



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

DISPOSICIÓN Nº **71011**

BUENOS AIRES, **01 JUL 2016**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-000335-13-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (VANPROFARMA) S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la ley 16.463 y en los decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

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

Que a fojas 2046, 2293 a 2302, 2304 a 2320 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación realizados por las diferentes áreas de evaluación farmacéutica y



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

DISPOSICIÓN N° 710'11

biológica, pre-clínica y clínica de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, mediante el cual se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto HERCLON/ TRASTUZUMAB para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgos presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) mediante expediente N° 1-47-0000-010550-14-1 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; 3) que se considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos de conformidad con la Disposición ANMAT N°3683/11 y complementarias; 4) que a los fines de garantizar la seguridad del producto, el titular deberá presentar material formativo para los médicos (con el objeto de minimizar los errores en la administración) y a los pacientes y sus cuidadores; 5) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto. Dichos informes deberán dirigirse a la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y



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

**DISPOSICIÓN N° 71071**

Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos; 6) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

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

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

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA's) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.



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

**DISPOSICIÓN Nº 7 1 0 11**

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

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

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,



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

DISPOSICIÓN Nº 71011

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (VANPROFARMA) S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial HERCLON y nombre genérico TRASTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite 1.2. BIOL, será importada a la República Argentina por VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (VANPROFARMA) S.A. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTICULO 2º. - Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y prospectos obrantes a fojas 95 a 96, 97 a 98 y 99 a 100 para rótulos para 440 mg de trastuzumab, fojas 101 a 102, 103 a 104 y 105 a 106 para rótulos para 150 mg de trastuzumab y fojas 107 a 162, 163 a 218 y 219 a 278 para prospectos, desglosándose los de fojas 95 a 96 y 101 a 102 para rótulos y 107 a 162 para prospectos.

ARTICULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

DISPOSICIÓN N°

7107

ARTICULO 4º. – Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de esta elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 5º.- Establécese que la firma VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS (VANPROFARMA) S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional y con las condiciones y requerimientos impuestos por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos descriptos en el considerando de la presente disposición.

ARTICULO 6º. – En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTICULO 8º. – La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.



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

DISPOSICIÓN Nº 71071

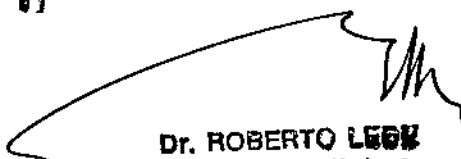
ARTICULO 9º. – Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente disposición y los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-1110-000335-13-2

DISPOSICIÓN Nº

71071

mdg

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



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

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 57976**

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

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

**Razón Social:** VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS  
(VANPROFARMA) S.A.

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** HERCLON

**Nombre Genérico (IFA/s):** TRASTUZUMAB

**Entidad Molecular nueva:** Si

**Concentración:** 150 mg de trastuzumab/ vial y 440 mg de trastuzumab/ vial.

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

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual**

La concentración de los excipientes para la formulación del producto terminado es la siguiente:





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

Principio activo/ Nombre común	Contenido/vial
Trastuzumab	150 mg

Excipientes	Contenido/ ml de solución
Clorohidrato de L-histidina	3,36 mg
L-histidina	2,16 mg
Dihidrato de $\alpha$ , $\alpha$ - Trehalosa	136,2 mg
Polisorbato 20	0,60 mg

Principio activo/ Nombre común	Contenido/vial
Trastuzumab	440 mg

Excipientes	Contenido/ ml de solución
Clorohidrato de L-histidina	9,9 mg
L-histidina	6,4 mg
Dihidrato $\alpha$ , $\alpha$ - Trehalosa	400,0 mg
Polisorbato 20	1,8 mg

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

Biotechnológico

**Envase Primario:** vial de vidrio tipo 1 (15 ml y 50 ml) sellado con tapón elastomérico de caucho butílico y cápsula de aluminio con disco de plástico desprendible.



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

**Contenido por envase primario:** vial con 150 mg y 440 mg de polvo concentrado para solución para infusión.

**Presentaciones:** el producto final está disponible en las siguientes presentaciones: 1 vial con 150 mg de trastuzumab y 1 vial con 440 mg de trastuzumab + 1 vial con 20 ml de disolvente.

**Período de vida útil:** 48 meses.

**Forma de conservación:** 2°C a 8°C.

**Condición de expendido:** venta BAJO RECETA ARCHIVADA.

**Código ATC:** L01XC03

**Vía/s de administración:** intravenosa.

**Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:** Cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes con HER2 positivo, Cáncer gástrico metastásico.

### **3. DATOS DEL ELABORADOR/ES**

Para la concentración de 150 mg:

- Roche Diagnostics GmbH Pharma Biotechnology Production, Nonnenwald 2, Penzberg, Alemania. Elaborador del Ingrediente Farmacéutico Activo.
- Roche Diagnostics GmbH, Sandhoferstrasse 116, Mannheim, Alemania. Elaborador del Producto Terminado. Acondicionamiento secundario.
- F Hoffmann-La Roche LTD, Wurmisweg, Kaiseraugst (Suiza). Acondicionamiento secundario.



