectos adversos muy frecuentes de Herceptin (afectan a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Diarrea.
- Debilidad.
- Enrojecimiento de la piel.
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.
- Dolor de articulaciones.
- Neutropenia febril.
- Dolor muscular.
- Conjuntivitis.
- Lagrimeo.
- Hemorragia nasal.


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

8755



- Secreción nasal.
- Temblores.
- Sofocos.
- Mareos.

Otros efectos adversos frecuentes con Herceptin (afectan de 1 a 10 de cada 100 pacientes):

- Reacciones alérgicas.
- Número anormal de células sanguíneas (anemia, disminución de plaquetas y disminución de glóbulos blancos).
- Estreñimiento.
- Ardor de estómago (dispepsia).
- Infecciones, incluyendo infecciones de vejiga y en la piel.
- Herpes.
- Inflamación de la mama.
- Inflamación del páncreas y el hígado.
- Trastornos renales.
- Incremento del tono/tensión muscular (hipertonía).
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies.
- Alteración en las uñas.
- Pérdida de pelo.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Sensación de sueño (somnolencia).
- Hematomas.
- Hemorroides.
- Picazón.
- Sequedad de boca y piel.
- Sequedad de ojos.
- Sudor.
- Sentimiento de debilidad y malestar.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Pensamiento anormal.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso.
- Alteración del gusto.
- Asma.
- Alteración pulmonar.
- Dolor de espalda.
- Dolor de cuello.
- Dolor de huesos.
- Dolor en el lugar de inyección.
- Acné.
- Calambres en las piernas.


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

Otros efectos adversos raros de Herceptin (afectan de 1 a 10 de cada 10.000 pacientes) son:

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

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

- Valor del factor de coagulación anormalmente bajo.
- Reacciones anafilácticas.
- Niveles altos de potasio.
- Edema cerebral.
- Inflamación/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 anormales bajos de oxígeno en sangre.
- Inflamación de la garganta.
- Dificultad para respirar estando acostado.
- Daño/trastorno hepático.
- Inflamación de cara, labios y garganta.
- Erupción cutánea (picazón, ampollas).
- Trastorno renal.
- Niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto 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, algunos de los efectos pueden también deberse a la propia quimioterapia.

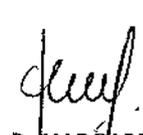
Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de alguna reacción que no se hubiere incluido en este Prospecto Información para el paciente.

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.


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

8 7 5 | 5

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

Las soluciones para infusión deben ser utilizadas inmediatamente después de la dilución. No utilice Herceptin si ve cualquier partícula extraña o decoloración 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 monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, que se disuelve en 7,2 ml de agua esteril para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, que se disuelve en 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Los otros ingredientes son clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de α , α -trehalosa y polisorbato 20.
- Herceptin no debe mezclarse o diluirse con otros productos.

Aspecto del producto y contenido del envase

Herceptin 150 mg y 440 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a amarillo pálido.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Cada envase contiene:

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

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.

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



8755

Presentación del combo pack

1 vial de Perjeta®
con 420 mg/14 ml (30 mg/ml) de pertuzumab
concentrado para solución para infusión
+ 1 vial de Herceptin®
con 440 mg de trastuzumab
polvo para concentrado para solución
para infusión intravenosa
+ 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática
para inyectables

envase con 1 combo pack

Perjeta®:

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza
Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Herceptin® 440 mg:

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza
Por: Genentech Inc.,
South San Francisco, California, EE.UU.

Perjeta®-Herceptin® combo pack:

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

Perjeta®: *Fecha de última revisión: Junio 2013.*

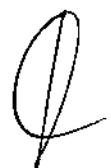
RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 2.0C + CDS: 3.0S.

Herceptin®: *Fecha de la última revisión: Junio 2013.*

RI + EMA + ANMAT C004 + CDS: 12.0C + CDS: 13.0S + CDS: 13.1S.

Perjeta®-Herceptin® combo pack: *Fecha de última revisión: Julio 2013.*

O + EMA + ANMAT C004 + CDS: 1.0C + CDS: 2.0S.


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