



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

DISPOSICIÓN Nº

0207

BUENOS AIRES, 12 ENE 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-11391-13-7 del Registro de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN®/ TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EV, autorizada por Certificado Nº 48062.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, decreto 150/92.

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 6077/97.

Que a fojas 974 y 975 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

Por ello,

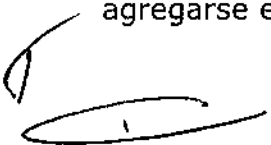
EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase los nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN®/ TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EV, autorizada por Certificado N° 48062, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., cuyos textos constan a fojas 703 a 754, 755 a 806 y 807 a 858 para prospectos y fojas 871 a 880, 881 a 890 y 891 a 900 para información para el paciente; desglosándose las fojas 703 a 754 para prospectos y 871 a 880 para información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante N° 4061/99 los prospectos e información para el paciente autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse el Certificado N° 48062 en los términos de la Disposición N° 6077/97.





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


DISPOSICIÓN N° 0207

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-11391-13-7

DISPOSICIÓN N°

0207

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



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

**ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES**

El administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 4061/99 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48062 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/s farmacéutica/s: POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN EV

Disposición Autorizante N° 4061/99

Tramitado por expediente N° 1-47-3249-99-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición N° 4508/12	Fojas 703 a 754, 755 a 806 y 807 a 858, desglosándose los correspondientes a fojas 703 a 754.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	-----	Fojas 871 a 880, 881 a 890 y 891 a 900, desglosándose fojas 871 a 880.

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., Certificado de Autorización N° 48062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **12 ENE 2015**

Expediente N° 1-47-11391-13-7

DISPOSICION N°

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



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

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

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso, mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

**Contenido de la Información para el paciente**

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

**1. QUÉ ES HERCEPTIN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

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

*ca*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

*[Signature]*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA

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

- Usted ha desarrollado cáncer de mama precoz, con niveles elevados de una proteína denominada HER2.
- Usted ha desarrollado cáncer de mama metastásico (es decir, cáncer de mama que se ha diseminado a otros lugares distintos al original) con niveles elevados de HER2. Se puede prescribir Herceptin en combinación con agentes de quimioterapia, paclitaxel o docetaxel, como tratamiento de primera línea para cáncer de mama metastásico o bien, en monoterapia si se ha demostrado que las otras alternativas terapéuticas no produjeron beneficios. Asimismo, se administra asociado con medicamentos conocidos con el nombre de "inhibidores de la aromatasas" a pacientes con niveles elevados de HER2 y cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (es decir, un tipo de cáncer que es sensible a la presencia de hormonas femeninas).
- Usted ha desarrollado cáncer gástrico metastásico con niveles elevados de HER2, y el producto se combina con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

## **2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR HERCEPTIN**

### **No debe recibir Herceptin:**

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

### **Precauciones y advertencias**

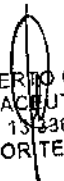
Su médico supervisará estrechamente su tratamiento.


### **Revisiones cardíacas**

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

*CV*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.936.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

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

- Si usted ha desarrollado insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, afección de las válvulas cardíacas (soplo cardíaco), presión arterial elevada, ha tomado o está tomando alguna medicación para la presión arterial elevada.
- Si usted alguna vez ha recibido o está recibiendo medicamentos tales como "doxorubicina" o "epirubicina" (fármacos para tratar el cáncer). Éstos (o cualquier otro tipo de antraciclinas) pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de generar problemas cardíacos con Herceptin.
- Si usted experimenta disnea (sensación de falta de aire), especialmente si está recibiendo un taxano. Herceptin puede producir dificultades respiratorias, sobre todo cuando se administra por primera vez. Este cuadro podría agravarse si usted ya tiene disnea. Sólo en casos inusuales, los pacientes con trastornos respiratorios graves antes del tratamiento fallecieron al recibir Herceptin.
- Si usted alguna vez ha recibido cualquier otro tratamiento para el cáncer.

Si usted recibe Herceptin con cualquier otro medicamento utilizado para tratar el cáncer, tales como, paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasas, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debería leer los Prospectos Información para Pacientes de estos fármacos.

