



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-0047-2002-000095-23-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-2002-000095-23-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ELEA PHOENIX S.A solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal DAFEX[®]/TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada según Certificado N° 59.772.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma ELEA PHOENIX S.A. los nuevos prospecto e información para el

paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada DAFEX®/ TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada según Certificado N° 59.772.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.772, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2023-60946064-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2023-60946954-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-000095-23-4

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.06.23 14:09:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.06.23 14:09:28 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DAFEX®

TRASTUZUMAB 150mg

TRASTUZUMAB 440mg

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Administración intravenosa

INDUSTRIA CHINA

Venta Bajo Receta Archivada

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento, y cada vez que renueve su receta. Podría contener nueva información. Conserve esta información, puede necesitar leerla nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico.

Este medicamento ha sido prescrito para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Este medicamento sólo debe ser indicado por su médico y prescrito bajo una receta médica archivada.

Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o tratamiento.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos no descritos en este texto.

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es **Dafex®** y para qué se utiliza?
2. Antes de usar **Dafex®**.
3. ¿Cómo utilizar **Dafex®**?
4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de **Dafex®**?
5. ¿Cómo debo conservar **Dafex®**?
6. Contenido del envase e información adicional.

1. ¿Qué es **Dafex® y para qué se utiliza?**

Dafex® contiene la sustancia activa Trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas o antígenos específicos. Trastuzumab está diseñado para unirse

selectivamente a un antígeno llamado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas donde estimula su crecimiento. Cuando **Dafex**[®] se une a HER2, detiene el crecimiento de dichas células, provocándoles la muerte.

Su médico puede indicarle Dafex[®] para el tratamiento del cáncer de mama y gástrico cuando Ud.:

- tiene cáncer de mama temprano, con altos niveles de una proteína llamada HER2.
- tiene cáncer de mama metastásico (cáncer de mama que se ha diseminado más allá del tumor original) con altos niveles de HER2. **Dafex**[®] se puede recetar en combinación con el medicamento de quimioterapia paclitaxel o docetaxel, como primer tratamiento para el cáncer de mama metastásico, o se puede recetar por sí solo si otros tratamientos no han tenido éxito. También se usa en combinación con medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y cáncer de mama metastásico con receptor hormonal positivo (cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- tiene cáncer gástrico metastásico con altos niveles de HER2, y en dicha situación se combina con otros medicamentos para el cáncer como capecitabina o 5-flourouracilo y cisplatino.

2. Antes de iniciar el tratamiento con Dafex[®] Ud. debe conocer

¿Qué personas no deberían utilizar Dafex[®]?

No debe utilizar Dafex[®] si Ud.:

- es alérgico al Trastuzumab, a las proteínas murinas (de ratón) o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento,
- tiene problemas respiratorios graves en reposo debido a su cáncer, o si necesita tratamiento con oxígeno.

Su médico supervisará estrechamente su tratamiento: Este medicamento requiere supervisión médica. Concurra a las visitas programadas con su médico y toda vez que presente algún acontecimiento adverso.

Control cardiológico:

El tratamiento con **Dafex**[®] solo o con un taxano puede afectar el corazón, especialmente si alguna vez ha usado una antraciclina (los taxanos y las antraciclinas son otros dos tipos de medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser moderados a graves y podrían causar la muerte. Por lo tanto, se controlará su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta dos a cinco años) del tratamiento con **Dafex**[®]. Si presenta algún signo de insuficiencia cardíaca (bombeo inadecuado de sangre por el corazón), su función cardíaca puede controlarse con más frecuencia (cada seis u ocho semanas), puede recibir tratamiento para la insuficiencia cardíaca o puede que deba suspender el tratamiento con **Dafex**[®].

Hable con su médico, antes de recibir Dafex® si:

-ha tenido insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad de las válvulas cardíacas (soplos cardíacos), presión arterial alta, ha tomado o actualmente está tomando algún medicamento para la presión arterial alta.

-alguna vez ha tenido o está usando un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de problemas cardíacos con **Dafex®**.

-sufre de disnea, especialmente si actualmente está utilizando un taxano. **Dafex®** puede causar dificultades respiratorias, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más grave si ya tiene sensación de falta de aire. Muy raramente, los pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento han fallecido cuando se les administró Trastuzumab.

-alguna vez ha recibido otro tratamiento para el cáncer. Si recibe **Dafex®** con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de aromatasa, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debe leer los prospectos de información para el paciente de estos productos.

Niños y adolescentes

Dafex® no se recomienda en menores de 18 años.

Embarazo

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

-Debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **Dafex®** y durante al menos 7 meses después de que finalizó el tratamiento.

Su médico le aconsejará sobre los riesgos y beneficios de la infusión de **Dafex®** durante el embarazo. En casos raros, se ha observado una reducción en la cantidad de líquido (amniótico) que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero en mujeres embarazadas que reciben **Dafex®**. Esta afección puede ser perjudicial para su bebé en el útero y se ha asociado con que los pulmones no se desarrollen por completo y provoquen la muerte fetal.

Lactancia

No amamante a su bebé durante la terapia con **Dafex®** y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de

Dafex® dado que **Dafex®** puede pasar a su bebé a través de la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción de vehículos y uso de máquinas

Dafex® puede afectar su capacidad para conducir un automóvil u operar máquinas. Si durante el tratamiento usted experimenta síntomas, tales como escalofríos o fiebre, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que desaparezcan estos síntomas.

Uso de **Dafex®** con otros medicamentos

Informe a su médico acerca de los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos recetados y de venta libre, vitaminas o suplementos herbarios. **Dafex®** y otros medicamentos, pueden afectarse mutuamente. **Dafex®** puede demorar hasta 7 meses en eliminarse del cuerpo. Por lo tanto, debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha recibido **Dafex®** si comienza a tomar algún medicamento nuevo en los 7 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

3. ¿Cómo utilizar **Dafex®**?

Antes de comenzar el tratamiento, su médico determinará la cantidad de HER2 en su tumor. Únicamente los pacientes con una gran cantidad de HER2 serán tratados con **Dafex®**. **Dafex®** debe ser administrado únicamente por un médico/a o enfermero/a. Su médico/a le recetará una dosis y un régimen de tratamiento que sea adecuado para usted. La dosis de **Dafex®** depende de su peso corporal.