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

- Vanguardia en Productos Farmacéuticos (VANPROFARMA) S.A., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Partido de Tigre, Provincia de Buenos Aires. Importación y Control de Calidad del producto.

Para la concentración 440 mg:

- Genentech Inc., 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688 9431, USA. Elaborador de Ingrediente Farmacéutico Activo. Liberación del principio activo.

- Genentech Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080 4990, USA. Elaborador del Producto Terminado. Liberación del principio activo.

- F Hoffmann-La Roche LTD, Wurmisweg, Kaiseraugst (Suiza). Elaborador de Producto Terminado.

- Vanguardia en Productos Farmacéuticos (VANPROFARMA) S.A., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Partido de Tigre, Provincia de Buenos Aires. Importación y Control de Calidad del producto.

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

Vanguardia en Productos Farmacéuticos (VANPROFARMA) S.A., Rawson 3150, B1610BAL, Ricardo Rojas, Partido de Tigre, Pcia. de Buenos Aires.

*[Handwritten signature and initials]*




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

Se extiende a VANGUARDIA EN PRODUCTOS FARMACEUTICOS (VANPROFARMA)  
S.A. el Certificado N° **57976**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
\_\_\_\_\_ días del mes de **01 JUL 2016** de \_\_\_\_\_, siendo su  
vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

Expediente N° 1-47-1110-000335-13-2

DISPOSICIÓN N°

**71071**

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



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

71071

01 JUL 2016

ETIQUETAS:

**Herclon®**  
**Trastuzumab**  
**440mg**

1 vial con 440 mg de principio activo  
+ 1 vial con 20 ml de disolvente

**Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.**

1 vial = 440 mg trastuzumab, clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de  $\alpha,\alpha$ -trehalosa, polisorbato 20.

1 vial de solvente = agua para inyectables con un 1,1% de alcohol bencílico (agua bacteriostática para inyectables).

**Para infusión i.v. tras la reconstitución con 20 ml de disolvente y dilución.**

**Consérvese a 2-8° C. La solución reconstituida no debe congelarse.**

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños.

Lote: ...

Venc.: ...

Fabricado bajo licencia de: F. Hoffmann-LaRoche, S. A., Basilea, Suiza

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

Importado por: Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Ángeles Gallo, Farmacéutica

10/06/2013

*AG*

*A*  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

*[Signature]*  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7 1 0 1



**PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES**

**ENVASES:**

**Herclon®  
Trastuzumab  
440mg**

1 vial con 440 mg de principio activo  
+ 1 vial con 20 ml de disolvente

**Expendio bajo receta archivada  
Industria Norteamericana**

**Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.**

1 vial = 440 mg trastuzumab, clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de  $\alpha,\alpha$ -trehalosa, polisorbato 20.

1 vial de solvente = agua para inyectables con un 1,1% de alcohol benzílico (agua bacteriostática para inyectables).

Origen biotecnológico

Para infusión i.v. tras la reconstitución con 20 ml de disolvente y dilución.

Posología y empleo: véase prospecto de envase.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.  
Certificado N°...

Lote: ...

Venc.: ...

**Fabricado bajo licencia de:** F. Hoffmann-LaRoche, S. A., Basilea, Suiza

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

**Importado por:** Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Angeles Gallo, Farmacéutica

10.06.2013

**MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA**

**RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I. 12.547.484**

7 1 0 1



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

ETIQUETAS:

**Herclon®**  
**Trastuzumab**  
**150mg**

1 vial con 150 mg de principio activo

**Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.**

1 vial= 150 mg trastuzumab, clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de  $\alpha,\alpha$ -trehalosa, polisorbato 20.

Para infusión i.v. tras la reconstitución y dilución.

Consérvese a 2-8° C. La solución reconstituida no debe congelarse.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños.

Lote: ...

Venc.: ...

Fabricado por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania

Importado por: Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Ángeles Gallo, Farmacéutica

*CG*

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. IBEMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7101



## PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

### ENVASES:

**Herclon®**  
**Trastuzumab**  
**150mg**

1 vial con polvo para concentrado  
Para solución para infusión

Expendio bajo receta archivada  
Industria Suiza

### Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.

1 vial= 150 mg trastuzumab, clorhidrato de L-histidina, L-histidina, dihidrato de  $\alpha, \alpha$ -trehalosa, polisorbato 20.

### Origen biotecnológico

Para infusión i.v. tras la reconstitución y dilución.

Posología y empleo: véase prospecto de envase.

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Acción Social.  
Certificado N°...


Lote: ...

Venc.: ...

Fabricado por: Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania

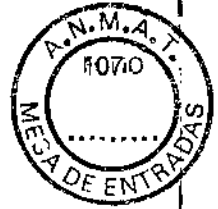
Importado por: Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Ángeles Gallo, Farmacéutica

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA



7 1 0 1



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

**Herclon®**  
**Trastuzumab**  
**Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.**

**Polvo liofilizado inyectable**

**Vial con 150 mg:** Industria Alemana  
**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).


Herclon 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 Herclon contiene 21 mg/ml de trastuzumab.