**Niños y adolescentes**

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


**Uso de Herceptin con otros medicamentos**


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

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

*ON*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.368.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

### Embarazo, lactancia y fertilidad

#### Embarazo

- Si está embarazada, si cree que puede estarlo o si pretende quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos 7 meses después de su finalización.
- Su médico le proporcionará información sobre los riesgos y beneficios de recibir Herceptin durante el embarazo. En raras ocasiones, se ha observado una disminución del líquido amniótico (que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero) en mujeres embarazadas a las que se les administró Herceptin. Esto puede ser perjudicial para el bebé que tiene en su útero y se ha asociado con un retraso en la maduración de los pulmones, con resultado de muerte del feto.

#### Lactancia

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

Consulte con su médico antes de usar cualquier medicamento.

#### Conducción y uso de máquinas

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

### 3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON HERCEPTIN

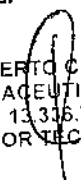
Antes de empezar el tratamiento con Herceptin su médico determinará el nivel de HER2 en su tumor. Sólo serán tratados los pacientes con gran cantidad de HER2. Herceptin debe ser administrado solamente por un profesional de la salud. Su médico le prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento adecuado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


Existen dos tipos (formulaciones) diferentes de Herceptin:

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

*CP*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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



0200



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

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

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

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

**Si interrumpe el tratamiento con Herceptin**

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

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

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

**4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

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

*CS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

*[Signature]*  
ANDREA RIVERA GARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA

0207



Durante el tratamiento con Herceptin pueden presentarse escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Estos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultad respiratoria, respiración sibilante, disminución o aumento de la presión sanguínea, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latido cardíaco irregular), hinchazón de la cara y labios, erupción y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes han fallecido (véase en la Sección 2. Qué información necesita saber antes de recibir Herceptin).

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

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

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

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

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

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

CS

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



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

- Infecciones.
- Diarrea.
- Estreñimiento.
- Ardor de estómago (dispepsia).
- Debilidad.
- Erupción en la piel (rash cutáneo).
- Dolor torácico.
- Dolor abdominal.
- Dolor de articulaciones.
- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos (los cuales ayudan a combatir las infecciones) algunas veces con fiebre.
- Dolor muscular.
- Conjuntivitis.
- Lagrimo.
- Hemorragia nasal.
- Secreción nasal.
- Pérdida de pelo (alopecia).
- Temblor.
- Sofocos.
- Mareos.
- Alteración de las uñas.

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

- Reacciones alérgicas.
- Recuento bajo de plaquetas.
- Infección en la garganta.
- Infecciones de vejiga y en la piel.
- Herpes.
- Inflamación de la mama.
- Inflamación del páncreas y el hígado.
- Trastornos renales.
- Incremento del tono/tensión muscular (hipertonía).
- Dolor en los brazos y/o en las piernas.
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies.
- Erupción en la piel con picazón.
- Dificultad para dormir (insomnio).
- Sensación de sueño (somnia).
- Hematomas.
- Hemorroides.
- Picazón.

ca

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.386.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

7

0207



- Sequedad de boca y piel.
- Sequedad de ojos.
- Sudor.
- Sentimiento de debilidad y malestar.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Pensamiento anormal.
- Pérdida de apetito.
- Pérdida de peso.
- Alteración del gusto.
- Asma.
- Alteración pulmonar.
- Dolor de espalda.
- Dolor de cuello.
- Dolor de huesos.
- Acné.
- Calambres en las piernas.

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

- Sordera.
- Erupción cutánea con ampollas.

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

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

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

- Coagulación anormal de la sangre o insuficiencia en la coagulación.
- Reacciones anafilácticas.
- Niveles altos de potasio.
- Edema cerebral.
- Inflamación o hemorragias en el fondo de ojos.
- Shock.
- Inflamación del revestimiento del corazón.
- Disminución de la frecuencia cardíaca.
- Ritmo cardíaco anormal.
- Dificultad para respirar.

*CR*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



- Insuficiencia respiratoria.
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones.
- Estrechamiento agudo de las vías respiratorias.
- Niveles anormales bajos de oxígeno en sangre.
- Dificultad para respirar estando acostado.
- Daño o insuficiencia hepática.
- Inflamación de cara, labios y garganta.
- Insuficiencia renal.
- Niveles anormalmente bajos de fluidos que rodean al feto en el útero.
- Inflamación de la garganta.

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

Si experimenta efectos adversos, consulte con su médico.

#### Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

#### 5. CONSERVACIÓN DE HERCEPTIN

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

*CS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

*CS*  
LUIS ALBERTO GRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

0207



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

## **6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL**

### **Composición de Herceptin**

- El principio activo es trastuzumab.
- Cada vial monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, que se disuelve en 7.2 ml de agua estéril para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Cada vial multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, que se disuelve en 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Los otros ingredientes son clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de  $\alpha$ ,  $\alpha$ -trehalosa y polisorbato 20.

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

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

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Cada envase contiene:

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

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

Fecha de la última revisión: Junio 2014.

RI + EMA + ANMAT C004/13 + CDS: 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

Ch

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

10

3207



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**

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

**Herceptin®  
Trastuzumab  
Roche**

**Polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa**

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

**Composición**

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

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

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

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

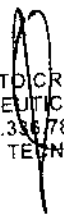
Herceptin 150 mg y 440 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco a amarillo pálido. El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg/ml de trastuzumab.


El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



## Indicaciones

### Cáncer de Mama

#### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

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

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

#### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

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

- Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde) (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).
- Después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

*Handwritten mark*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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



- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (véanse *Precauciones y advertencias*; y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

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

### **Cáncer gástrico metastásico (CGM)**

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

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

### **Características farmacológicas – Propiedades**

*Código ATC:* L01X C03.

*Grupo farmacoterapéutico:* Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

### **Propiedades farmacodinámicas**

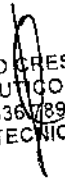
Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 15% - 20% de los cánceres de mama primarios.

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

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



Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

*Mecanismo de acción*

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

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

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

Herceptin debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados (véase Precauciones y advertencias). 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, descrita como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por FISH o CISH.

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

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

CR

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

4

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

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

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

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

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

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos serán 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+).

*CB*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

*LA*  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 3.836.789  
DIRECTOR TÉCNICO

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

029



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

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

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

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

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

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

57

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 18.386.789  
DIRECTOR TECNICO

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

0207



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

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

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

*CS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

7

0207



## Eficacia clínica y seguridad

### Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

#### Formulación intravenosa

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

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

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

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 de material fijado de tumores de mama 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 clasificados con tinción 2+ o 3+ mientras que se excluyeron aquellos con 0 ó 1+. Más del 70% de los incluidos tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

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

W

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

8

0207



*Dosificación semanal para Cáncer de Mama Metastásico*

Los resultados de eficacia provenientes de los estudios con monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 3:

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

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

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

<sup>1</sup>: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

<sup>2</sup>: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHQ3+.

<sup>3</sup>: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento); resultados a 24 meses.

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

9

#### *Tratamiento combinado de Herceptin y anastrozol*

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

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

#### *Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico*

Los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos con monoterapia y en combinación se resumen en la Tabla 4:

*az*



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

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

"n.e.": Indica que no pudo ser estimado o que no se ha alcanzado aún; IC: intervalo de confianza.

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

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

<sup>3</sup>BO15935.

<sup>4</sup>MO16419.

#### Localizaciones de progresión

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

CR

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



### Cáncer de Mama Precoz - Tratamiento adyuvante

#### *Formulación intravenosa*

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

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

- El ensayo BO16348 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento de Herceptin cada tres semanas en comparación con observación, en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si correspondía). Además, se realizó una comparación entre el tratamiento con Herceptin de un año frente a dos años. A los pacientes asignados a Herceptin se les administró una dosis de inicio de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los ensayos NSAPB B-31 y NCCTG N9831, que comprenden un análisis conjunto, fueron diseñados para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento de Herceptin con paclitaxel después de la quimioterapia AC. Además, en el ensayo NCCTG N9831 también se evaluó la adición secuencial de Herceptin a quimioterapia AC→P en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.
- El ensayo BCIRG 006 fue diseñado para investigar la combinación del tratamiento de Herceptin con docetaxel tanto después de la quimioterapia AC como asociado con docetaxel y carboplatino en pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo después de cirugía.

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

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

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

*CS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

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

**Tabla 5. Resultados de eficacia del ensayo BO16348.**

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

\* La variable coprimaria de SLE de 1 año frente a observación cumplió el límite estadístico predefinido.

\*\* Análisis final (incluye el cruce de tratamiento del 52% de los pacientes del grupo de observación al de Herceptin).

\*\*\* Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra global debido a un pequeño número de pacientes que fueron aleatorizados después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento a 12 meses.

