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

DISPOSICIÓN Nº 0678

BUENOS AIRES, 28 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018226-10-7 del Registro 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 nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150mg - 440mg, aprobada por Certificado Nº 48.062.

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 N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 296 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, aprobada por Certificado Nº 48.062 y Disposición Nº 4061/99, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan de fojas 85 a 126, 127 a 168 y 169 a 210.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4061/99 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 126 de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 48.062 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018226-10-7

DISPOSICION Nº

js 0678

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0678..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4061/99.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 1088/08.-	Prospectos de fs. 85 a 126, 127 a 168 y 169 a 210, corresponde desglosar de fs. 85 a 126.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización Nº 48.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 28 ENE 2011

Expediente Nº 1-0047-0000-018226-10-7

DISPOSICIÓN Nº

js

0678

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0678
A.N.M.A.T. FOLIO ..... MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Herceptin®
Trastuzumab
Roche

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

Antineoplásico

Composición

Principio activo: Trastuzumab.

Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, en forma de polvo para preparar una solución concentrada administrable en infusión. El concentrado reconstituido de Herceptin (no se suministra el agua para las preparaciones inyectables) contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, en forma de polvo para preparar una solución concentrada administrable en infusión. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

Disolvente: El vial de disolvente contiene agua bacteriostática para inyectables, con un 1,1% de alcohol bencílico como conservante antimicrobiano.

Excipientes:

Vial de Herceptin:
Clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de α, α-trehalosa y polisorbato 20.

Vial de disolvente:
Agua para inyectables con un 1,1% de alcohol bencílico (agua bacteriostática para inyectables).

El polvo liofilizado tiene un color blanco o amarillo claro. El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Acción terapéutica

Antineoplásico.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 86 MESA DE ENTRADAS

Indicaciones

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

a) En 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, salvo que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, a menos que éste no esté indicado.

b) 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.

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

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Herceptin está indicado para el tratamiento de 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*).

Herceptin debe ser empleado solamente 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.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 87 MESA DE ENTRADAS

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

Características farmacológicas – Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: L01XC03.

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 y en 6,8-42,6% de los cánceres gástricos avanzados.

Estudios de las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con 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 estudios indican que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se comparan con aquellos 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.

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 en cáncer de mama

Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHC) 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 IHC o como resultado positivo por FISH o CISH.

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T. FOLIO 88 MESA DE ENTRADAS

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de coloración por ICH se analiza en Tabla 1.

Tabla 1.

Calificación de la intensidad de coloración	Coloración	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa coloración o la coloración de membrana se observa en menos del 10% de las células tumorales	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible coloración de membrana en más del 10% de las células tumorales. Las células sólo están coloreadas en una parte de la membrana	Negativo
2+	Se observa una coloración completa de la membrana débil a moderada en más del 10% de las células tumorales	Sobreexpresión débil a moderada
3+	Se observa una coloración completa de la membrana de moderada a fuerte en más del 10% de las células tumorales	Sobreexpresión moderada a fuerte

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 de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

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

Para instrucciones más completas sobre la realización de los 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 deber 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+).

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

Datos clínicos

Se ha empleado Herceptin en 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 asociación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que nunca recibieron quimioterapia para el cáncer metastásico. Los pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante a base de antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m^2 en infusión de 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal sobre el tratamiento con docetaxel (infusión de 100 mg/m^2 durante una hora) administrado solo o en asociación con Herceptin, el 60% de los pacientes habían recibido previamente una quimioterapia adyuvante a base de antraciclinas. Se trató a los pacientes con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de Herceptin en asociación con paclitaxel en pacientes a los que no se administró un tratamiento adyuvante con antraciclinas. Sin embargo, la asociación de Herceptin más docetaxel resultó eficaz en todos los pacientes, independientemente de que hubieran recibido o no terapia adyuvante previa con antraciclinas.

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotales (Herceptin en monoterapia y Herceptin + paclitaxel) fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 sobre 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 un escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes con índices 2+ o 3+ y se excluyeron aquellos con 0 ó 1+. Más del 70% de los pacientes incluidos presentaban sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que el beneficio terapéutico fue superior entre los pacientes que presentaban mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

La inmunohistoquímica fue el método principal de evaluación de la hiperexpresión de HER2 en el estudio pivotal respecto del tratamiento con docetaxel administrado solo o en asociación con Herceptin. La biología molecular (FISH) se utilizó en una minoría de pacientes. En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95% IHC3+ y/o FISH positivo.

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 sobrexpresión de HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso de que también se requiera conocer el estado de la amplificación del gen HER2, deberá usarse una técnica ISH. Para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda usar la técnica de hibridación *in situ* con secuencias de sondas marcadas. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de los 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.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

FOLIO
MESA DE ENTRADAS
0678

En el ensayo ToGA (B018255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ 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, o 2+ por IHQ y como un resultado de ISH positivo.

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* por fluorescencia, es decir, FISH o SISH de bloques tumorales fijados.

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

Tabla 2.

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T. FOLIO 91 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. (Continuación).

Puntuación de la intensidad de tinción	Muestra quirúrgica - patrón de tinción	Muestra de biopsia - patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en >10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positiva

En general, el resultado se considera positivo por FISH o SISH 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.

Eficacia

Cáncer de mama (CMM)

Dosificación semanal para CMM
Los resultados de eficacia provenientes de los estudios en monoterapia y en combinación se resumen en Tabla 3.

Tabla 3.

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herceptin [1] n = 172	Herceptin más paclitaxel[2] n = 68	Paclitaxel[2] n = 77	Herceptin más docetaxel[3] n = 92	Docetaxel[3] n = 94
Tasa de respuesta (95% IC)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Duración de la respuesta (mediana, meses) (IC95%)	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)

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 92 MESA DE ENTRADAS

Tabla 3. (Continuación).

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
TTP (mediana, meses) (IC95%)	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)
Supervivencia (mediana, meses) (IC95%)	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)

TTP: *Time To Progression* (tiempo hasta la progresión)
"n.e.": Indica que el valor no puede estimarse o no puede alcanzarse.
[1]: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes 3+ (IHC).
[2]: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes 3+ (IHC)
[3]: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento)

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 brazo de Herceptin y anastrozol comparado con el brazo de anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses) . En el resto de los parámetros las mejorías observadas para la combinación fueron en la respuesta global (16,5% frente a 6,7%); en beneficio clínico (42,7 frente a 27,9%) y en tiempo hasta progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). No se ha registrado ninguna diferencia en el tiempo hasta respuesta y en la duración de ésta, entre ambos brazos. La mediana de supervivencia 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 brazo que sólo recibía anastrozol pasaron a recibir el tratamiento que contenía Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada 3 semanas para CMM
Los resultados de eficacia procedentes de los estudios en monoterapia (no comparativos) y en combinación se resumen en la Tabla 4.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 93 MESA DE ENTRADAS

Tabla 4.

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento de combinación	
	Herceptin[1] **n = 105**	**Herceptin[2]** **n = 72**	**Herceptin más paclitaxel[3]** **n = 32**	**Herceptin más docetaxel[4]** **n = 110**
Tasa de respuesta (IC95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediana de la duración de la respuesta (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)
Mediana TTP (meses) (IC95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana supervivencia (meses) (IC95%)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP: *"Time To Progresion"* (tiempo hasta progresión);
"ne" indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún.
[1]Estudio WO16229, dosis de inicio 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg, cada 3 semanas.
[2]Estudio MO16982, dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas.
[3]BO15935.
[4]MO16419.