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico.

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

## Indicaciones

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

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

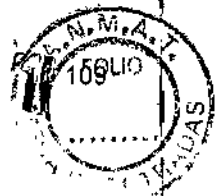
- Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes.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

### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

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

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





Herclon 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)***

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

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

#### **Características farmacológicas – Propiedades**

*Código ATC: L01XC03.*

*Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.*

#### ***Propiedades farmacodinámicas***

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

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

Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

*CS*

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12,547,484

71071

*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*

Hercion debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2 o presenten amplificación del gen HER2 determinados mediante un método exacto y validado (*véase Precauciones y advertencias*). La sobreexpresión de HER2 puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados. La amplificación del gen HER2 puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) o hibridación *in situ* por colorimetría (CISH) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con Hercion si muestran fuerte sobreexpresión de HER2, descripta como una calificación 3+ por IHQ o como resultado positivo por FISH o CISH.

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

92

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

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

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

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

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

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión del HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (es decir, 2+) y fuerte (3+).

*CV*

7 1 0 7

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

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

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

En un estudio comparativo (estudio D008548) se observó un alto grado de concordancia ( $\geq 95\%$ ) 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.

92

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA



RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

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

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

*cr*

  
**MA. DE LOS ANGELES GALLO**  
 FARMACÉUTICA  
 D.N.I.: 25.996.925  
 DIRECTORA TÉCNICA

  
**RODOLFO A. TREMOLI**  
 APODERADO  
 D.N.I.: 12,547,484



71071

*Eficacia clínica y seguridad*

*Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

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

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

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

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herclon y de Herclon 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 pacientes incluidos tenían sobreexpresión 3+. Los datos sugieren que los efectos beneficiosos fueron superiores entre los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

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

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12,547,484



7107

*Dosificación semanal para Cáncer de Mama Metastásico*

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

Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herclon <sup>1</sup>  N = 172	Herclon más paclitaxel <sup>2</sup>  N = 68	Paclitaxel <sup>1</sup>  N = 77	Herclon 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.

*Tratamiento combinado de Herclon y anastrozol*

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

*CS*

*A*  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

*Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico*

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

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento combinado	
	Herclon <sup>1</sup>	Herclon <sup>2</sup>	Herclon más paclitaxel <sup>3</sup>	Herclon 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)
Supervivencia (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 Herclon en combinación con paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente a 4,5%;  $p = 0,0004$ ). Mayor cantidad de pacientes tratados con Herclon y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel sólo (12,6% comparado con 6,5%;  $p = 0,377$ ).

#### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

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

Para adyuvancia, Herclon se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

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

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

En el análisis conjunto de los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31, el cáncer de mama precoz se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como HER2 positivo y ganglio linfático axilar positivo o HER2 positivo y ganglio linfático negativo con características de alto riesgo (tamaño del tumor > 1 cm y RE negativo o tamaño del tumor > 2 cm, independientemente del estado hormonal).

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

Cg

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7 1 0 71

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

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

Estudio BO16348: 12 meses de seguimiento.

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

*CB*

*f*  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

*[Signature]*  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

En los estudios NCCTG N9831 y NSAPB B31 Herclon fue administrado en combinación con paclitaxel, después de quimioterapia AC.

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- Doxorrubicina por bolo intravenoso, en  $60 \text{ mg/m}^2$  administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso en  $600 \text{ mg/m}^2$  administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- Paclitaxel intravenoso –  $80 \text{ mg/m}^2$  como infusión i.v. continua, administrada cada semana durante 12 semanas.
- Paclitaxel intravenoso –  $175 \text{ mg/m}^2$  como infusión i.v. continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

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

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

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

*Ch*

7 1 0 71

Para la variable primaria, sobrevida libre de enfermedad, la adición de Herclon a paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% del riesgo de recaídas de la enfermedad. La proporción de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de sobrevida libre de enfermedad a 3 años, de 11,8% (87,2% frente a 75,4%) en el grupo AC → PH (Herclon).

En el momento de la actualización de los datos de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la sobrevida libre de enfermedad reconfirma la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la sobrevida libre de enfermedad. A pesar del cruce a Herclon en el grupo control, la adición de Herclon a la quimioterapia con paclitaxel dio lugar a una disminución/reducción del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de Herclon a la quimioterapia con paclitaxel también dio lugar a una disminución/reducción del 37% en el riesgo de muerte.

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

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

o

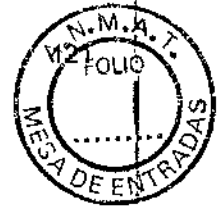
- Docetaxel intravenoso – 75 mg/m<sup>2</sup> como infusión durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior), que fue seguido de:
- Carboplatino – ABC = 6 mg/ml/min administrado como infusión i.v. durante 30 – 60 minutos repetido cada 3 semanas durante un total de 6 ciclos.