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

El análisis final se realizó después de una mediana de seguimiento de 8 años, y mostró que 1 año de tratamiento con Herceptin está asociado con una reducción del riesgo del 24% comparada con observación solo (HR = 0,76, IC del 85%: 0,67 - 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de sobrevida libre de enfermedad a 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor de 1 año de tratamiento con Herceptin.

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

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

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

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

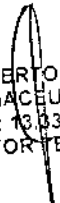
Paclitaxel en combinación con Herceptin, se administró de la siguiente manera:

- Paclitaxel intravenoso – 80 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa continua, administrada cada semana durante 12 semanas.
- o
- Paclitaxel intravenoso – 175 mg/m<sup>2</sup> como infusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

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

*CM*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

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

Parámetros	AC→P (N = 1.679)	AC→PH (N = 1.672)	<u>Hazard ratio</u> frente AC→P (IC 95%) valor p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento (%)	261 (15,4)	133 (7,9)	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001
Recaídas a distancia - N° de pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Muerte (casos sobrevida global) - N° de pacientes con evento (%)	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

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

\* En la mediana de duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo de AC→P y de 2,0 años para los pacientes en el grupo AC→PH.

\*\* El valor de p para la SG no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparativa de AC→PH frente a AC→P.

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

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

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

El análisis final planificado anticipadamente de SG del análisis conjunto de los estudios NSAPB B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC→PH). El tratamiento con AC→PH resultó en una mejora estadísticamente significativa en SG comparada con AC→P (HR estratificado = 0,64; IC del 95%: [0,55, 0,74]; valor de p *log-rank* < 0,0001). A los 8 años, se estimó una tasa de supervivencia de 86,9% en el grupo AC→PH y de 79,4% en el grupo AC→P, con un beneficio absoluto de 7,4% (IC del 95%: 4,9%, 10,0%).

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

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

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

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

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

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

o

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

que fue seguido de:

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

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

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

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

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

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

*CR*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 10.139.067  
APODERADA

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

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

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

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

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

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



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

<b>Parámetros</b>	<b>AC→PH (frente AC→P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)*</b>	<b>AC→DH (frente AC→D) (BCIRG 006)</b>	<b>DCarbH (frente AC→ D) (BCIRG 006)</b>
Análisis primario de eficacia sobrevida libre de enfermedad <i>hazard ratio</i> (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
<u>Análisis exploratorio <i>post-hoc</i></u> con sobrevida libre de enfermedad y <u>eventos</u> sintomáticos cardíacos <i>hazard ratio</i> (IC 95%)	0,64 (0,53, 0,77)	0,70 (0,57, 0,87)	0,71 (0,57, 0,87)

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

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

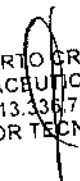
**Cáncer de Mama Precoz - Tratamiento neoadyuvante-adyuvante**

**Formulación intravenosa**

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

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

*CW*

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

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

0207



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

- Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> y paclitaxel 150 mg/m<sup>2</sup>, administrado cada 3 semanas durante 3 ciclos,

seguido de:

- Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido de:

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

el cual fue seguido después de cirugía de:

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

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

**Tabla 11.** Resultados de eficacia del ensayo MO16432.

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

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

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

CA

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

20

0207



*Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

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

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

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

o

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

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

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

**Tabla 12. Resultados de eficacia del ensayo BO18255.**

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

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

<sup>a</sup> = Odds ratio.

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.719  
DIRECTOR TECNICO

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

21

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

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

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

### Inmunogenicidad

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

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

### *Pacientes pediátricos*

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

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

### **Propiedades farmacocinéticas**

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

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

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

#### *Vida media*

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

#### *Farmacocinética en estado de equilibrio*

El estado de equilibrio se debe alcanzar aproximadamente a las 27 semanas (190 días ó 5 vidas medias de eliminación). Para cáncer de mama metastásico en la evaluación de la farmacocinética poblacional (dos compartimientos, modelo-dependiente) en ensayos clínicos en Fases I, II y III, la mediana prevista del ABC en estado de equilibrio en un período de 3 semanas fue tres veces 578 mg/día/l (1.677 mg/día/l) con 3 dosis semanales de 2 mg/kg y 1.793 mg/día/l con una dosis cada tres semanas de 6 mg/kg, la mediana estimada de las concentraciones máximas fueron 104 mg/l y 189 mg/l y las concentraciones mínimas fueron 64,9 mg/l y 47,3 mg/l, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se administró una dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada tres semanas durante 1 año, se consiguió en el estado de equilibrio una  $C_{max}$  de 225  $\mu$ g/ml y una mediana de  $C_{min}$  de 68,9  $\mu$ g/ml en el día 21 del ciclo 18, el último ciclo del tratamiento durante un año. Estas concentraciones fueron comparables a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico.