Cáncer de mama precoz (CMP)

El cáncer de mama precoz se define como carcinoma invasivo, primario, no metastásico de mama. El cáncer de mama precoz en el estudio HERA se limitó a adenocarcinoma invasivo, primario, operable de mama, con nódulos axilares positivos o nódulos axilares negativos si los tumores son por lo menos de 1 cm de diámetro.

Para adyuvancia, Herceptin se ha investigado en un estudio (HERA) multicéntrico, randomizado y designado para comparar un año de tratamiento de Herceptin cada tres semanas versus observación, en pacientes con cáncer de mama precoz con HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si corresponde).A los pacientes a los que se les asignó tratamiento con Herceptin se les administró una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante un año.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

Los resultados de eficacia del estudio HERA se resumen en Tabla 5.

Tabla 5.

Parámetros	**Observación** **n = 1693**	**Herceptin 1 Año** **n = 1693**	**Valor de p versus Observa-ción**	**Proporción de riesgo versus Observa-ción**
Supervivencia 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
Supervivencia 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
Supervivencia 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

Para los objetivos primarios, LES, la "proporción de riesgo"expresada en beneficio absoluto, en términos de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, es de 7,6 puntos del porcentaje (85,8% vs 78,2%) a favor de Herceptin.

Cáncer gástrico metastásico

Herceptin se ha estudiado en el ensayo ToGA (BO18255) de Fase III, aleatorizado, abierto, en combinación con quimioterapia versus quimioterapia sola. La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

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

o

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

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

Los resultados de eficacia del ensayo BO18255 se resumen en Tabla 6.

Tabla 6.

Parámetros	**FP n = 290**	**FP + H n = 294**	**HR (IC95%)**	**Valor de p**
Mediana de supervivencia global (meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Mediana del tiempo hasta progresión de la enfermedad (meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
% de respuesta global	34,5%	47,3%	1,70[a] (1,22-2,38)	0,0017
Mediana de duración de la respuesta (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 incorporados en el ensayo, que no habían sido tratados previamente para el adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo, localmente avanzado o recurrente y/o metastásico e inoperable, no eran susceptibles de tratamiento curativo. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha del deceso, por cualquier causa. En el momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 (62,8%) en el brazo control y 167 (56,8%) en el brazo de tratamiento. La mayoría de los decesos fueron debidos a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Posteriores análisis por subgrupos indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FIS+ e IHQ 3+). La mediana de supervivencia global para el grupo de alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses (IC95% 0,51-0,83) y la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,5 meses frente a 7,6 meses, HR 0,64 (IC95% 0,51-0,79) para FP frente a FP+H, respectivamente. Para la supervivencia global, el HR fue de 0,75 (IC95% 0,51-1,11) en el grupo de IHQ2+/FISH+ y de 0,58 (IC95% 0,41-0,81) en el grupo de IHQ3+/FISH+.

En un análisis exploratorio por subgrupos llevado a cabo en el ensayo ToGA (BO18255) no se observó un beneficio aparente en la superviviencia global, con la adición de Herceptin en pacientes con ECOG PS2 en el estado basal [HR 0,96 (IC95% 0,51-1,79)], no medible [HR 1,78 (IC95% 0,87-3,66)] y con enfermedad localmente avanzada [HR 1,20 (IC95% 0,29-4,97)].

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

067
A.N.M.A.T. FOLIO 96 MESA DE ENTRADAS

Inmunogenicidad
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 hay datos disponibles de inmunogenicidad para Herceptin en cáncer gástrico.

Localizaciones de progresión
En pacientes incluidos en el estudio pivotal y tratados por un cáncer metastásico de mama con Herceptin y paclitaxel, se observaron las siguientes localizaciones de progresión de la enfermedad (Tabla 7).

Tabla 7.

Localizaciones*	**Herceptin más paclitaxel (n = 87) %**	**Paclitaxel (n = 92) %**	**Valor de p**
Cualquier localización	**70,1**	**95,7**	
Abdomen	0	0	-
Hueso	17,2	16,3	0,986
Tórax	5,7	13,0	0,250
Hígado	21,8	45,7	**0,004**
Pulmón	16,1	18,5	0,915
Afectación ganglionar a distancia	3,4	6,5	0,643
Mediastino	4,6	2,2	0,667
SNC	12,6	6,5	0,377
Otros	4,6	9,8	0,410

* Los pacientes podían presentar múltiples lugares de progresión de la enfermedad.

La frecuencia de progresión a nivel hepático se redujo significativamente en los pacientes que recibieron la asociación Herceptin/paclitaxel. En los pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel, la progresión a nivel del sistema nervioso central fue más importante que en aquellos tratados con paclitaxel solo.

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, Uso pediátrico)*.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 94 MESA DE ENTRADAS

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética del trastuzumab se estudió en pacientes con cáncer de mama metastásico y cáncer de mama precoz. La farmacocinética dosis-dependiente se demostró mediante infusiones intravenosas de corta duración de 10, 50, 100, 250 y 500 mg de trastuzumab una vez a la semana. No se han realizado estudios de interacción medicamentosa con Herceptin.

Cáncer de mama

Vida media
Es aproximadamente de 28,5 días (intervalo de confianza del 95%, 25,5 – 32,8 días). El periodo de lavado es de hasta 24 semanas (intervalo de confianza del 95%, 18 – 24 semanas):

Farmacocinética en estado de equilibro en cáncer de mama
La farmacocinética en equilibrio debe alcanzarse en 20 semanas aproximadamente (intervalo de confianza del 95%, 18-24 semanas). Para cáncer de mama metastásico en la evaluación de la farmacocinética en Fases I, II y estudios clínicos Fase III, el ABC medio estimado fue de 578 mg/día/l y las concentraciones máximas y mínimas fueron de 110 mg/l y 66 mg/l, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se les administró una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, la concentración en el equilibrio de 63 ng/ml se alcanzó en el ciclo 13 (semana 37). Las concentraciones fueron comparables a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico.

Clearance
El clearance disminuye al incrementar el nivel de dosis. En los ensayos clínicos en los que se empleó una dosis de inicio de 4 mg/kg de trastuzumab seguida de dosis posteriores semanales de 2 mg/kg, el clearance medio fue de 0,225 l/día.

Se han evaluado los efectos de las características de los pacientes (tal 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 es aproximadamente el volumen sérico, 2,95 litros.

Antígeno ("shed antigen") circulante
Las concentraciones detectables del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno circulante o *"shed antigen"*) se han hallado en el 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 de 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. Sin embargo, con dosis semanales, la mayoría de los pacientes con elevados niveles de antígeno circulante alcanzaron las concentraciones objetivo de trastuzumab hacia la semana 6 y no se observó relación entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T. FOLIO 98 MESA DE ENTRADAS

Cáncer gástrico

Farmacocinética en estado estacionario en cáncer gástrico avanzado
Se usó un método farmacocinético poblacional bicompartimental utilizando 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, cada 3 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. En esta valoración, el clearance normal de trastuzumab fue de 0,378 l/día y el volumen de distribución normal de 3,91 litros con una vida media de eliminación de 14,5 días. El valor medio pronosticado de ABC en el estado estacionario (durante un período de 3 semanas) es de 1.030 mg . día/l. Los valores medios de C_{max} y C_{min} en el estado estacionario son de 128 mg/l y de 23 mg/l, respectivamente.