La formulación intravenosa de **Dafex®** se administra como una infusión intravenosa (“goteo”) directamente en sus venas. La primera dosis de su tratamiento se administra durante 90 minutos y un profesional de la salud lo observará durante la administración en caso de que tenga algún efecto secundario. Si la primera dosis se tolera bien, las siguientes dosis se pueden administrar durante 30 minutos. La cantidad de infusiones que reciba dependerá de cómo responda al tratamiento. Su médico discutirá esto con usted.

A fin de evitar errores de medicación, es importante verificar las etiquetas de los frascos ampolla para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra sea Trastuzumab y no Trastuzumab emtansina.

Para el cáncer de mama temprano, el cáncer de mama metastásico y el cáncer gástrico metastásico, **Dafex®** se administra cada 3 semanas. **Dafex®** también se puede administrar una vez por semana para el cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con **Dafex®**

No interrumpa este medicamento sin hablar primero con su médico. Todas las dosis deben administrarse en el momento adecuado cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su esquema de dosificación). Esto ayuda a que su medicamento funcione de la mejor forma posible.

Dafex[®] puede demorar hasta 7 meses en eliminarse del cuerpo. Por lo tanto, su médico puede decidir continuar controlándole el corazón y su funcionamiento, incluso después de que termine el tratamiento.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. ¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Dafex[®]?

Al igual que todos los medicamentos, **Dafex**[®] puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padecen.

Algunos de estos efectos secundarios pueden ser graves y llevar a la hospitalización.

Durante una infusión de **Dafex**[®], pueden ocurrir escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a la gripe. Éstos son muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados con la infusión son: malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y agitación, dolor de cabeza, mareos, dificultades para respirar, presión arterial alta o baja, trastornos del ritmo cardíaco (palpitaciones, arritmias o latidos cardíacos irregulares), hinchazón de la cara y los labios, sarpullido y sensación de cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves y algunos pacientes tratados con Trastuzumab han fallecido.

Estos efectos ocurren principalmente con la primera infusión intravenosa (“goteo” en la vena) y durante las primeras horas después del inicio de la infusión. Éstos suelen ser transitorios. Un profesional de la salud lo observará durante la infusión y durante al menos seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de otras infusiones. Si usted desarrolla una reacción, su médico/a o enfermero/a podrá disminuir la velocidad de infusión o bien detenerla y podría administrarle un tratamiento para contrarrestar los efectos secundarios. La infusión puede continuar una vez que los síntomas mejoren.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan después de seis horas luego del inicio de la infusión. Si esto le sucede, comuníquese con su médico de inmediato. Algunas veces, los síntomas pueden mejorar y más tarde empeorar.

Efectos adversos graves

Otros efectos secundarios pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con **Dafex**[®], no sólo relacionados con una infusión.

Informe a un médico o enfermera de inmediato si nota alguno de los siguientes efectos secundarios:

• Los problemas cardíacos a veces pueden ocurrir durante el tratamiento y ocasionalmente después de que el tratamiento se ha detenido y pueden ser graves. Incluyen el debilitamiento del músculo cardíaco, lo cual puede provocar insuficiencia cardíaca, inflamación de la capa que envuelve al corazón (y alteraciones del ritmo cardíaco. Esto puede provocar síntomas como dificultad para respirar (incluida la dificultad para respirar por la noche), tos, retención de líquidos (hinchazón) en las piernas o los brazos, palpitaciones (arritmia cardíaca o latidos cardíacos irregulares) (véase 2. Controles cardiológicos).

Su médico controlará su corazón periódicamente durante y después del tratamiento, pero debe informarle a su médico de inmediato si nota alguno de los síntomas anteriores.

• Síndrome de lisis tumoral (un grupo de complicaciones metabólicas que ocurren después del tratamiento del cáncer caracterizado por niveles altos de potasio y fosfato en la sangre y niveles bajos de calcio en la sangre). Los síntomas pueden incluir problemas renales (debilidad, respiración más corta, fatiga y confusión), problemas cardíacos (palpitaciones o latidos cardíacos más rápidos o más lentos), convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en la boca, manos o pies.

Si experimenta alguno de los síntomas anteriores cuando su tratamiento con **Dafex**[®] ha finalizado, debe consultar a su médico e informar que ya recibió tratamiento con **Dafex**[®] anteriormente.

Efectos secundarios muy frecuentes de Trastuzumab: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

• *Infecciones.*

• *Diarrea.*

• *Constipación /estreñimiento.*

• *Acidez (dispepsia).*

• *Fatiga.*

• *Erupciones en la piel (rash).*

• *Dolor en el pecho /Tórax.*

• *Dolor abdominal.*

• *Dolor en las articulaciones.*

• *Recuentos bajos de glóbulos rojos y glóbulos blancos (los cuales ayudan a combatir infecciones), a veces acompañados con fiebre.*

• *Dolor muscular.*

• *Conjuntivitis.*

• *Ojos llorosos.*

• *Sangrados nasales.*

• *Goteo nasal.*

• *Pérdida de cabello.*

• *Temblores.*

- Sofocos.
- Mareos.
- Alteraciones de las uñas.
- Pérdida de peso.
- Pérdida de apetito.
- Falta de sueño (insomnio).
- Alteración en el gusto.
- Bajo recuento de plaquetas.
- Hematomas.
- Entumecimiento u hormigueo en los dedos de manos y pies.
- Enrojecimiento, hinchazón o llagas en la boca y/o garganta.
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento u hormigueo en manos y/o pies.
- Dificultad para respirar.
- Dolor de cabeza.
- Tos.
- Vómitos.
- Náuseas.

Efectos secundarios frecuentes de Trastuzumab: pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas

- Reacciones alérgicas.
- Infecciones en la garganta.
- Infecciones de la vejiga y la piel.
- Herpes Zoster.
- Inflamación de la mama.
- Inflamación del hígado.
- Trastornos renales.
- Aumento del tono o la tensión muscular (hipertonía).
- Dolor en brazos y/o piernas.
- Erupción cutánea con picazón.
- Sensación de sueño (somnolencia).
- Hemorroides.
- Picazón.
- Sequedad de boca y de la piel.
- Sequedad de ojos.
- Sudor.