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

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

*CS*

7107



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

Parámetros	AC → D (N = 1.073)	AC → DH (N = 1.074)	Proporción de riesgo vs. AC → D (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Recaída a distancia - N° de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Sobrevida Global (Muerte) - N° de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p = 0,024

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

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

Parámetros	AC → D (N = 1.073)	DCarbH (N = 1.074)	Proporción de riesgo vs. AC → D (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Recaída a distancia - N° de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p = 0,0008
Sobrevida Global (Muerte) - N° de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

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

*CV*

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

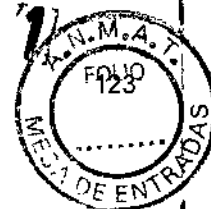
En el estudio BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC → DH (AC → TH) y 217/1.073 en el grupo AC → D (AC → T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de  $\leq 90$  (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la supervida libre de enfermedad en este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

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

	AC → PH (vs. AC → P) (NSABP B31 y NCCTG N9831)	AC → DH (vs. AC → D) (BCIRG 006)	DCarbH (vs. AC → D) (BCIRG 006)
Análisis primario de eficacia supervida libre de enfermedad proporción de riesgo (IC 95%) Valor p	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003
Análisis exploratorio post-hoc con supervida libre de enfermedad y efectos sintomáticos cardíacos proporción de riesgo (IC 95%)	0,64 (0,53, 0,77)	0,70 (0,57, 0,87)	0,71 (0,57, 0,87)

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





### Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

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

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

En el estudio MO16432, se administró Herclon (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 de cada 4 semanas durante 3 ciclos,

el cual fue seguido después de cirugía de:

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

Los resultados de eficacia del estudio MO16432 se resumen en la Tabla siguiente. La duración media del seguimiento del grupo de Herclon fue 3,8 años.

*ca*



Parámetros	Quimio + Herclon (N = 115)	Quimio solo (N = 116)	Proporción de riesgo (IC 95%) valor - p
Sobrevida libre de eventos			
Nº de pacientes con evento	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Total de respuesta patológica completa* (IC 95%)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	p = 0,0014
Sobrevida Global			
Nº de pacientes con evento	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

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

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

#### Cáncer gástrico metastásico (CGM)

Herclon 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

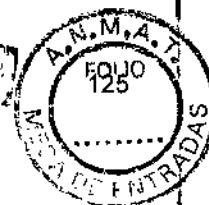
- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m<sup>2</sup> por día, en infusión i.v. continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

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.

*Or*

7 1 0 1 7



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

Parámetros	FP N = 290	FP + H N = 294	HR (IC 95%)	Valor de p
Sobrevida global (mediana, meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Sobrevida libre de progresión (mediana, meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Tiempo hasta progresión (mediana, meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
Respuesta global (%)	34,5%	47,3%	1,70 <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 + Herclon.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

<sup>a</sup> = Odds ratio

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

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

19

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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 Herclon en pacientes con ECOG PS 2 en el estado basal (Proporción de riesgo = 0,96, IC 95% [0,51 - 1,79]), no medible [Proporción de riesgo = 1,78, IC 95% [0,87 - 3,66]] y con enfermedad localmente avanzada [Proporción de riesgo = 1,20, IC 95% [0,29 - 4,97]].

#### *Pacientes pediátricos*

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

#### *Propiedades farmacocinéticas*

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

#### *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 estacionario*

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

*Cz*

#### *Clearance*

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

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

#### *Volumen de distribución*

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

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

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

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


##### *Farmacocinética en estado estacionario*

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

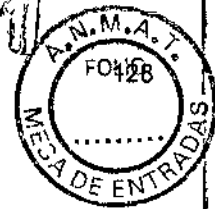
No hay datos disponibles acerca de la cantidad de dominio extracelular del receptor HER2 circulante en plasma (antígeno circulante) en pacientes con cáncer gástrico.

CG

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

107



### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No existió evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses, o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Herclon 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 Herclon o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

### **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 Herclon únicamente debe iniciarse por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (véase *Precauciones y advertencias*).

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

#### *Pauta cada tres semanas*

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

#### *Pauta semanal*


La dosis de inicio recomendada de Herclon es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de Herclon 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 Herclon (para información acerca de las dosis, véase *el prospecto de envase de paclitaxel o docetaxel*) e inmediatamente después de las dosis siguientes de Herclon si la dosis precedente de Herclon fue bien tolerada.

*Cz*

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

*Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasas*

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

**Cáncer de Mama Precoz (CMP)**

*Pauta semanal y cada 3 semanas*

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

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

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

*Duración del tratamiento*

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

*cy*

#### *Reducción de dosis*

Durante los ensayos clínicos no se efectuó ninguna reducción de dosis de Herclon. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos períodos. *Consulte el prospecto de envase de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromataasa para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.*

#### *Pérdidas de dosis*

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

#### *Poblaciones especiales de pacientes*

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

#### *Pacientes pediátricos*

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









71071

**Disfunción cardíaca**

*Consideraciones generales*

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

Todos los candidatos para el tratamiento con Herclon, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal, incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner TAC multislice (MUGA) o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herclon. La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluyendo signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se debe repetir la evaluación cardiológica, como la realizada al inicio del estudio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de Herclon.

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

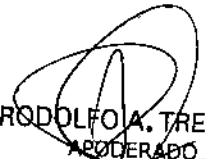
Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta 27 semanas después de suspender Herclon. En caso que se empleen antraciclinas, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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 los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca.

Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6 – 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herclon. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, antecedentes de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentados, y en cáncer de mama precoz (CMP) en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55% o menos.

*Ch*

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Herclon, debe tratarse con los medicamentos habituales para estos casos. En pacientes que desarrollen insuficiencia cardíaca clínicamente significativa, se debe considerar seriamente suspender el tratamiento con Herclon a menos que los beneficios para un paciente en concreto superen a los riesgos.

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

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

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

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

#### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

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

C9

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

#### *Tratamiento adyuvante*

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

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


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

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


#### *Tratamiento neoadyuvante-adyuvante*

En pacientes con cáncer de mama precoz elegibles para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Herclon solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclina en pacientes no tratados previamente y solo con regímenes de antraciclina a dosis bajas (dosis máximas acumulativas: doxorubicina 180 mg/m<sup>2</sup> o epirubicina 360 mg/m<sup>2</sup>).

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

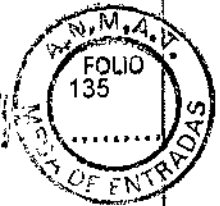


MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA



RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7 1 0 7



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

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

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

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

#### ***Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad***

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

Se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herclon las cuales incluyeron disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (*véase Reacciones adversas*). La mayoría de estas reacciones ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al comienzo de la primera infusión. Los pacientes deben ser observados por reacciones a la infusión. La interrupción de una infusión i.v. puede ayudar a controlar tales síntomas y la infusión puede ser reanudada cuando los síntomas disminuyan. Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como por ejemplo, meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como por ejemplo, difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herclon. Las reacciones graves se trataron satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, betaagonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asocian con una evolución clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herclon (*véase Contraindicaciones*).

29

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

### ***Reacciones pulmonares***

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

### ***Herclon 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 Herclon deba administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo deberá diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables y sólo se utilizará una dosis por frasco. Se descartará cualquier residuo no utilizado. El agua estéril para preparaciones inyectables que se utiliza para la reconstitución de un concentrado para infusión de 150 mg de trastuzumab para inyección única no contiene alcohol bencílico.

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

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

7 1 0 11



## **Fertilidad, embarazo y lactancia**

### **Embarazo**

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en macacos cangrejeros (*cynomolgus*), a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de Herclon 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 Herclon puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herclon durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el período de poscomercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal fatal, en mujeres embarazadas en tratamiento con Herclon. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herclon y durante al menos 6 meses después de finalizar el tratamiento. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Herclon, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

### **Lactancia**

Un estudio llevado a cabo en macacos cangrejeros (*cynomolgus*) a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de Herclon demostró que trastuzumab se excreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos pequeños no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia y hasta los 6 meses después de finalizar dicha terapia.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir riesgo de interacciones con el uso concomitante de otros medicamentos.

La evaluación de la interacción entre trastuzumab y paclitaxel se realizó en el ensayo BO15935 y no se observaron interacciones medicamentosas entre ambos. En el ensayo M77004, se evaluó la farmacocinética en mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo durante su tratamiento con trastuzumab y doxorubicina más paclitaxel, seguido de paclitaxel semanalmente; no fueron observadas en este ensayo interacciones entre trastuzumab, y paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos).

31

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

El ensayo JP16003, fue un estudio de brazo único de trastuzumab y docetaxel en mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo, en el cual no se observaron interacciones medicamentosas entre trastuzumab y docetaxel.

El subestudio JP19959 del ensayo BO18255 fue realizado en pacientes masculinos y femeninos japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se utilizan con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio pequeño sugirieron que la farmacocinética de capecitabina (y sus metabolitos) no fue afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no fue afectada por el uso simultáneo de capecitabina o por la utilización simultánea de capecitabina más trastuzumab. No se ha evaluado la farmacocinética de trastuzumab en este estudio.

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

## Reacciones adversas

### *Ensayos clínicos*

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

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

### *Lista de reacciones adversas*

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

- H0648g y H0649g: Herclon como monoterapia o en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico.
- M77001: Docetaxel, con o sin Herclon en cáncer de mama metastásico.
- BO16216: Anastrozol con o sin Herclon en HER2 positivo y receptor hormonal positivo en cáncer de mama metastásico.
- BO16348: Herclon como monoterapia siguiendo a la quimioterapia en cáncer de mama HER2 positivo.

CH



71011

- BO18255: Herclon en combinación con fluoropirimidina y cisplatino frente a quimioterapia sola de primera línea de tratamiento en cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.
- B31, N9831: Herclon administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel.
- BCIRG 006: Herclon administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con docetaxel o Herclon administrado en combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.
- MO16432: Herclon administrado simultáneamente en combinación con un régimen neoadyuvante de doxorubicina más paclitaxel, paclitaxel y ciclofosfamida más metotrexato más 5-fluorouracilo, seguido de Herclon como monoterapia adyuvante en el posoperatorio.