Las concentraciones en estado de equilibrio deberían alcanzarse en 49 días (cuatro vidas medias en equilibrio) o 7 semanas aproximadamente.

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 transplacentaria. 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 de los machos.

Posología y formas de administración

Es obligatorio realizar el test para estudiar el HER2 antes de iniciar la terapia con Herceptin (*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*).

Pauta semanal para CMM

La dosis inicial y las dosis sucesivas que se recomiendan son para uso en monoterapia y en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de la aromatasa.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 99 MESA DE ENTRADAS

Dosis inicial
La dosis inicial recomendada de Herceptin es de 4 mg/kg de peso.

Dosis posteriores
La dosis semanal recomendada de Herceptin es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Método de administración
Herceptin se administra en infusión intravenosa durante 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante por lo menos seis horas tras el comienzo de la primera infusión y durante dos horas tras el inicio de las siguientes infusiones para detectar síntomas como fiebre o escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (*véanse Precauciones y Advertencias y Reacciones adversas*).

La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar estos síntomas. La infusión puede continuarse cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis inicial es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos. Se debe disponer de un equipo de emergencias.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotales, paclitaxel o docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis inicial de Herceptin (para dosificación ver 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 aromatasa

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

Pauta cada 3 semanas para CMM

Se recomiendan las siguientes dosis de inicio y dosis sucesivas para monoterapia y en combinación con paclitaxel, docetaxel o un inhibidor de la aromatasa.

Dosis inicial de 8 mg/kg de peso, seguida por 6 mg/kg de peso 3 semanas más tarde y después 6 mg/kg repetidamente a intervalos de 3 semanas administrados mediante infusiones de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis inicial fue bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse como infusión de 30 minutos.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 100 MESA DE ENTRADAS

Pauta cada 3 semanas para CMP

En el estudio HERA, el tratamiento con Herceptin se inició después de completar la quimioterapia estándar (la mayoría contiene regímenes con antraciclinas o antraciclinas y taxano).

La dosis inicial es de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso 3 semanas después y continuar administrando repetidamente en intervalos de 3 semanas 6 mg/kg, como infusión durante aproximadamente 90 minutos. Si la dosis inicial fue bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse como infusión de 30 minutos.

Pauta semanal para CMP

En el caso de adyuvancia, Herceptin también ha sido investigado como un régimen semanal (con una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana durante un año) concomitantemente con paclitaxel [administrado semanalmente (80 mg/m^2) o cada 3 semanas (175 mg/ m^2) durante un total de 12 semanas] seguido de 4 ciclos de AC (doxorrubicina 60 mg/m^2 en inyección IV simultáneamente con ciclofosfamida 600 mg/m^2 durante 20-30 minutos).

Pauta cada 3 semanas para CGM

Herceptin se administra en una dosis de inicio de 8 mg/kg de peso, seguida de 6 mg/kg de peso a las 3 semanas y posteriormente se continúa administrando 6 mg/kg repetidamente en intervalos de 3 semanas, como infusión de aproximadamente 90 minutos de duración. Si la dosis inicial es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse como infusión de 30 minutos (*véase Carácterísticas farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas para ver las dosis de combinación para quimioterapia*).

Cáncer de mama (CMM y CMP) y cáncer gástrico metastásico (CGM)

Herceptin no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo.

En ensayos clínicos, los pacientes con cáncer de mama metástásico o cáncer gástrico metastásico fueron tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Las pacientes con cáncer de mama precoz deben ser tratadas durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad.

Para instrucciones de uso y manipulación véase *Observaciones*.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 101 MESA DE ENTRADAS

Reducción de dosis
Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herceptin. Los pacientes pueden continuar la terapia con Herceptin durante los períodos reversibles de mielosupresión 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 o docetaxel para información sobre cómo reducir o demorar la administración de estos medicamentos.

Dosis perdidas durante la pauta cada 3 semanas: 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 Herceptin (6 mg/kg), (no hay que esperar al siguiente ciclo). Por lo tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin de 6 mg/kg debe seguir siendo administrada cada 3 semanas 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 (8 mg/kg durante aproximadamente 90 minutos). Por lo tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin de 6 mg/kg se debe administrar cada 3 semanas desde ese momento.

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

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

Contraindicaciones

Herceptin está contraindicado en pacientes con probada hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.

Herceptin está también contraindicado en pacientes con disnea grave en reposo como consecuencia de su enfermedad maligna avanzada o en aquellos que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

Precauciones y advertencias

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*).

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

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

El empleo de Herceptin se ha asociado con cardiotoxicidad. Todos los candidatos para el tratamiento deben ser sometidos a una cuidadosa monitorización cardíaca (*véase "Cardiotoxicidad"*). El riesgo de cardiotoxicidad es mayor cuando se usa Herceptin en combinación con antraciclinas. Por lo tanto, Herceptin y antraciclinas no deber ser empleados actualmente en combinación, excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca. Los pacientes a los que previamente se les haya administrado antraciclinas tienen riesgo de presentar cardiotoxicidad al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor que si se administra Herceptin y antraciclinas concomitantemente.

Dado que la vida media de Herceptin es aproximadamente de 28,5 días (intervalo de confianza del 95%, 25,5 – 32,8 días), éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 24 semanas tras la finalización del tratamiento con Herceptin. Tras la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclinas pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. Si fuera posible, el especialista debería evitar la terapia basada en antraciclinas hasta 24 semanas tras finalizar la terapia con Herceptin. En caso de que se emplee antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente (*véase "Cardiotoxicidad"*).

En pacientes tratados con Herceptin se han observado reacciones adversas graves que incluyeron reacciones a la infusión, hipersensibilidad, reacciones de tipo alérgico y reacciones pulmonares. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo más elevado de presentar una reacción fatal a la infusión. Estas reacciones graves estuvieron generalmente asociadas con la primera infusión de Herceptin y generalmente se presentaron durante o inmediatamente después de la infusión. En algunos de los pacientes, los síntomas empeoraron progresivamente y produjeron posteriormente complicaciones pulmonares. Asimismo, se han observado mejorías iniciales seguidas de deterioro clínico y reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Los mortalidads ocurrieron desde horas hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes presentaron el inicio de los síntomas de la infusión o los síntomas pulmonares más de seis horas tras el comienzo de la infusión de Herceptin. Los pacientes deben ser prevenidos sobre la posibilidad de que dicho comienzo de los síntomas aparezca tardíamente y deben ser instruidos para que se contacten con su especialista en caso de que éstos sobrevengan.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se han observado infrecuentemente 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, distrés respiratorio, urticaria y angioedema (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de estas reacciones se presentaron durante o dentro de las 2,5 horas del comienzo de la primera infusión. Si se presenta una reacción a la infusión, la infusión de Herceptin debe interrumpirse y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observados (*véase Posología y formas de administración*). La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T.
FOLIO
103
MESA DE ENTRADAS

Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, betaagonistas y corticoides. En casos raros, estas reacciones se asocian con una trayectoria clínica que culmina con el mortalidad del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener riesgo incrementado de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*).