- *Sentimiento de debilidad y malestar.*
- *Ansiedad.*
- *Depresión.*
- *Asma.*
- *Infección en los pulmones.*
- *Alteración pulmonar.*
- *Dolor de espalda.*
- *Dolor de cuello.*
- *Dolor de huesos.*
- *Acné.*
- *Calambres en las piernas.*

*Efectos secundarios poco frecuentes de **Dafex**[®]: pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas*

- *Sordera.*
- *Erupción de piel con ampollas.*
- *Respiración sibilante.*
- *Inflamación/cicatrización de los pulmones.*
- *Ictericia.*
- *Reacciones anafilácticas.*

Otros reacciones adversas que se han reportado con el uso de Trastuzumab: la frecuencia no se puede estimar a partir de los datos disponibles

- *Coagulación sanguínea anormal o alterada.*
- *Altos niveles de potasio.*
- *Hinchazón o sangrado/hemorragias en la parte posterior de los ojos.*
- *Shock.*
- *Ritmo cardíaco anormal.*
- *Dificultad respiratoria.*
- *Insuficiencia respiratoria.*
- *Acumulación aguda de líquido en los pulmones.*
- *Estrechamiento agudo de las vías respiratorias.*
- *Niveles anormalmente bajos de oxígeno en la sangre.*
- *Dificultad para respirar al estar acostado.*
- *Daño/insuficiencia hepática.*
- *Hinchazón/inflamación de la cara, labios y garganta.*

- Fallo renal.
- Niveles anormalmente bajos de líquido alrededor del bebé en el útero.
- Falla en los pulmones del bebé para desarrollarse en el útero.*
- Desarrollo anormal de los riñones del bebé en el útero.*

Algunos de los efectos secundarios que usted experimenta pueden deberse a su cáncer subyacente. Si recibe **Dafex**[®] en combinación con quimioterapia, algunos de ellos también pueden deberse a la quimioterapia.

Si experimenta alguna reacción adversa, hable con su médico, o con el profesional sanitario que administra su medicación. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no figure en este prospecto.

También puede comunicarse con el área de farmacovigilancia de Laboratorio Elea 0800-333-3532. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. ¿Cómo debo conservar Dafex[®]?

Conservar el frasco ampolla sin abrir, protegido de la luz, en heladera entre 2°C a 8°C.

Mantener el envase en el empaque exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente. No debe congelarse.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Dafex[®]

La sustancia activa es Trastuzumab.

Cada frasco ampolla de Dafex[®] 150mg contiene 150 mg de Trastuzumab que debe disolverse en 7,2 ml de agua para inyección. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de Trastuzumab.

Excipientes: L-histidina clorhidrato monohidrato, L-*histidina*, α , α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Cada frasco ampolla de Dafex[®] 440mg contiene 440 mg de Trastuzumab que debe disolverse en 20 ml de agua para inyección. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de Trastuzumab.

Excipientes: L-histidina clorhidrato monohidrato, L-*histidina*, α , α -trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Este medicamento es Libre de Gluten

Aspecto de **Dafex**[®] y contenido del envase

Dafex[®] 150mg es un polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa, que se suministra en un frasco ampolla de vidrio con un tapón de goma que contiene 150 mg de Trastuzumab. El polvo es un granulado blanco a amarillo pálido. Cada envase contiene 1 frasco ampolla de polvo.

Dafex[®] 440mg (a) es un polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa, que se suministra en un frasco ampolla de vidrio con un tapón de goma que contiene 440 mg de Trastuzumab. El polvo es un granulado blanco a amarillo pálido. Cada envase contiene 1 frasco ampolla de polvo.

- (a) La presentación se llena con un exceso aproximado del 5%. Esto dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

No utilice **Dafex**[®] si en la solución reconstituida observa partículas o decoloración antes de la administración.

Información adicional

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior y en la etiqueta del frasco ampolla después del VTO. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

Los medicamentos no deben desecharse a través de aguas residuales o desechos domésticos. La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Presentaciones de **Dafex**[®]

Dafex[®] 150mg se presenta en envase conteniendo un frasco ampolla de 20 ml con 150mg de Trastuzumab.

Dafex[®] 440mg (a) se presenta en envase conteniendo un frasco ampolla de 50 ml con 440mg totales de Trastuzumab.

- (a) La presentación tiene un contenido extraíble de 420 mg.

MANTENGASE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

“Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> ó llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59772

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández – Farmacêutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532. www.elea.com

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: INFORMACION PACIENTE DAFEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.29 14:50:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.29 14:50:40 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

DAFEX®
TRASTUZUMAB 150mg
TRASTUZUMAB 440mg

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión
Administración intravenosa

INDUSTRIA CHINA

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de Dafex® 150mg contiene: Trastuzumab 150mg. Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato *monohidrato*, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20.

Cada frasco ampolla de Dafex® 440mg contiene: Trastuzumab 440mg. Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato *monohidrato*, α , α -trehalosa dihidrato, Polisorbato 20.

DAFEX® es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido. Una vez reconstituido con agua estéril para inyección se forma una solución incolora a amarilla pálida, clara a ligeramente opalescente que contiene 21mg/ml de trastuzumab.

Este medicamento es Libre de Gluten

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Clasificación ATC: L01FD01

INDICACIONES

Cáncer de mama

- **Cáncer de mama metastásico**

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

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

- **Cáncer de mama precoz (en estadio temprano)**

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

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver 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 **Dafex®** para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).

Dafex[®] 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 (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer gástrico metastásico

-Dafex[®] en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para su enfermedad.

-Dafex[®] debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen HER2, definido por IHQ 2+ y confirmado por un resultado SISH o FISH o por un resultado IHQ 3+. Se deben emplear métodos exactos y validados.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC: L01FD01.

Propiedades farmacodinámicas

Dafex[®] es un medicamento biosimilar.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% a 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 con fluorescencia (FISH) o hibridación in situ por colorimetría (CISH) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de HER2, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para FISH. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una sobrevida libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no

sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión del trastuzumab a HER2 inhibe la vía de señalización de HER2 independiente del ligando y evita el clivaje proteolítico de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado, trastuzumab ha demostrado que, tanto en ensayos in vitro como en animales, inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan HER2. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Se ha demostrado in vitro, que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células cancerosas 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

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

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

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Sistema de valoración sugerido o para evaluar los patrones de tinción IHQ en Cáncer de Mama

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.	Negativa
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativa
2+	Se detecta una débil a moderada tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana 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 de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por 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 obtener 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 de HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (equivalente a 2+) y fuerte (congruente con 3+).