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

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

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía	Frecuentes (< 1%)
	Sepsis neutropénica	Frecuentes
	Cistitis	Frecuentes
	Infección	Frecuentes
	Gripe	Frecuentes
	Nasofaringitis	Muy frecuentes
	Sinusitis	Frecuentes
	Infección cutánea	Frecuentes
	Rinitis	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuentes
	Infección del tracto urinario	Frecuentes

*Handwritten mark*



7107

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Frecuentes
	Anemia	Muy frecuentes
	Neutropenia	Frecuentes
	Trombocitopenia	Muy frecuentes
	Disminución del recuento de células blancas / Leucopenia	Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso / Pérdida de peso	Muy frecuentes
	Anorexia	Frecuentes
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
	Incremento de peso	Muy frecuentes
	Pérdida del apetito	Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Frecuentes
	Depresión	Frecuentes
	Insomnio	Muy frecuentes
	Somnolencia	Frecuentes

CM

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Temblores	Muy frecuentes
	Vértigo	Muy frecuentes (11%)
	Cefalea	Muy frecuentes (21%)
	Hipoestesia	Muy frecuentes
	Neuropatía periférica	Frecuentes
	Parestesia	Muy frecuentes
	Hipertonía	Frecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes
Trastornos oculares	Sequedad ocular	Frecuentes
	Aumento lagrimeo	Muy frecuentes
	Conjuntivitis	Muy frecuentes
	Papiloedema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida

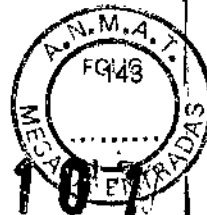
*CM*

7101

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos cardíacos	Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuentes
	Latido irregular del corazón	Muy frecuentes
	Palpitaciones	Frecuentes
	Aleteo cardíaco	Muy frecuentes
	Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuentes (2%)
	Taquiarritmia supraventricular	Frecuentes
	Cardiomiopatía	Frecuentes
	Disminución de la fracción de eyección*	Frecuentes
	Ritmo de galope	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Hipotensión	Frecuentes
	Vasodilatación	Frecuentes
	Linfoedema	Muy frecuentes
	Hipertensión	Frecuentes
	Sofocos	Frecuentes

*aw*

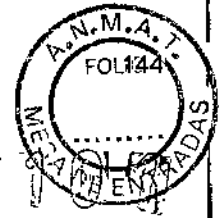


Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Disnea	Muy frecuentes (14%)
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuentes
	Asma	Frecuentes
	Tos	Muy frecuentes
	Epistaxis	Muy frecuentes
	Alteración pulmonar	Frecuentes
	Faringitis	Frecuentes
	Rinorrea	Muy frecuentes
	*Derrame pleural	Frecuentes
	*Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida

*aw*

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12,547,484



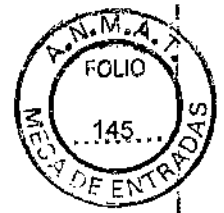
Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes (43%)
	Vómitos	Muy frecuentes (50%)
	Náuseas	Muy frecuentes (67%)
	Hinchazón labial	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes (16%)
	Estomatitis	Muy frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes
	Hemorroides	Frecuentes
	Estreñimiento	Muy frecuentes
	Sequedad de boca	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis	Frecuentes
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuentes
	Injuria hepatocelular	Frecuentes
	Hiperbilirrubinemia	Frecuencia no conocida

*CV*

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484



7 1 0 7

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuentes
	Rash	Muy frecuentes
	Hinchazón de cara	Muy frecuentes
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	Muy frecuentes
	Acné	Frecuentes
	Alopecia	Muy frecuentes
	Sequedad de piel	Frecuentes
	Equimosis	Frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes
	Erupción maculopapular	Frecuentes
	Alteración de las uñas	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes
	Angioedema	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuentes
	Tensión muscular	Muy frecuentes
	Mialgia	Muy frecuentes
	Artritis	Frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes
	Dolor óseo	Frecuentes
	Espasmos musculares	Frecuentes
	Dolor de cuello	Frecuentes

dy


  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA


  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

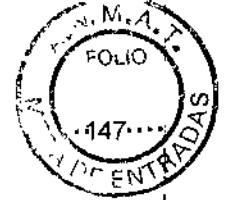
Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuentes
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuentes
	Dolor torácico	Muy frecuentes
	Escalofríos	Muy frecuentes
	Fatiga	Muy frecuentes
	Síntomas gripales	Muy frecuentes
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuentes
	Dolor	Muy frecuentes
	Fiebre	Muy frecuentes
	Edema periférico	Muy frecuentes
	Malestar	Frecuentes
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuentes
	Edema	Frecuentes

*M*

  
 MA. DE LOS ANGELES GALLO  
 FARMACÉUTICA  
 D.N.I.: 25.996.925  
 DIRECTORA TÉCNICA

  
 RODOLFO A. TREMOLI  
 APODERADO  
 D.N.I.: 12.547.484





71011

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad inducida a las uñas	Muy frecuentes
	Contusión	Frecuentes

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

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

\* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclina y combinado con taxanos.

Los cambios de frecuencia relacionados con CDS: 11.0 - Ref: 71, corresponden al ensayo MO16432.