Reacciones pulmonares

Durante el período de poscomercialización, se han observado reacciones pulmonares graves con el empleo de Herceptin (*véase Reacciones adversas*). Estas reacciones han sido fatales en algunas ocasiones. Además, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de distrés respiratorio agudo, neumonía, neumonitis, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria.

Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer más tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden tener un riesgo incrementado 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.

Cardiotoxicidad

Se ha observado insuficiencia cardíaca (*New York Association* (NYHA) clases II-IV) en pacientes tratados con Herceptin en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en forma particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina). Dicha insuficiencia puede ser de moderada a grave y se ha asociado con mortalidad (*véase Reacciones adversas*).

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 MUGA o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

En CMP, los siguientes pacientes fueron excluidos del estudio HERA, no hay datos sobre el balance beneficio-riesgo, y por lo tanto el tratamiento no se recomienda en pacientes con:

- Antecedentes de Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
- Alto riesgo de arritmias incontroladas.
- Medicación para angina de pecho.
- Enfermedad valvular clínicamente significativa.
- Evidencia de infarto transparietal en el ECG.
- Hipertensión poco controlada.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. JULIO MESA DE ENTRADAS

Los pacientes que tras el cribado basal despierten preocupaciones cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológico más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada posteriormente durante el tratamiento (por ejemplo, cada tres meses). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. 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, a los 6, 12 y 24 meses después de finalizar el mismo. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar con una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas).

Si los pacientes tienen una disfunción continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la discontinuación de la terapia en caso de 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 documentada, y en cáncer de mama precoz en aquellos pacientes con una FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) del 55% o menos.

Si hay un descenso de 10 puntos en la eyección desde la línea base y la FEVI por debajo del 50%, Herceptin debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación, y se les debe realizar un seguimiento.

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 discontinuar la terapia con Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos.

No se ha estudiado de manera prospectiva la seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten cardiotoxicidad. Sin embargo, la mayoría de pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca en los ensayos pivotales mejoraron con el tratamiento médico estándar, el cual incluyó diuréticos, glucósidos cardíacos, betabloqueantes y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencias de beneficio clínico con el tratamiento con Herceptin continuaron con la terapia semanal con Herceptin sin reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Herceptin inyectable multidosis

El alcohol bencílico, conservante utilizado en el agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada, provocó efectos tóxicos en recién nacidos y niños menores de 3 años. En caso de que Herceptin 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.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678

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

Embarazo y lactancia

Embarazo
Se llevaron a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus),* a los que se administró dosis de Herceptin que superan hasta 25 veces la dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg recomendada en los seres humanos. Ellos no revelaron ninguna evidencia de alteración de la fertilidad o de toxicidad para el feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana (días 20 a 50 de gestación) y en la fase tardía (días 120-150 de gestación) de desarrollo fetal.

Dado que los estudios de reproducción en animales no pueden extrapolarse a la especie humana, debe evitarse la administración de Herceptin durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial que corre el feto. Se desconoce si la administración del producto puede perjudicar la capacidad reproductiva.

En el período de post-comercialización, se informaron casos de oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibían Herceptin, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto. Se les debe recomendar a las mujeres con potencial para procrear que utilicen una anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Herceptin y por lo menos durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. A las mujeres que queden embarazadas se les debe advertir sobre la posibilidad de daño al feto. Si se trata a una mujer embarazada con Herceptin, es deseable un monitoreo cuidadoso de un equipo multidisciplinario.

Lactancia
Un estudio llevado a cabo en hembras de macacos cangrejeros (*cynomolgus)* en período de lactancia, a las que se les administró una dosis que supera hasta 25 veces la dosis de mantenimiento semanal de 2 mg/kg recomendada en humanos, mostró que el trastuzumab pasa a la leche materna. La presencia de trastuzumab en el suero de las crías no se asoció con ninguna reacción adversa para su crecimiento o su desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si el trastuzumab pasa a la leche materna en los seres humanos. Considerando que en la especie humana se liberan IgG en la leche materna y que se desconoce el potencial toxicológico en el lactante, el amamantamiento debe ser evitado durante el tratamiento con Herceptin y hasta los 6 meses de finalizar dicha terapia.

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.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir riesgo de interacciones con medicación concomitante.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Reacciones adversas

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Los datos de efectos adversos reflejan la experiencia clínica y de poscomercialización en el uso de Herceptin a las dosis recomendadas, solo o en combinación con paclitaxel.

En dos ensayos clínicos pivotales, los pacientes recibieron Herceptin en monoterapia o combinación con paclitaxel. Las reacciones adversas más comunes son síntomas relacionados con la infusión, como fiebre y escalofríos, generalmente tras la primera infusión de Herceptin.

Las reacciones adversas atribuibles a Herceptin en ≥10 % de los pacientes en dos ensayos clínicos pivotales fueron las siguientes:

Generales: Dolor abdominal, astenia, dolor torácico, escalofríos, fiebre, cefalea, dolor.

Digestivas: Diarrea, náuseas, vómitos.

Musculoesqueléticas: Artralgia, mialgia.

Piel y anexos: Rash.

En dos ensayos clínicos pivotales, las reacciones adversas atribuibles a Herceptin que aparecieron entre >1 % y <10 % de los pacientes fueron las siguientes:

Generales: Sintomatología gripal, dolor de espalda, infección, dolor de cuello, malestar, reacción de hipersensibilidad, mastitis, pérdida de peso.

Cardiovasculares: Vasodilatación, taquiarritmia supraventricular, hipotensión, insuficiencia cardíaca, cardiomiopatía, palpitaciones.

Digestivas: Anorexia, estreñimiento, dispepsia, disminución de la consistencia hepática a la palpación, sequedad de boca, alteraciones rectales (hemorroides).

Hemáticas y linfáticas: Leucopenia, equimosis.

Metabólicas: Edema periférico, edema.

Musculoesqueléticas: Dolor óseo, calambres en las piernas, artritis.

Nerviosas: Mareos, parestesia, somnolencia, hipertonía, neuropatía periférica, temblores.

Psiquiátricas: Ansiedad, depresión, insomnio.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Respiratorias: Asma, aumento de la tos, disnea, epistaxis, alteraciones pulmonares, faringitis, rinitis, sinusitis.

Urogenitales: Infección del tracto urinario.

Piel y anexos: Prurito, sudoración, alteración ungueal, sequedad de piel, alopecia, acné, rash maculopapular.

Sentidos especiales: Disgeusia.

En un nuevo ensayo clínico aleatorizado (M77001), los pacientes con cáncer de mama metastásico fueron tratados con docetaxel, con o sin Herceptin. La Tabla 8 reúne los efectos adversos observados en 10 % de los pacientes en función del tratamiento recibido en el estudio:

Tabla 8. Efectos adversos frecuentes no hematológicos comunicados en ≥10 % de los pacientes, según el tratamiento en estudio.

Sistema corporal	**Efecto adverso**	**Herceptin más docetaxel n = 92 (%)**	**Docetaxel n = 94 (%)**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	astenia	45	41
	edema periférico	40	35
	fatiga	24	21
	inflamación de mucosas	23	22
	fiebre	29	15
	dolor	12	9
	letargia	7	11
	dolor torácico	11	5
	síndrome pseudogripal	12	2
	rigidez	11	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	alopecia	67	54
	alteraciones de las uñas	17	21
	rash	24	12
	eritema	23	11

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 108 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8. Efectos adversos frecuentes no hematológicos comunicados en ≥10 % de los pacientes, según el tratamiento en estudio. (Continuación).