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 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 ensayo de HER2 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 estudio fase III llevado a cabo con trastuzumab, en pacientes con cáncer gástrico, se incluyeron tumores IHQ 3+ o FISH positivos que fueron definidos como HER2. 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 con un resultado de FISH positivo.

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

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

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ se muestra en la Tabla 2.

Tabla 2. Sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de Tinción IHQ en Cáncer Gástrico

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

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

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

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de modelo farmacocinético poblacional utilizando datos agrupados de 1.582 sujetos, incluidos pacientes con CMM, CMP, CGA u otros tipos de tumores HER2 positivos, y voluntarios sanos, en 18 ensayos de fase I, II y III que recibieron trastuzumab por vía intravenosa. Un modelo bicompartamental con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central describió el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab. Debido a la eliminación no lineal, el clearance total aumentó al disminuir la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante para la vida media de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con concentraciones en disminución dentro de un intervalo de dosificación. Los pacientes con CMM y CMP tenían parámetros PK similares (por ejemplo, clearance (CL), el volumen del compartimento central (V_c) y las exposiciones de estado estacionario pronosticadas para la población (C_{min} , $C_{máx}$ y AUC). El clearance lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA. Los valores del parámetro de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima ($V_{máx}$) y 8,92 $\mu\text{g/ml}$ para la constante Michaelis-Menten (K_m) en pacientes con CMM, CMP, y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para pacientes con CMM y CMP y 3,63 L para pacientes con CGA. En el modelo PK de población final, además del tipo de tumor primario, se identificaron el peso corporal, la aspartato aminotransferasa sérica y la albúmina como covariables estadísticamente significativas que afectan la exposición de trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab sugiere que es poco probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición a PK pronosticados por población (mediana con percentiles 5^o al 95^o) y los valores de parámetros de PK a concentraciones clínicamente relevantes ($C_{máx}$ y C_{min}) para pacientes con CMM, CMP

y CGA tratados con los regímenes de dosificación aprobados c1s y c3s se muestran en la Tabla 3 (Ciclo 1), Tabla 4 (estado estacionario) y Tabla 5 (parámetros PK).

Tabla 3 Valores de exposición a PK de ciclo 1 pronosticados por población (mediana con los percentiles 5º a 95º) para los regímenes de dosificación intravenosa de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA.

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{min} (µg/ml)	C _{máx} (µg/ml)	ABC _{0-21 días} (µg.día/ml)
8mg/kg + 6mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	28,7 (2,9 - 46,3)	182 (134 - 280)	1376 (728 - 1998)
	CMP	390	30,9 (18,7 - 45,5)	176 (127 - 227)	1390 (1039 - 1895)
	CGA	274	23,1 (6,1 - 50,3)	132 (84,2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	37,4 (8,7 - 58,9)	76,5 (49,4 - 114)	1073 (597 - 1584)
	CMP	390	38,9 (25,3 - 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tabla 4 Valores de exposición a PK en estado estacionario pronosticados por población (mediana con percentiles 5º a 95º) para regímenes de dosificación intravenosa de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA.

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{mín,ss} * (µg/ml)	C _{máx,ss} ** (µg/ml)	ABC _{ss, 0-21días} (µg.día/ml)	Tiempo para el estado estacionario*** (semana)
8mg/kg + 6mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	44,2 (1,8 - 85,4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 - 85,8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 - 88,9)	131 (72,5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1893 (1309 - 2734)	14

* C_{mín,ss} = C_{mín} en estado estacionario

** C_{máx,ss} = C_{máx} en estado estacionario

*** tiempo al 90 % del estado estacionario

Tabla 5 Valores de parámetro PK en estado estacionario pronosticados por población para regímenes de dosificación intravenosa de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA.

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango CL total de $C_{máx,ss}$ a $C_{mín,ss}$ (L/día)	Rango $t_{1/2}$ de $C_{máx,ss}$ a $C_{mín,ss}$ (día)
8mg/kg + 6mg/kg cada 3 semanas	CMM	805	0,183 - 0,302	15,1 - 23,3
	CMP	390	0,158 - 0,253	17,5 - 26,6
	CGA	274	0,189 - 0,337	12,6 - 20,6
4mg/kg + 2mg/kg cada semana	CMM	805	0,213 - 0,259	17,2 - 20,4
	CMP	390	0,184 - 0,221	19,7 - 23,2

Lavado (wash out) de Trastuzumab

El período de lavado (wash out) de Trastuzumab se evaluó después de la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas mediante el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95 % de los pacientes alcanzarán concentraciones que son $<1 \mu\text{g/ml}$ (aproximadamente el 3 % del $C_{mín,ss}$ pronosticado por población o aproximadamente el 97 % del lavado) a los 7 meses.

HER2 ECD circulante

Los análisis exploratorios de las covariables con información en sólo un subconjunto de pacientes sugirieron que los pacientes con un mayor nivel de HER2-ECD circulante tenían un *clearance* no lineal más rápido (K_m más bajo) ($P < 0,001$). Hubo una correlación entre los niveles circulantes de antígeno y transaminasa glutámico-pirúvica sérica SGOT (por sus siglas en inglés)/AST. Parte del impacto del antígeno circulante en

el *clearance* puede haberse explicado por los niveles de SGOT/AST.

Los niveles basales del HER2-ECD circulante observado en pacientes con CGM fueron comparables a los de los pacientes con CMM y CMP y no se observó ningún impacto aparente en el *clearance* de Trastuzumab.

Datos preclínicos de seguridad

No existe evidencia de toxicidad aguda o múltiple relacionada con la dosis en estudios de hasta 6 meses, o toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad femenina o estudios de toxicidad gestacional tardía/transferecia placentaria. **Dafex®** no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un importante excipiente de formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de **Dafex®**, o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en los machos.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La determinación del HER2 es obligatoria antes del inicio de la terapia. El tratamiento con **Dafex®** únicamente debe iniciarlo un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y sólo un profesional de la salud debe administrarlo.

Dafex® es una formulación de administración intravenosa, no está destinada a la administración subcutánea y debe administrarse sólo a través de una infusión intravenosa.