Nota: Los porcentajes específicos de frecuencia que aparecen entre paréntesis en las categorías de "Frecuentes" y "Muy frecuentes" han sido comunicados con resultado de muerte. El porcentaje específico de frecuencia relaciona el número total de eventos, tanto mortales como no mortales.

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### Immunogenicidad

Fueron detectados anticuerpos humanos anti-trastuzumab (ADA) en 1 de 903 pacientes que no tuvieron manifestaciones alérgicas.

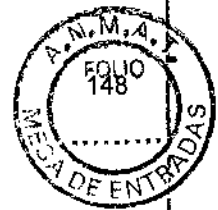
##### Disfunción cardíaca

En pacientes tratados con Herclon se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S<sub>3</sub>, o reducción de la fracción de eyección (véase Precauciones y advertencias).

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7107



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

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

#### *Cáncer de Mama Precoz (CMP) (Tratamiento adyuvante)*

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

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

Cuando se administró Herclon después de completar el tratamiento adyuvante con quimioterapia, se observó insuficiencia cardíaca (NYHA clase III - IV) en 0,6% de los pacientes en el grupo de un año. Después de una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa y disfunción ventricular izquierda después de un año de tratamiento con Herclon seguía siendo baja en el 0,8% y el 9,8%, respectivamente. Todos los casos de insuficiencia cardíaca sintomática severa, y 51 de las 60 disminuciones significativas confirmadas en FEVI, se produjeron en los pacientes tratados con Herclon durante el período de tratamiento programado.

or

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

La mayoría de los pacientes con disfunción cardíaca se recuperó dentro de los 6 meses. En una mediana de seguimiento de 3,6 años, la incidencia de la variable cardíaca se mantuvo baja. La asociación de Herclon con la disfunción cardíaca predominantemente ocurre durante el tratamiento con Herclon (en contraste con la asociación de antraciclina con la disfunción cardíaca que frecuentemente se manifiesta meses o años después del tratamiento inicial).

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

En general en el ensayo clínico, la incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue de hasta 1,7% en el grupo de Herclon, cuando se administró Herclon simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante con tres a cuatro ciclos de una antraciclina neoadyuvante (dosis acumulada de 180 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina o de 360 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina).

*Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

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

La mayoría de las disminuciones de los eventos cardíacos sintomáticos (FEVI) señalados en el estudio BO18255 fueron asintomáticos, a excepción de un paciente del grupo tratado con Herclon, cuya disminución de FEVI coincidió con insuficiencia cardíaca.

Resumen de cambios respecto al valor basal de los eventos cardíacos sintomáticos (FEVI).

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

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

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

Eventos adversos cardíacos (estudio BO18255).

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

\* 9 pacientes experimentaron 9 eventos.

\*\* 4 pacientes experimentaron 5 eventos.

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

*Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad*

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

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

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

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

Se han observado reacciones anafilácticas en casos aislados.

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
 FARMACÉUTICA  
 D.N.I.: 25.996.925  
 DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
 APODERADO  
 D.N.I.: 12.547.484

7101

*Hematotoxicidad*

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

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

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

*Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

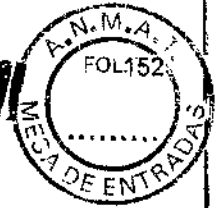
Las reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentemente reportadas que ocurrieron con una tasa de incidencia de por lo menos 1% en el estudio de tratamiento, fueron clasificadas como Trastornos de la sangre y del sistema linfático, y se detallan a continuación:

Reacciones adversas de grado  $\geq 3$  más frecuentemente reportadas como trastornos de la sangre y del sistema linfático.

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

*Ch*

71071



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

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

#### *Reacciones pulmonares*

Rara vez ocurren reacciones adversas pulmonares graves con el uso de Herclon y se han asociado a un desenlace de muerte. Entre estas se incluyen pero no se limitan: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (*véase Precauciones y advertencias*).

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

#### *Toxicidad hepática y renal*

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

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

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

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

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

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

La toxicidad renal de grado  $\geq 3$  (NCI-CTCAE, v 3.0) no fue significativamente mayor en los pacientes tratados con Herclon (3%), que en los tratados con F + P (2%).

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

*Ch*

  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484



7 1 0 1

*Diarrea*

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

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

El 7% de los pacientes tratados con Herclon en el estudio BO16348 tuvieron diarrea.

*Cáncer gástrico metastásico (CGM)*

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

*Infecciones*

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

*Experiencia poscomercialización*

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Coma	Frecuencia no conocida
Trastornos oculares	Madarosis	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
	Taquicardia	Frecuencia no conocida

*Handwritten signature*

*Handwritten signature*  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

*Handwritten signature*  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	+1 Sibilancia	Muy frecuentes
	Neumonitis	Raras
	+2 Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	+2 Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	+2 Insuficiencia respiratoria	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
	+2 Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	+2 Síndrome respiratorio agudo	Frecuencia no conocida
	+2 Broncoespasmos	Frecuencia no conocida
	+2 Hipoxia	Frecuencia no conocida
	+2 Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Neumonía	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis	Frecuentes
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	Raras
	Lesión hepatocelular	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis	Frecuencia no conocida
	Urticaria	Frecuencia no conocida

*ay*



7107



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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos renales y urinarios	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia no conocida
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Taquicardia	Frecuencia no conocida

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

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

#### *Poscomercialización - Reacciones adversas históricamente reportadas*

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

Reacciones adversas *históricamente* notificadas durante la experiencia poscomercialización.