Sistema corporal	**Efecto adverso**	**Herceptin más docetaxel n = 92 (%)**	**Docetaxel n = 94 (%)**
Trastornos gastrointestinales	náuseas	43	41
	diarrea	43	26
	vómitos	29	22
	estreñimiento	27	23
	estomatitis	20	14
	dolor abdominal	12	12
	dispepsia	14	5
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	neutropenia febril[1] / sepsis neutropénica	23	17
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	mialgia	27	26
	artralgia	27	20
	dolor de las extremidades	16	16
	dolor de espalda	10	14
	dolor óseo	14	6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos	13	16
	disnea	14	15
	dolor faringolaríngeo	16	9
	epistaxis	18	5
	rinorrea	12	1
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	15	6
Trastornos oculares	aumento del lagrimeo	21	10
	conjuntivitis	12	7
Trastornos vasculares	Linfedema	11	6
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	22	13
Exploraciones complementarias	aumento de peso	15	6

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 109 MESA DE ENTRADAS

Tabla 8. Efectos adversos frecuentes no hematológicos comunicados en ≥10 % de los pacientes, según el tratamiento en estudio. (Continuación).

Sistema corporal	**Efecto adverso**	**Herceptin más docetaxel n = 92 (%)**	**Docetaxel n = 94 (%)**
Trastornos psiquiátricos	insomnio	11	4
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	toxicidad ungueal	11	7
Trastornos del sistema nervioso	parestesia dolor de cabeza disgeusia hipoestesia	32 21 14 11	21 18 12 5
[1] Estas cifras agrupan a los pacientes incluidos con los términos "neutropenia febril", "sepsis neutropénica" o "neutropenia" que estuvo asociada con fiebre (y uso de antibióticos).			

Se ha observado un aumento de la incidencia de reacciones adversas graves (40 % vs 31 %) y de reacciones adversas Grado 4 (34 % vs 23 %) en el grupo tratado con la combinación si se compara frente a la monoterapia con docetaxel.

En el ensayo clínico aleatorizado BO16216, en pacientes con cáncer de mama metastásico con HER2 positivo y receptor hormonal positivo, se comparó anastrozol frente a anastrozol más Herceptin. En este ensayo no se registraron cambios en el perfil de seguridad comparado con ensayos anteriores en población con cáncer de mama metastásico. En la Tabla 9 se incluyen los efectos adversos notificados en ≥10% de los pacientes, para cada brazo de tratamiento.

Tabla 9. Resumen de los efectos adversos con una tasa de incidencia de por lo menos un 10% según el tratamiento en estudio.

Sistema corporal	**Efectos adversos**	**Herceptin más Arimidex n = 103 (%)**	**Arimidex solo n = 104 (%)**
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	17	2
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza	14	6

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Tabla 9. Resumen de los efectos adversos con una tasa de incidencia de por lo menos un 10% según el tratamiento en estudio. (Continuación).

Sistema corporal	**Efectos adversos**	**Herceptin más Arimidex n = 103 (%)**	**Arimidex solo n = 104 (%)**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos disnea	14 13	6 9
Trastornos gastrointestinales	náuseas diarrea vómitos estreñimiento	17 20 21 12	5 8 5 5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	artralgia dolor de espalda dolor óseo	15 15 11	10 7 6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga fiebre escalofríos	21 17 15	10 7 -

Porcentajes basados en N.
La aparición múltiple de un mismo efecto adverso en un individuo sólo se ha contabilizado una vez.
Nota: Para los pacientes pertenecientes al brazo que recibía Arimidex en monoterapia y que pasaron a recibir Herceptin, sólo se muestran los efectos adversos aparecidos antes de la primera administración de Herceptin.

Se observó un aumento en la incidencia de efectos adversos graves (23% versus 6%) y efectos adversos de Grados 3-4 (25% versus 15%) en los pacientes a los que se administró la combinación en comparación con aquellos que recibían anastrozol en monoterapia.

Cáncer de mama precoz (CMP)

El estudio HERA es randomizado, abierto, en pacientes con cáncer de mama precoz HER-2 positivos *(véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).* La Tabla 10 muestra efectos adversos que se han comunicado en 1 año en ≥1 % de los pacientes en estudio de tratamiento.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 111 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Efectos adversos comunicados en 1 año en ≥1% de los pacientes, según el tratamiento en estudio.

Sistema corporal	**Efectos adversos**	**Herceptin 1 año n = 1.678 %**	**Sólo observación n = 1.708 N° (%)**
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis*	8	3
	gripe*	4	< 1
	infección del tracto respiratorio superior*	3	1
	infección del tracto urinario	2	< 1
	rinitis	2	< 1
	sinusitis	2	< 1
	cistitis	1	< 1
	faringitis	1	< 1
	bronquitis	1	< 1
	herpes zóster	1	< 1
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	3	2
	depresión	3	2
	ansiedad	2	1
Trastornos del sistema nervioso	dolor de cabeza*	10	3
	mareos*	4	2
	parestesia	2	< 1
	vértigo	1	< 1
Trastornos cardíacos	palpitaciones*	3	< 1
	insuficiencia cardíaca congestiva	2	< 1
	taquicardia	1	< 1
Trastornos vasculares	sofocos	6	5
	hipertensión*	4	2
	linfedema	3	2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	tos*	5	2
	disnea	3	2
	dolor faringolaríngeo	2	< 1
	disnea de esfuerzo	1	< 1
	rinorrea	1	< 1

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 112 MESA DE ENTRADAS

Tabla 10. Efectos adversos comunicados en 1 año en ≥1% de los pacientes, según el tratamiento en estudio. (Continuación).

Sistema corporal	**Efectos adversos**	**Herceptin 1 año n = 1.678 %**	**Sólo observación n = 1.708 N° (%)**
Trastornos gastrointestinales	diarrea*	7	< 1
	náuseas*	6	1
	vómitos*	3	< 1
	dolor abdominal	2	< 1
	estreñimiento	2	< 1
	dolor abdominal superior	2	< 1
	dispepsia	2	< 1
	gastritis	1	< 1
	estomatitis	2	< 1
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	rash*	4	< 1
	prurito	2	< 1
	alteración de las uñas*	3	-
	onicorresia	2	< 1
	eritema	1	< 1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	artralgia*	8	6
	dolor de espalda*	5	3
	dolor en las extremidades	4	3
	mialgia*	4	< 1
	dolor óseo	3	2
	dolor de hombros	2	2
	dolor de la pared torácica	2	1
	espasmos musculares*	3	< 1
	dolor musculoesquelético	1	< 1
Trastornos renales y urinarios	disuria	1	< 1
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	dolor de pecho	1	1

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Tabla 10. Efectos adversos comunicados en 1 año en ≥1% de los pacientes, según el tratamiento en estudio. (Continuación).