A fin de evitar errores de medicación, es importante verificar las etiquetas de los frascos ampolla para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra es **Dafex®** (Trastuzumab) y no Trastuzumab emtansina.

Posología

Cáncer de mama metastásico

Cronograma cada tres semanas

La dosis de inicio (o dosis de carga) recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Cronograma semanal

La dosis de inicio recomendada de **Dafex**[®] es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de **Dafex**[®] es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración combinada con paclitaxel o docetaxel

En los ensayos pivotaes, se administró paclitaxel o docetaxel al día siguiente de la primera dosis de trastuzumab (para la dosis, consulte prospectos de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración combinada con un inhibidor de aromatasa

En el ensayo pivotal con inhibidor de aromatasa Trastuzumab y anastrozol se administraron desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo Trastuzumab y anastrozol (para la dosis, consultar prospecto de anastrozol u otros inhibidores de la aromatasa).

Los pacientes con CMM deben tratarse con DAFEX[®] hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer de mama temprano

Cronograma cada tres semanas

Como régimen cada tres semanas, la dosis de inicio recomendada de **Dafex**[®] es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de **Dafex**[®] a intervalos de tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cronograma semanal

Como régimen semanal (dosis de inicio 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) concomitantemente con paclitaxel después de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Los pacientes con CMP deben tratarse con **Dafex**[®] durante 1 año o hasta que vuelva a aparecer la enfermedad, lo que ocurra primero. No se recomienda extender el tratamiento para el CMP más allá de un año.

Cáncer gástrico metastásico

Cronograma cada tres semanas

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

Los pacientes con CGM deben tratarse con **Dafex**[®] hasta la progresión de la enfermedad.

Reducción de dosis

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los períodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, pero deben controlarse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este tiempo. Consulte el prospecto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para obtener información sobre la reducción de la dosis o los retrasos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae > 10 puntos respecto al valor basal y hasta por debajo del 50 %, se debe suspender el tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de **Dafex**[®], a menos que se considere que los beneficios para cada paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y recibir seguimiento.

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de **Dafex**[®] y ha transcurrido una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con el cronograma previamente seleccionado (semanal o cada tres semanas, respectivamente).

Si el paciente ha omitido una dosis de **Dafex**[®] y ha transcurrido más de una semana, se debe administrar tan pronto como sea posible la dosis inicial de **Dafex**[®] durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de

mantenimiento posteriores de **Dafex**[®] (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos dedicados en ancianos y personas con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar la biodisponibilidad del trastuzumab.

Población pediátrica

No existe un uso relevante de trastuzumab en población pediátrica.

Modo de administración

La dosis de inicio de **Dafex**[®] debe administrarse como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de **Dafex**[®] debe administrarse por un prestador de atención médica preparado para manejar la anafilaxia y debe haber un kit de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores para detectar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión. La interrupción o la disminución de la velocidad de la infusión pueden ayudar a controlar dichos síntomas. La infusión puede reanudarse cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio fue bien tolerada, las dosis posteriores pueden administrarse como una infusión de 30 minutos.

Modo de preparación

Dafex[®] se proporciona en frascos ampolla estériles, sin conservantes, no pirogénicos, de un solo uso.

Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, debe cumplirse con una técnica aséptica.

Preparación aséptica, manipulación y almacenamiento:

Se debe garantizar un manejo aséptico al preparar la infusión. La preparación debe ser:

- realizada bajo condiciones asépticas por personal capacitado de acuerdo con las reglas de buenas prácticas, especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.
- preparado en una campana de flujo laminar o gabinete de seguridad biológica utilizando precauciones estándar para el manejo seguro de agentes intravenosos.
- seguido de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para infusión intravenosa a fin de garantizar el mantenimiento de las condiciones asépticas.

Reconstitución

-Cada frasco ampolla de Dafex[®]150 se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para inyección (no suministrado). Se debe evitar el uso de otros solventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 7,5 ml para uso de dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab, a un nivel de pH de aproximadamente 6,0. Un sobrellenado del 5 % asegura que la dosis etiquetada de 150 mg se pueda retirar de manera satisfactoria de cada frasco ampolla.

-Cada frasco ampolla de Dafex[®]440 se reconstituye con 20 ml de agua estéril para inyección (no suministrado). Se debe evitar el uso de otros solventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 21 ml para uso de dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab, a un nivel de pH de aproximadamente 6,0. Un sobrellenado del 5 % asegura que la dosis etiquetada de 420 mg se pueda retirar de manera satisfactoria de cada frasco ampolla.

Dafex[®] debe manejarse con cuidado durante la reconstitución. Causar espuma excesiva durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede ocasionar problemas con la cantidad de **Dafex[®]** que se puede extraer del frasco ampolla.

No congele la solución reconstituida.

- Instrucciones para la reconstitución aséptica de frasco ampolla de 150mg:

- 1) Usando una jeringa estéril, inyecte lentamente 7,2 ml de agua estéril para inyección en el frasco ampolla que contiene el **Dafex[®]** liofilizado, dirigiendo la corriente hacia el liofilizado.
- 2) Agite el frasco ampolla suavemente para ayudar a la reconstitución. ¡NO SACUDIR!

No es inusual observar una ligera espuma del producto tras la reconstitución. Permita que el frasco ampolla permanezca en reposo durante aproximadamente 5 minutos.

- Instrucciones para la reconstitución aséptica de frasco ampolla de 440mg:

1) Usando una jeringa estéril, inyecte lentamente 20 ml de agua estéril para inyección en el frasco ampolla que contiene el Dafex® 440 liofilizado, dirigiendo la corriente hacia el liofilizado.

2) Agite el frasco ampolla suavemente para ayudar a la reconstitución. ¡NO SACUDIR!

No es inusual observar una ligera espuma del producto tras la reconstitución. Permita que el frasco ampolla permanezca en reposo durante aproximadamente 5 minutos.

Luego de reconstituir Dafex® se forma una solución transparente incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Dilución

- Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

1) Determinar el volumen de la solución requerida: en base a una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis semanal posterior de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- en base a una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis posterior cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

2) La cantidad apropiada de solución debe extraerse del frasco ampolla y agregarse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9 %. No utilizar con soluciones que contengan glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar así la formación de espuma. Las soluciones parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.

3) Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

No se han observado incompatibilidades entre el contenido de DAFEX® y las bolsas de polipropileno.