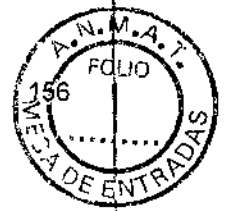
Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Herpes zoster	Frecuentes
	Erisipela	Frecuentes
	Celulitis	Frecuentes
	Sepsis	Poco frecuentes
	Meningitis	Frecuencia no conocida
	Bronquitis	Frecuencia no conocida
	Cistitis	Frecuencia no conocida

*Handwritten signature/initials*

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

*Handwritten signature*  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7107



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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucemia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	+Shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
	Anafilaxis	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Pensamiento anormal	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia	Frecuentes
	Paresia	Raras
	Trastorno cerebrovascular	Frecuencia no conocida
	Edema cerebral	Frecuencia no conocida
	Letargo	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Frecuencia no conocida
Trastornos cardíacos	Derrame pericárdico	Poco frecuentes
	Pericarditis	Frecuencia no conocida
	Bradicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Hipo	Frecuencia no conocida
	Disnea de esfuerzo	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Gastritis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Insuficiencia hepática	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Onicólisis	Frecuencia no conocida

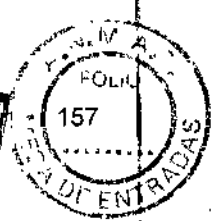
*Or*

50

*[Signature]*  
MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.956.925  
DIRECTORA TÉCNICA

*[Signature]*  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12,547,484

7107



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

Sistema orgánico	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en las extremidades	Frecuencia no conocida
	Dolor musculoesquelético	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios	Disuria	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Molestias en el pecho	Frecuencia no conocida

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

### Sobredosificación

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herclon 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

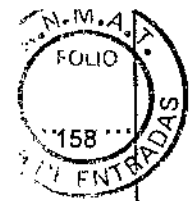
Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros productos, excepto los mencionados en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

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

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

7 1 0 7



**Período de validez**

*Vial con 150 mg:*

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. Cualquier resto de solución reconstituida debe ser desechado.

Las soluciones de Herclon para infusión son física y químicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contengan 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico, durante 24 horas a temperatura que no exceda de 30° C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión de Herclon deben ser empleadas inmediatamente. El producto no está diseñado para ser conservado después de la reconstitución y dilución, a excepción que éstas se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación hasta el uso y las condiciones de dicha conservación serán responsabilidad del usuario.

*Vial con 440 mg:*

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

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

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

**Precauciones especiales de conservación**

*Vial con 150 mg y vial con 440 mg:*

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

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

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484

**Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

*Vial con 150 mg:*

**Preparación para la administración**

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

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

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

La solución reconstituida no se debe congelar.

**Instrucciones para la reconstitución**

1. Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua para preparaciones inyectables en el vial que contiene el Herclon 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. Herclon reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Se determinará el volumen de solución requerida:

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

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)**

21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

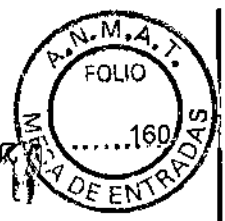
- en base a la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso o dosis cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso:

**Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (8 mg/kg dosis inicial ó 6 mg/kg para dosis sucesivas)**

21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

*Ch*

7 1 0 1 1



La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa (véase *Incompatibilidades*). La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse 24 horas (no conservar por encima de 30° C).

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

Herclon es de uso único, debido a que el producto no contiene conservantes. 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.

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

*Vial con 440 mg:*

*Preparación para la administración*

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herclon se reconstituye con 20 ml de agua bacteriostática para preparaciones inyectables (no suministrada en el envase). Se debe evitar el empleo de otros solventes para reconstitución.

Se obtiene de esta manera una solución de 21 mg para dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0.


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

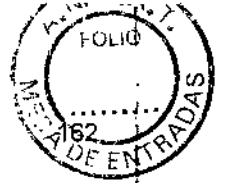
La solución reconstituida no se debe congelar.

*Instrucciones para la reconstitución*

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

  
ROS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
25.996.925  
FARMACÉUTICA

  
RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484



7 1 0 1

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

*Vial con 150 mg:*

**Elaborado por:** Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania  
**Importado por:** Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Ángeles Gallo Farmacéutica

*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:** Vanguardia en Productos Farmacéuticos (Vanprofarma) S.A.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pcia. de Buenos Aires  
Directora Técnica: Sra. Ma. de los Ángeles Gallo Farmacéutica

Junio 2013

MA. DE LOS ANGELES GALLO  
FARMACÉUTICA  
D.N.I.: 25.996.925  
DIRECTORA TÉCNICA

RODOLFO A. TREMOLI  
APODERADO  
D.N.I.: 12.547.484