Sistema corporal	Efectos adversos	Herceptin 1 año n = 1.678 %	Sólo observación n = 1.708 N° (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga*	8	3
	edema periférico*	5	2
	fiebre*	6	< 1
	astenia*	4	2
	escalofríos*	5	-
	dolor en el pecho	3	3
	síndrome gripal	2	< 1
	edema	1	1
	molestias en el pecho	1	< 1
Exploraciones complementarias	disminución de la fracción de eyección*	3	< 1
	incremento de peso	2	< 1

*Efectos adversos que fueron comunicados con una incidencia mayor (> 2% de diferencia) en el grupo de Herceptin comparado con el grupo de observación y que por lo tanto pueden ser atribuidos a Herceptin.

Cáncer gástrico metastásico

El ensayo clínico ToGA (BO18255) fue un estudio de Fase III, multicéntrico, abierto, aleatorizado de trastuzumab en combinación con una fluoropirimidina y cisplatino, frente a quimioterapia sola, como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer gástrico avanzado HER2 positivo. En la Tabla 11 se enumeran las reacciones adversas notificadas en forma frecuente.

Las reacciones adversas ocurridas con mayor frecuencia (es decir con un diferencia mayor del 5% en el brazo de Herceptin frente al brazo comparador) fueron: nasofaringitis, anemia, trombocitopenia, disgeusia, diarrea, estomatitis, dolor abdominal, fatiga, fiebre, inflamación de mucosas, escalofríos y pérdida de peso. De éstas, anemia, fiebre e inflamación de las mucosas fueron notificadas como Reacciones Adversas Graves.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 114 MESA DE ENTRADAS

Tabla 11. Reacciones adversas frecuentes (todos los grados, incidencia de por lo menos 10%).

Sistema corporal	**Efecto adverso**	**Herceptin más fluoropirimidina/ cisplatino n = 294 %**	**Fluoropirimidina/ cisplatino solo n = 290 %**
Infecciones e infestaciones	nasofaringitis	13	6
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	neutropenia anemia trombocitopenia	53 28 16	57 21 11
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	46	46
Trastornos del sistema nervioso	mareos disgeusia	11 5	10 10
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	hipo	12	10
Trastornos gastrointestinales	náuseas vómitos diarrea estreñimiento estomatitis dolor abdominal	67 50 37 26 24 16	63 46 28 32 15 14
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (síndrome mano-pie) alopecia	26 11	22 9
Trastomos renales y urinarios	alteración renal	16	13
Trastomos generales y alteraciones en el lugar de administración	fatiga astenia fiebre inflamación de las mucosas	35 19 18 13	28 18 12 6
Exploraciones complementarias	pérdida de peso	23	14

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 115 MESA DE ENTRADAS

La siguiente información es importante para todas las indicaciones:

Reacciones adversas graves

Por lo menos un caso de las siguientes reacciones adversas graves se ha presentado en por lo menos un paciente tratado en ensayos clínicos con Herceptin, solo o en combinación con quimioterapia, o se ha observado durante la experiencia poscomercialización (Tabla 12).

Tabla 12.

Sistema Corporal	**Efectos Adversos**
Generales	Reacción de hipersensibilidad, anafilaxia y shock anafiláctico, angioedema, ataxia, sepsis, escalofríos y fiebre, astenia, fiebre, rigidez, cefalea, paresia, dolor torácico, fatiga, síntomas relacionados con la infusión, edema periférico, dolor óseo, coma, meningitis, edema cerebral, pensamiento anormal, progresión de neoplasia.
Cardiovasculares	Cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, incremento de la insuficiencia cardíaca congestiva, disminución de la fracción de eyección, hipotensión, derrame pericárdico, bradicardia, alteración cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, pericarditis.
Digestivas	Daño hepatocelular, disminución de la consistencia hepática en la palpación, diarrea, náuseas y vómitos, pancreatitis, insuficiencia hepática, ictericia.
Sangre y sistema Linfático	Leucemia, neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, anemia, hipoprotrombinemia.
Infecciones	Celulitis y erisipelas.
Metabólicas	Hiperpotasemia.
Musculoesqueléticas	Mialgia.
Nerviosas	Degeneración cerebelosa paraneoplásica.
Renales	Glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, insuficiencia renal.
Respiratorias	Broncospasmo, enfermedad pulmonar intersticial, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo, insuficienciarespiratoria, disnea, hipoxia, edema laríngeo, distrés respiratorio agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo, respiración Cheyne-Stokes, infiltrados pulmonares, neumonía, neumonitis, fibrosis pulmonar.
Piel y anexos	Erupciones, dermatitis, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson.
Sentidos especiales	Papiledema, lagrimeo anormal, hemorragia retiniana, sordera.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 116 MESA DE ENTRADAS

Los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapia anterior o simultánea con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe están asociados con esta afección, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia.

Síntomas asociados con la infusión

Durante la primera infusión con Herceptin, se observa comúnmente escalofríos y/o fiebre en los pacientes. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náuseas, hipertensión, vómitos, dolor, rigidez, cefalea, mareos, disnea, hipotensión, enrojecimiento y astenia. Estos síntomas son generalmente de intensidad leve a moderada y se presentan con poca frecuencia en las posteriores infusiones de Herceptin. Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como por ejemplo meperidina o paracetamol o un antihistamínico, como por ejemplo difenhidramina (*véase Posología y formas de administración*). Algunas reacciones adversas a la infusión de Herceptin, incluyendo disnea, hipotensión, respiración sibilante, broncospasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno y distrés respiratorio, pueden ser graves y potencialmente fatales (*véase Precauciones y advertencias*).

Reacciones de tipo alérgico y de hipersensibilidad

Raramente se han observado reacciones alérgicas, anafilaxia y shock anafiláctico, urticaria y angioedema durante la primera perfusión de Herceptin. Más de un tercio de estos pacientes tuvieron una reexposición negativa (no presentaron ningún tipo de reacción alérgica cuando se reinició el tratamiento) y continuaron con la terapia con Herceptin. Alguna de estas reacciones pueden ser graves y potencialmente fatales (*véase Precauciones y advertencias*).

Efectos pulmonares graves

Raramente se han observado casos aislados de infiltrados pulmonares, neumonía, fibrosis pulmonar, derrame pleural, distrés respiratorio, edema pulmonar agudo, síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto(SDRA) e insuficiencia respiratoria. Raramente, tales reacciones tuvieron un desenlace fatal (*véase Precauciones y advertencias*).

Toxicidad cardíaca

Cáncer de mama

En pacientes tratados con Herceptin se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar y ritmo de galope S_3 (*véase Precauciones y advertencias*).

La incidencia de reacciones adversas cardíacas provenientes del análisis retrospectivo de los datos de los estudios de terapia en combinación (Herceptin más paclitaxel versus paclitaxel solo y el estudio con Herceptin en monoterapia se muestra en la Tabla 13).

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0 6 7 A.N.M.A.T. FOLIO 117 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Incidencia de efectos adversos cardíacos; n, % [95 %-límites de confianza].

	Herceptin más paclitaxel n=91	**Paclitaxel n=95**	**Herceptin n=213**
Insuficiencia cardíaca sintomática	8 - 8,8 % [3,9-16,6]	4 - 4,2 % [1,2-10,4]	18 - 8,5 % [5,1-13,0]
Diagnóstico cardíaco distinto de insuficiencia cardíaca	4 - 4,4 % [1,2-10,9]	7 - 7,4% [3,0-14,6]	7 - 3,3 % [1,3-6,7]

En la Tabla 14 se muestra la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática en el estudio de Herceptin más docetaxel frente a docetaxel solo (M77001):

Tabla 14.