Período de validez de la solución reconstituida:

Un frasco ampolla de DAFEX[®] 150mg o 440mg reconstituido asépticamente con agua para preparaciones inyectables es química y físicamente estable durante 48 horas a 2°C-8°C después de la reconstitución y no debe congelarse.

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

No congelar la solución reconstituida

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

La solución para infusión (solución para infusión de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de DAFEX[®] debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se realicen mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a trastuzumab, proteínas murinas o a alguno de los excipientes de la formulación.
- Disnea grave en reposo debido a complicaciones por enfermedad maligna avanzada o que requiera oxigenoterapia suplementaria.

ADVERTENCIAS

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con **Dafex[®]** tienen un mayor riesgo de desarrollar ICC (insuficiencia cardíaca

congestiva) (New York Heart Association [NYHA] Clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, especialmente después de la antraciclina (doxorubicina o epirubicina) que contiene quimioterapia. Estos pueden ser de moderados a graves y se han asociado con la muerte (véase Reacciones Adversas). Además, se debe tener precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardíaco, por ej. hipertensión, enfermedad arterial coronaria documentada, ICC, FEVI <55 %, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con **Dafex**[®], pero especialmente aquellos con exposición previa a antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación cardíaca basal que incluya antecedentes y examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, tal como se realizan al inicio del estudio, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de **Dafex**[®]. Se debe realizar una cuidadosa evaluación de riesgo-beneficio antes de decidir tratar con **Dafex**[®].

El trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con **Dafex**[®] según el análisis farmacocinético de la población para todos los datos disponibles (véase Farmacocinética). Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender **Dafex**[®] posiblemente tengan un mayor riesgo de disfunción cardíaca. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina hasta 7 meses después de suspender **Dafex**[®]. Si se usan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en pacientes con los que existan problemas cardiovasculares después de la evaluación inicial. En todos los pacientes, se debe controlar la función cardíaca durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollan disfunción cardíaca asintomática pueden beneficiarse de una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes presentan una disminución continua en la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar suspender el tratamiento si no se ha observado ningún beneficio clínico de la terapia con **Dafex**[®].

La seguridad de la continuación o reanudación de **Dafex**[®] en pacientes que experimentan disfunción cardíaca no se ha estudiado prospectivamente. Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae > 10 puntos desde el valor basal Y por debajo del 50 %, se debe suspender el

tratamiento y repetir la evaluación de la FEVI en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado ICC sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de **Dafex**[®], a menos que se considere que los beneficios para cada paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación y recibir seguimiento.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con **Dafex**[®], debe tratarse con medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en ensayos pivotaes mejoraron con el tratamiento estándar para ICC que consiste en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA) y un bloqueador beta. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico del tratamiento con trastuzumab continuaron la terapia sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

En el entorno del CMM, el **Dafex**[®] y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en combinación.

Los pacientes con CMM que han recibido previamente antraciclinas también corren el riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con **Dafex**[®], aunque el riesgo es menor que con el uso simultáneo de **Dafex**[®] y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz (CMP) o en estadio temprano

Para pacientes con CMP, las evaluaciones cardíacas, tal como se realizan al inicio del estudio, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de **Dafex**[®]. En pacientes que reciben quimioterapia que contiene antraciclina, se recomienda un control adicional, y éste debe ocurrir anualmente hasta 5 años desde la última administración de **Dafex**[®], o más si se observa una disminución continua de la FEVI.

Se excluyeron de los ensayos pivotaes de CMP adyuvante y neoadyuvante con trastuzumab a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes o existencia actual de ICC (NYHA Clase II-IV), FEVI de <55 %, otra miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada por tratamiento médico estándar elegible) y derrame pericárdico eficaz hemodinámico y, por lo tanto, el tratamiento no puede recomendarse en tales pacientes.

Tratamiento adyuvante

En el entorno del tratamiento adyuvante, el **Dafex**[®] y las antraciclinas no deben administrarse simultáneamente en combinación.

En pacientes con CMP, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de la quimioterapia con antraciclinas, en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas, y fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos que cuando se administra secuencialmente a taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron dentro de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios pivotaes realizados en los que se disponía de una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos sintomáticos cardíacos o de FEVI en pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano después de la terapia con antraciclina, de hasta 2,37 % en comparación con aproximadamente 1 % en las dos ramas de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano, y taxano, carboplatino y Trastuzumab).

Los factores de riesgo para un evento cardíaco identificado en cuatro grandes estudios adyuvantes incluyeron edad avanzada (> 50 años), FEVI baja (<55 %) al inicio del estudio, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, disminución de la FEVI en 10-15 puntos, y uso previo o concurrente de medicamentos antihipertensivos. En pacientes que recibieron trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa más alta de antraciclina administrada antes del inicio de trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) de >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, **Dafex**[®] debe usarse simultáneamente con antraciclinas únicamente en pacientes sin quimioterapia y únicamente con regímenes de antraciclinas en dosis bajas, es decir, dosis acumulativas máximas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de antraciclinas de dosis baja y **Dafex**[®] en el entorno neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de factores individuales.

La experiencia de la administración concurrente de trastuzumab con dosis bajas de regímenes de

antraciclina se limita actualmente a dos ensayos.

En el ensayo pivotal MO16432, Trastuzumab se administró concurrentemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorrubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue del 1,7 % en el grupo de trastuzumab.

En el ensayo pivotal BO22227, Trastuzumab se administró concurrentemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirrubicina (dosis acumulada de 300 mg/m²). En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3 % en el grupo intravenoso de trastuzumab.

La experiencia clínica es limitada en pacientes mayores de 65 años.

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) e hipersensibilidad

Se han reportado RRI graves a la infusión de trastuzumab, incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación reducida de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (véase Reacciones Adversas). La premedicación puede usarse para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas posteriores al inicio de la primera infusión. Si se produce una reacción a la infusión, se debe interrumpir la infusión o disminuir su velocidad y controlar al paciente hasta que se resuelvan todos los síntomas observados (véase Posología). Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como la meperidina o el paracetamol, o un antihistamínico como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes experimentaron la resolución de los síntomas y posteriormente recibieron más infusiones de trastuzumab. Las reacciones graves se han tratado con éxito con terapia de apoyo como oxígeno, beta-agonistas y corticosteroides. En casos inusuales, estas reacciones se asocian a un curso clínico que culmina en un desenlace fatal. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de sufrir una reacción de infusión mortal. Por lo tanto, no se debe tratar a estos pacientes con **Dafex**[®] (véase Advertencias).