#### *Clearance*

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

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

*Handwritten mark*

#### *Volumen de distribución*

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

#### *Antígeno ("shed antigen") circulante*

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

#### *Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)*

##### Farmacocinética en estado de equilibrio

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

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

#### *Datos preclínicos sobre seguridad*

##### Formulación intravenosa


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


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



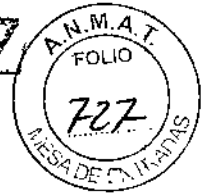
Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

24

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

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 19.139.067  
 APODERADA

0207



## Posología y formas de administración

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

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

Actualmente se dispone de información limitada acerca del cambio de una formulación a otra.

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

## Posología

### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

#### *Pauta cada tres semanas*

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

#### *Pauta semanal*

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

#### *Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel*

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

*CA*

02/17



*Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa*

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

*Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

*Pauta semanal y cada 3 semanas*

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

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

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

*Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)*

*Pauta cada 3 semanas*

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

*Duración del tratamiento*

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

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

*CV*

*[Signature]*  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.335.789  
DIRECTOR TÉCNICO

*[Signature]*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
APODERADA



0207



### Reducción de dosis

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

No se realizaron reducciones en la dosis de Herceptin durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos lapsos. Consulte el Prospecto Información para Profesionales de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si la fracción de eyección del ventriculo izquierdo (FEVI) desciende  $\geq 10$  puntos porcentuales respecto del valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si ésta no ha mejorado o ha disminuido más, o se desarrolló insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con Herceptin, 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 seguimiento.

### Omisión de dosis

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


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


Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se debe administrar a partir de ese momento.

*AW*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

27

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

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

0207



### ***Poblaciones especiales de pacientes***

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

### ***Pacientes pediátricos***

No existe un uso relevante de Herceptin en la población pediátrica.

### ***Forma de administración***

La dosis de inicio de Herceptin se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de Herceptin debe ser administrada por un profesional sanitario entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el inicio de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otras manifestaciones relacionadas con la infusión (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede continuarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

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


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


### **Contraindicaciones**

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

CV

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

28



## 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*).

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

### *Disfunción cardíaca*

#### *Consideraciones generales*

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

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

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

*Clz*

Dado que la vida media de trastuzumab es aproximadamente de 28 – 38 días, éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 27 semanas después de la finalización del tratamiento con Herceptin. Los pacientes que reciban antraciclinas después de la supresión de Herceptin, pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 27 semanas después de finalizar la administración de Herceptin. En caso que se empleen antraciclinas se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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

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

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

#### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

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

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

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

30

LUIS ALBERTO CRESTA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 18.936.789  
 DIRECTOR TECNICO

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

020



### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

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

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (NYHA, clases II-IV), FEVI menor de 55%, otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que exija farmacoterapia, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión poco controlada (solamente con medicación estándar) y derrame pericárdico con repercusión o efectos hemodinámicos fueron excluidos de los ensayos pivotaes de Herceptin en neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

#### *Tratamiento adyuvante*

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

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

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

Ch

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

31

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

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

#### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herceptin sólo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente y sólo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 360 mg/m<sup>2</sup>.

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

La experiencia de la coadministración de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos. Herceptin fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía de 3 a 4 ciclos de una antraciclina (dosis acumulativa de doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o dosis de epirubicina 300 mg/m<sup>2</sup>). La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en el grupo de Herceptin (hasta 1,7%).

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

#### Reacciones relacionadas con la administración

Excepcionalmente, se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncospasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (véase Reacciones adversas). Se puede utilizar medicación previa para reducir el riesgo de aparición de estos acontecimientos. La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Si aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse en forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observados (véase Posología y formas de administración). Estos pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica con desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (véase Contraindicaciones).

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

0207



### ***Reacciones pulmonares***

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

### ***Herceptin inyectable multidosis***

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

### ***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

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

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

33

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción

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

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

Ch



0207



## Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos con Herceptin en seres humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante usada en los ensayos clínicos.