	Herceptin más docetaxel n = 92	**Docetaxel n = 94**
Insuficiencia cardíaca sintomática	2 (2,2 %)	0 %

En este estudio, todos los pacientes tenían una fracción de eyección cardíaca basal mayor del 50 %. En el grupo de Herceptin más docetaxel, el 64 % de los pacientes habían recibido previamente antraciclinas, frente al 55 % de los pacientes que recibieron docetaxel solo.

Tabla 15. Resumen de los pacientes con descenso de la FEVI de por lo menos un 15% absoluto con respecto al valor basal y con un valor de FEVI absoluto por debajo del 50%, población de seguridad (antes del cambio de tratamiento).

	Anastrozol más Herceptin n = 103	**Anastrozol solo n = 104**
Insuficiencia cardíaca congestiva sitntomática	1 (<1%)	0[a]
Descenso confirmado de la FEVI ≥15% respecto del valor basal y por debajo del 50%	1 (<1%)	0[b]
Por lo menos un descenso en la FEVI ≥15% respecto del valor basal y por debajo del 50%	6 (5,8%)	0[c]

[a] Un paciente experimentó insuficiencia cardíaca congestiva sintomática después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.
[b] Dos pacientes experimentaron un descenso de la FEVI confirmado después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.
[c] Cuatro pacientes experimentaron un descenso de la FEVI confirmado después del cambio, tras progresión de la enfermedad, a un tratamiento que contenía Herceptin.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T. FOLIO 118 MESA DE ENTRADAS

En el estudio HERA se observó insuficiencia cardíaca NYHA de Clases III-IV en el 0,6 % de los pacientes en el grupo de un año. Se han observado acontecimientos asintomáticos o ligeramente sintomáticos de NYHA Clases I-II en 3,0% de los pacientes en el grupo Herceptin en comparación con el 0,5% en el grupo de observación. El porcentaje de pacientes con por lo menos un descenso significativo en la FEVI (disminución de ≥10 puntos en la FE y hasta <50%) durante el estudio fue de 7,4% en el grupo de un año con Herceptin versus 2,3% en el grupo en observación.

Cáncer gástrico metastásico

Durante el screening del ensayo ToGA (BO 18255), el valor medio de la FEVI fue del 64% (intervalo 48%-90%) en el brazo de fluoropirimidina/cisplatino (FP) y del 65% (intervalo 50%-86% en el brazo de Herceptin más fluoropirimidina/cisplatino (FP + H).

La mayoría de los decesos en la FEVI, observados en el ensayo ToGA (BO 18255) fueron asintomáticos, con la excepción de un paciente incluido en el brazo de Herceptin cuya disminución de la FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

La Tabla 16- resume el cambio en la FEVI desde el screening:

Tabla 16.

Descenso de la FEVI: valor más bajo post-screening	**Trastuzumab/ fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)**	**Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)**
*Descenso de la FEVI de ≥10% a un valor de <50%	4,6%	1,1%
Valor absoluto <50%	5,9%	1,1%
*Descenso de la FEVI de ≥1% a un valor de ≥50%	16,5%	11,8%

*Solo incluye a los pacientes cuyo método de evaluación en la visita, es el mismo que en sus evaluaciones iniciales (FP, n = 187 y FP + H, n = 237).

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 119

Tabla 17. Reacciones adversas cardíacas

	Trastuzumab/ fluoropirimidina/ cisplatino n = 294) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)	**Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)**
Total de eventos cardíacos	6%	6%
≥Grado 3 NCI-CTCAE v3.0	1%	3%

En forma global no se registraron diferencias significativas com respecto a la cardiotoxicidad entre el brazo de tratamiento y el de comparación.

Toxicidad hematológica

Cáncer de mama

La toxicidad hematológica fue infrecuente tras la administración de Herceptin como monoterapia, en el caso de metastásico presentándose leucopenia Grado 3 de la OMS, trombocitopenia y anemia en <1 % de los pacientes. No se han observado toxicidades Grado 4 de la OMS.

Se ha registrado un incremento de la toxicidad hematológica Grados 3 ó 4 de la OMS en pacientes tratados con la combinación de Herceptin y paclitaxel si se compara con los pacientes que recibieron paclitaxel solo (34% versus 21%). También se observó un aumento de la toxicidad hematológica en pacientes que recibieron Herceptin y docetaxel si se compara con los que recibieron docetaxel solo (32% neutropenia Grados 3/4 versus 22%, según criterios NCI-CTC). Hay que tener en cuenta que esto puede ser una subestimación, ya que se sabe que el docetaxel solo, en dosis de 100 mg/m2, causa neutropenia en el 97 % de los pacientes siendo el 76% de Grado 4, según nadir. También se observó un aumento de la incidencia de neutropenia febril/sepsis neutropénica en pacientes en tratamiento con Herceptin más docetaxel (23% vs 17 % en pacientes en tratamiento con docetaxel solo).

Según los criterios NCI-CTC, en el estudio HERA el 0,4% de los pacientes tratados con Herceptin experimentaron una desviación de 3 o 4 grados de la línea basal, comparado con el 0,6% en el grupo en observación.

Cáncer gástrico metastásico

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una RA > Grado 3 según los criterios NCI-CTCAE y 3.0 fue de un 38% en el brazo de FP y de un 40% en el brazo de FP + H. En Tabla 18 se presentan las RA ≥Grado 3 más frecuentemente notificadas.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
A.N.M.A.T.
FOLIO 120
MESA DE ENTRADAS

Tabla 18.

	Trastuzumab/ fluoropirimidina/ cisplatino (n = 294) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)	**Fluoropirimidina/ cisplatino (n = 290) (% de pacientes en cada brazo de tratamiento)**
Neutropenia	27%	30%
Anemia	12%	10%
Neutropenia febril	5%	3%
Trombocitopenia	5%	3%

El porcentaje total de pacientes que experimentaron una RA de ≥3 NCI CTCAE v3.0 que fue bien clasificada bajo esta clase de sistema orgánico (SOC) fue de 38% en el brazo de FP y de 40% en el brazo de FP + H.

En forma global no se registraron diferencias en hematoxicidad entre el brazo de tratamiento y el de comparación.

Toxicidad hepática y renal

Cáncer de mama

Se ha observado toxicidad hepática de Grados 3 ó 4 de la OMS en el 12% de los pacientes después de la administración de Herceptin en monoterapia, en caso de cáncer metastásico. Esta toxicidad estaba asociada con progresión de la enfermedad en el hígado en el 60% de estos pacientes. La toxicidad hepática de Grados 3 ó 4 de la OMS fue observada con menor frecuencia entre los pacientes que recibieron Herceptin y paclitaxel que entre aquellos que recibieron paclitaxel (7% frente al 15%). No se ha observado toxicidad renal de Grados 3 ó 4 de la OMS en los pacientes tratados con Herceptin.

Cáncer gástrico metastásico

Durante el ensayo ToGA (BO18255) no se observaron diferencias significativas en toxicidad hepática y renal entre los dos brazos de tratamiento.

Las reacciones adversas renales Grado > 3 según el criterio NCI-CTCAE v3.0 fueron del 3% en el brazo de FP + H y del 2% en el brazo de FP.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

Sólo se notificó como reacción adversa hepatobiliar la hiperbilirrubinemia Grado >3 según el criterio CNI CTCAE (FP + H 1% frente a FP < 1%).