También se han reportado mejoras iniciales seguidas de deterioro clínico y reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Las muertes han ocurrido dentro de las horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de un inicio tan tardío y se les debe indicar que se comuniquen con su médico

si se presentan estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se han reportado eventos pulmonares graves con el uso de trastuzumab en el entorno posterior a la comercialización (véase Reacciones Adversas) eventos han sido ocasionalmente fatales. Además, se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluidos 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 sabe que están asociadas con ella, como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la infusión o con un inicio tardío. Los pacientes que experimentan disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares. Por lo tanto, no se debe tratar a estos pacientes con **Dafex**[®]. Se debe tener precaución con la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

PRECAUCIONES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.

Las pruebas de HER2 deben realizarse en un laboratorio especializado que pueda garantizar una validación adecuada de los procedimientos de prueba (Ver tablas 1 a 3).

Actualmente no existen datos de ensayos clínicos disponibles sobre el re-tratamiento de pacientes con exposición previa a **Dafex**[®] en el entorno adyuvante.

Interacciones

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre **Dafex**[®] y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo

sugirieron que la exposición al paclitaxel y la doxorubicina (y sus metabolitos principales 6- α hidroxil-paclitaxel, POH, y doxorubicinol, DOL) no se alteró en presencia de trastuzumab (8 mg/kg o 4 mg/kg de dosis de carga IV seguido de 6 mg/kg c3s o 2 mg/kg c1s IV, respectivamente).

Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorubicina, (7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico de la elevación de este metabolito fueron dos aspectos que no quedaron claros.

Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga IV de 4 mg/kg y 2 mg/kg IV semanalmente) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses masculinos y femeninos con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se usan con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo, 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concurrente de cisplatino o por el uso concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina en sí mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por el uso concurrente de capecitabina o por el uso concurrente de capecitabina más Trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del Estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer HER2 positivo inoperable metastásico o localmente avanzado sugirieron que trastuzumab no afectó la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés) del carboplatino.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Tras la comparación de las concentraciones séricas de trastuzumab simuladas después de la monoterapia con trastuzumab (4 mg/kg carga/2 mg/kg c1s IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 (estudio JP16003), no se encontró evidencia de un efecto PK de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados de PK de dos estudios de Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de Fase III (H0648g), en el que los pacientes fueron tratados concomitantemente con Trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios de Fase II, en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982) en mujeres con CMM positivo para HER2, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y medias variaron dentro y entre los estudios, pero no hubo un efecto claro de la administración

concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de PK de trastuzumab del Estudio M77004, en el que las mujeres con CMM positivo para HER2 fueron tratadas concomitantemente con Trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina, con los datos de PK de trastuzumab en estudios donde trastuzumab se administró en monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Estudio H0648g), no sugirió ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 sugirieron que el carboplatino no afectó a la PK de trastuzumab.

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **Dafex**[®] y durante los 7 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Embarazo

Se han realizado estudios de reproducción en monos *Cynomolgus* a dosis hasta 25 veces mayores que la dosis de mantenimiento humano semanal de 2 mg/kg de formulación intravenosa de trastuzumab y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante el período de desarrollo fetal temprano (días 20 a 50 de gestación) y tardío (días 120 a 150 de gestación). No se sabe si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Como los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, se debe evitar el trastuzumab durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el entorno posterior a la comercialización, se han reportado casos de crecimiento renal fetal y/o deterioro de la función en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar mortal del feto, en mujeres embarazadas que reciben trastuzumab. Se debe informar a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de daño al feto. Si se trata a una mujer embarazada con **Dafex**[®], o si una paciente queda embarazada mientras recibe **Dafex**[®] o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de **Dafex**[®], es aconsejable un estrecho control por parte de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio realizado en monos *Cynomolgus* lactantes a dosis 25 veces mayores que la dosis de mantenimiento humano semanal de 2 mg/kg de formulación intravenosa de trastuzumab demostró que el trastuzumab se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se asoció con ningún efecto adverso sobre su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el mes de edad. No se sabe si trastuzumab se secreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se secreta en la leche humana y se desconoce el potencial de daño para el bebé, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con **Dafex®** y durante los 7 meses posteriores a la última dosis.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Dafex® puede tener una influencia menor sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas

Se debe recomendar a los pacientes que experimentan síntomas relacionados con la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas

REACCIONES ADVERSAS

Entre las reacciones adversas más graves y/o comunes reportadas hasta la fecha en el uso de trastuzumab se encuentran la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, la hematotoxicidad (en particular la neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes (>1/10), frecuentes (>1/100 a <1/10), poco frecuentes (>1/1.000 a <1/100), raras (>1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), no conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 6 se presentan reacciones adversas que se han reportado en asociación con el uso de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes y en el entorno posterior a la comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos pivotaes. Además, los términos reportados en la configuración posterior a la comercialización se incluyen en la Tabla 6.

Tabla 6 Efectos no deseados reportados con la monoterapia con trastuzumab intravenoso o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos pivotaes (N = 8386) y en estudios posteriores a la comercialización.

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Influenza /Gripe	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Faringitis	Frecuente

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Progresión de neoplasia maligna	No conocida
	Progresión de neoplasia	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Hipoprotrombinemia	No conocida
	Trombocitopenia inmune	No conocida
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Frecuente
	+Reacción anafiláctica	Rara
	+Shock anafiláctico	Rara
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución o pérdida de peso	Muy frecuente
	Anorexia	Muy frecuente
	Síndrome de lisis tumoral	No conocida
	Hiperpotasemia	No conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblores	Muy frecuente
	Vértigo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Lagrimo aumentado	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente
	Papiledema	No conocida
	Hemorragia retinal	No conocida
Trastornos del oído interno	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de presión arterial	Muy frecuente
	¹ Aumento de presión arterial	Muy frecuente
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuente
	¹ Palpitaciones	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuente
	Fracción de eyección reducida*	Muy frecuente
	+Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	+Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	+ ¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	¹ Palpitaciones	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogénico	No conocida
	Ritmo de galope	No conocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	+ ¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuente
	+ ¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios torácicos y mediastinales	+Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	+Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	+Derrame pleural	Frecuente
	+ ¹ Sibilancia	Poco frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	+Fibrosis pulmonar	No conocida
	+Dificultad respiratoria	No conocida
	+Insuficiencia respiratoria	No conocida
	+Infiltración pulmonar	No conocida
	+Edema pulmonar agudo	No conocida
	+Síndrome de distrés respiratorio agudo	No conocida
	+Broncoespasmo	No conocida
	+Hipoxia	No conocida
	+Disminución de la saturación de oxígeno	No conocida
	Edema laríngeo	No conocida
	Ortopnea	No conocida
	Edema pulmonar	No conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	No conocida