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

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

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

## Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

### Tabla de reacciones adversas con la formulación intravenosa

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

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

35

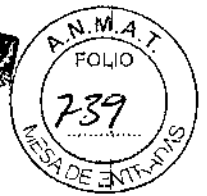
En la Tabla 13 se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de Herceptin formulación intravenosa, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales y en la etapa de poscomercialización.

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

**Tabla 13.** Reacciones adversas notificadas con Herceptin formulación intravenosa, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotales (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización.

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

0207



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

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

on

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

37

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

ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.057  
APODERADA

07



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

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

Ch

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

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

020

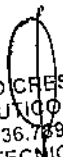


**Tabla 13.** Reacciones adversas notificadas con Herceptin formulación intravenosa, en monoterapia o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la etapa de poscomercialización. (Continuación).

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

*AM*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

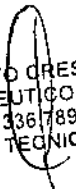
39


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

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<sup>+</sup> Sibilancias	Muy frecuentes
	<sup>+</sup> Disnea	Muy frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	<sup>+</sup> Derrame pleural	Poco frecuentes
	Neumonitis	Raras
	<sup>+</sup> Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	<sup>+</sup> Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	<sup>+</sup> Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	<sup>+</sup> Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	<sup>+</sup> Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	<sup>+</sup> Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida
<sup>+</sup> Broncospasmo	Frecuencia no conocida	

*AS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



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

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>	<sup>+</sup> Hipoxia	Frecuencia no conocida
	<sup>-</sup> Disminución de la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Muy frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes
	<sup>1</sup> Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes

*Ag*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.389  
DIRECTOR TÉCNICO

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

41

0207



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

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

CM

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

42



0207



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

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

*W*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

43

0207



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

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

*CS*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

44

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

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</u>	<u>Edema periférico</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Malestar</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Edema</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Contusión</u>	<u>Frecuentes</u>

<sup>†</sup> Indica reacciones adversas informadas como asociadas con un desenlace de muerte.

<sup>‡</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente vinculadas con reacciones relacionadas con la administración. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\* Observadas con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y asociada con taxanos.

### *Descripción de las reacciones adversas seleccionadas*

#### *Disfunción cardíaca*

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II - IV) es una reacción adversa frecuente con Herceptin y ha sido asociada con un desenlace fatal. En pacientes tratados con Herceptin se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S<sub>3</sub>, o reducción de la fracción de eyección del ventrículo (véase Precauciones y advertencias).

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

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

En el ensayo BOI6348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA clases III y IV) en el grupo de tratamiento con Herceptin durante 1 año fue de 0,8%, y la tasa de insuficiencia ventricular izquierda asintomática y sintomática leve de 4,6%.

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

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

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

*on*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

### Reacciones relacionadas con la administración/hipersensibilidad

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

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

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

### Hematotoxicidad

Ocurren muy frecuentemente casos de neutropenia febril. Las reacciones adversas que se manifiestan con frecuencia incluyen anemia, leucopenia, trombocitopenia y neutropenia. La frecuencia de presencia de hipoprotrombinemia no es conocida. El riesgo de neutropenia puede incrementarse levemente cuando trastuzumab es administrado con docetaxel seguido de una terapia con antraciclina.

### Reacciones pulmonares

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

### Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

CS

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

02



En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

### **Sobredosificación**

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

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

### **Observaciones particulares**

#### ***Incompatibilidades***

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

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

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

#### ***Período de validez***

- Vial con 150 mg:

#### ***Período de validez de la solución reconstituida***

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

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

No congelar la solución reconstituida.

*LG*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



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

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

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

- Vial con 440 mg:

Período de validez de la solución reconstituida

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

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

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

No congelar la solución reconstituida.

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

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

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

CA

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

49

0207



***Precauciones especiales de conservación***

- Vial con 150 mg y vial con 440 mg:

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

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

***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

Se deben emplear métodos asépticos adecuados.

***Reconstitución***

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

- Instrucciones para la reconstitución - vial con 440 mg:

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

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

- Instrucciones para la reconstitución - vial con 150 mg:

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

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

Ch

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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



Dilución de la solución reconstituida

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

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

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

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

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

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Presentación**

Vial 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

*CR*

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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

0207



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

**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

*Fecha de la última revisión: Junio 2014.*

RI + EMA + ANMAT C004/13 + CDS: 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

Revisión Junio 2014: ORIGINAL.

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

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