Diarrea

Cáncer de mama

Se ha observado diarrea en el 27 % de los pacientes tratados con Herceptin en monoterapia, en caso del cáncer metastásico. Asimismo, se ha observado un incremento en la incidencia de diarrea, primordialmente de intensidad leve a moderada, en pacientes que recibieron Herceptin en combinación con paclitaxel o docetaxel si se compara con los pacientes que recibieron paclitaxel o docetaxel solos.

En el estudio HERA el 7 % de los pacientes tratados con Herceptin tuvieron diarrea.

Cáncer gástrico metastásico

Durante el ensayo ToGA (BO18255), 109 pacientes (37%) incluidos en el brazo de tratamiento con Herceptin experimentaron algún grado de diarrea frente a 80 pacientes (28%) incluidos en el brazo comparador. Siguiendo el criterio de gravedad NCI-CTCAE el porcentaje de pacientes que experimentaron diarrea Grado > 3 en el brazo de FP fue del 4% frente a un 9% en el brazo de FP + H.

Infecciones

Se ha observado un incremento en la incidencia de infecciones, principalmente del aparato respiratorio superior de significado clínico menor o de las infecciones por catéter, principalmente en pacientes tratados con Herceptin más paclitaxel o docetaxel si se comparan con aquellos pacientes que recibieron paclitaxel o docetaxel solos.

Incompatibilidades

La utilización de solución glucosada (5%) está prohibida, ya que provoca agregación de la proteína.

Herceptin no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos *(véase Observaciones)*.

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. A. Posadas: 4654-6648 / 4658-7777.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678
M.S.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Conservación

Conservar los viales en heladera, a una temperatura entre 2° y 8° C.

No congelar la solución reconstituida.

Observaciones

Vial de Herceptin de 150 mg para inyección única

Preparación para la administración

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herceptin 150 mg se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables (no suministrada en el envase). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución.

Se obtiene de esta manera una solución de 7,4 ml para dosis única que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Una sobrecarga de volumen del 4% permite que la dosis de 150 mg reflejada en la etiqueta pueda ser extraída de cada vial.

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

Instrucciones para la reconstitución

1. Con una jeringa estéril, inyectar 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 en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

Es posible que se forme una ligera capa de espuma durante el proceso de reconstitución. Por ello es conveniente dejar en reposo el vial durante 5 minutos. El Herceptin reconstituido es una solución transparente de incoloro a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

$$\textbf{Volumen}\ (\text{ml}) = \frac{\textbf{Peso corporal}\ (\text{kg})\ \text{x}\ \textbf{dosis}\ (\textbf{4}\ \text{mg/kg dosis inicial ó}\ \textbf{2}\ \text{mg/kg para dosis sucesivas})}{\textbf{21}\ (\text{mg/ml, concentración de la solución reconstituida})}$$

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

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

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

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)

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 varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30°C).

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

Vial de Herceptin de 440 mg para inyecciones múltiples

Preparación para la administración

Es conveniente actuar en condiciones adecuadas de asepsia. El contenido de cada vial de Herceptin debe ser reconstituido con 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables (suministrada con el envase). De esta manera se obtiene una solución de 21 mg de trastuzumab por ml para inyecciones múltiples, de pH 6,0 aproximadamente. Durante la reconstitución de Herceptin y la dilución para la obtención de la solución para infusión, conviene evitar la agitación y cualquier formación excesiva de espuma con la finalidad de prevenir eventuales precipitados que reduzcan la cantidad disuelta de Herceptin. Igualmente, es necesario evitar que se extraiga demasiado rápido el émbolo de la jeringa.

Instrucciones para la reconstitución

1. Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 ml de agua bacteriostática en el vial que contiene Herceptin liofilizado.

2. Inclinar el vial de derecha a izquierda con precaución. *No agitar!* Es posible que se forme una ligera capa de espuma durante el proceso de reconstitución. Por ello es conveniente dejar en reposo el frasco ampolla durante cinco minutos aproximadamente después de la reconstitución. Luego, la solución no debe contener partículas visibles.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

Instrucciones sobre la manipulación de los viales

La preparación reconstituida se presenta bajo forma de una solución transparente, incolora o de color amarillo claro. Igualmente, es posible utilizar agua para preparaciones inyectables (no suministrada con el envase) para preparar una dosis única. Es necesario emplear estas preparaciones inmediatamente y desechar los restos. Debe evitarse la utilización de otros disolventes.

Se determina el volumen de solución reconstituida requerido para el tratamiento de un paciente determinado de la siguiente manera sobre la base de una dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso o de dosis posteriores de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Peso corporal (kg) x dosis.

Volumen (ml) = [peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg para una dosis inicial o 2 mg/kg para dosis posteriores)]: 21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida).

Se determina el volumen de solución reconstituida requerido para el tratamiento de un paciente determinado de la siguiente manera sobre la base de una dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

Volumen (ml) = [peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg para una dosis inicial o 6 mg/kg para dosis posteriores)]: 21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida).

El volumen apropiado de solución reconstituida debe extraerse del vial e introducirse en una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. Conviene evitar utilizar soluciones de glucosa (5%) *(véase "Incompatibilidades").* La bolsa debe invertirse con cuidado para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Conviene verificar visualmente, antes de la administración, que los medicamentos parenterales no presenten partículas o coloración.

Después de la preparación, la infusión debe utilizarse en forma inmediata. Si la dilución se efectuó en condiciones asépticas, puede conservarse en la heladera entre 2 y 8° C durante 24 horas.

Estabilidad

Vial de Herceptin de 150 mg para inyección única

Después de la reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables, la solución permanece física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8° C. Cualquier resto de solución no utilizada deberá desecharse.

Las soluciones de Herceptin para infusión son física y químicamente estables durante 24 horas a temperatura que no exceda de 30°C, en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan cloruro de sodio al 0,9%.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

A.N.M.A.T. FOLIO 125 MESA DE ENTRADAS

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Herceptin deben utilizarse en forma inmediata. El producto no está diseñado para ser conservado después de la reconstitución y dilución, salvo que éstas se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si la solución no se utiliza en forma inmediata, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

Vial de Herceptin de 440 mg para inyecciones múltiples

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.

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 para preparaciones inyectables sin conservante, la solución de Herceptin reconstituida deberá utilizarse en forma inmediata. No debe congelarse la solución reconstituida. Las soluciones para perfusión a base de Herceptin pueden conservarse durante 24 horas entre 2° a 8° C en bolsas de cloruro de polivinilo o de polietileno que contengan una solución de cloruro de sodio al 0,9%. Se ha establecido que Herceptin diluido permanece estable durante un máximo de 24 horas a una temperatura máxima de 30° C. Como, en el caso de dilución, dado que Herceptin no contiene conservantes en cantidad efectiva, la solución reconstituida y diluida debe conservarse a una temperatura entre 2 a 8° C. Por razones microbiológicas, una solución para infusión de Herceptin debe utilizarse en forma inmediata.

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

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

"Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños".

Presentación

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48062.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789

0678

A.N.M.A.T. FOLIO 176 MESA DE ENTRADAS

Vial con 150 mg:

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

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

Vial con 440 mg:

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

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

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

CDS. 10.0 S.

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

LUIS ALBERTO CRESTA
APODERADO
D.N.I.: 13336789