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
	Diarrea	Muy frecuente

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	1 Hinchazón de labios	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Constipación	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Sequedad bucal	Frecuente
	Trastornos hepatobiliares	Lesión traumática hepatocelular
Hepatitis		Frecuente
Sensibilidad hepática/Dolor a palpación		Frecuente
Ictericia		Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Erupciones	Muy frecuente
	1 Hinchazón facial	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Alteraciones de las uñas	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmar-plantar	Muy frecuente
	Acne	Frecuente
	Piel seca	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Angioedema	No conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Muy frecuente
	1 Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	No conocida
	Glomerulonefropatía	No conocida
	Insuficiencia renal	No conocida
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Oligohidramnios	No conocida
	Hipoplasia renal	No conocida
	Hipoplasia pulmonar	No conocida
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Inflamación de mamas/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y condiciones del centro	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente

Clasificación por grupos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
administrativo	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reaccion relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Fiebre	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar	Frecuente
	Edema	Frecuente
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	Confusión	Frecuente

+ Denota reacciones adversas que se han reportado en asociación con un desenlace fatal.

1 Denota reacciones adversas que se reportan en gran medida en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estos no están disponibles.

* Observado con terapia combinada después de antraciclinas y combinado con taxanos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II - IV) es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace fatal (véase Advertencias). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca como disnea, ortopnea, tos aumentada, edema pulmonar, galope S3 o fracción de eyección ventricular reducida en pacientes tratados con trastuzumab.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de Trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (Insuficiencia Cardíaca Congestiva específicamente sintomática) fue similar en pacientes que recibieron únicamente quimioterapia (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes que recibieron trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3-0,4 %). La tasa fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0 %). En el entorno neoadyuvante, la experiencia de la administración concurrente de trastuzumab y el régimen de dosis bajas de antraciclina es limitada (véase Advertencias).

Cuando se administró trastuzumab después de completar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca NYHA Clase III-IV en el 0,6 % de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de

8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III y IV) en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 1 año fue del 0,8 %, y la tasa de disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve fue del 4,6 %.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores de FEVI >50 % después del evento) fue evidente para el 71,4 % de los pacientes tratados con trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda sintomática y asintomática leve se demostró en el 79,5 % de los pacientes. Aproximadamente el 17 % de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca ocurrieron después de completar trastuzumab.

En los ensayos metastásicos pivotaes de Trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca varió entre 9 % y 12 % cuando se combinó con paclitaxel en comparación con 1 % - 4 % para paclitaxel solo. Para monoterapia, la tasa fue entre 6 % y 9 %. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclina/ciclofosfamida (27 %), y fue significativamente más alta que la antraciclina/ciclofosfamida sola (7 % - 10 %). En un ensayo posterior con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2 % en pacientes que recibieron Trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0 % en pacientes que recibieron 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 la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones alérgicas e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40 % de los pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab experimentarán alguna forma de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de intensidad leve a moderada (sistema de clasificación de los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer [NCI-CTC, por sus siglas en inglés]) y tienden a ocurrir antes en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres y disminuyen su frecuencia en las infusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, reducción de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción cutánea, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (véase Advertencias). La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios según la indicación, la metodología de recopilación de datos y si trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren una intervención adicional inmediata pueden ocurrir generalmente durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (véase advertencias) y se han asociado con un desenlace fatal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

La neutropenia febril, la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia ocurrieron con mucha frecuencia. Se desconoce la frecuencia de aparición de hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente cuando trastuzumab se administra con docetaxel después del tratamiento con antraciclina.

Eventos pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares graves en asociación con el uso de trastuzumab y se han asociado con un desenlace fatal. Estos incluyen, entre otros, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (véase advertencias).

Inmunogenicidad

En el estudio de Cáncer de mama precoz en contexto neoadyuvante-adyuvante en una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10,1 % (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en muestras post-basales en 2 de 30 pacientes en el grupo intravenoso de trastuzumab.

Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no afectó a la farmacocinética, la eficacia (determinada por la Respuesta Patológica Completa [RPC] y la Supervivencia Libre de Eventos [SLE]) y la seguridad determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA) de trastuzumab intravenoso.

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

Es importante notificar sospechas de efectos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de efectos adversos al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en humanos. No se han administrado dosis únicas de trastuzumab superiores a 10 mg/kg en los ensayos clínicos. Se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 3 semanas después de una dosis de carga de 8 mg/kg en un ensayo clínico con pacientes con cáncer gástrico metastásico. Las dosis hasta este nivel fueron bien toleradas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría “Dr. Ricardo GUTIERREZ” Tel: (011) 4962-6666/2247,

Hospital “Dr. A. Posadas” Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Centro Nacional de Intoxicaciones Tel: 0800-333-0160

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix: 0800-333-3532

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar el frasco ampolla sin abrir, protegido de la luz, en heladera entre 2°C a 8°C.

Mantener el envase en el empaque exterior para protegerlo de la luz.

La solución reconstituida debe utilizarse inmediatamente. No debe congelarse.

PRESENTACIÓN/ES

Dafex[®] 150mg se presenta en envase conteniendo un frasco ampolla de 20 ml con 150mg de Trastuzumab.

Dafex[®] 440mg (a) se presenta en envase conteniendo un frasco ampolla de 50 ml con 440mg totales de Trastuzumab.

(a) La presentación tiene un contenido extraíble de 420 mg.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800 333 3532. O bien llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: [http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a la ANMAT responde 0800-333-1234”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 59772

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández– Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532, www.elea.com

Elaborado en:

Fecha de última revisión:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO DAFEX

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.05.29 14:49:37 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.05.29 14:49:38 -03:00