



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° 7674

BUENOS AIRES, 10 NOV 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015147-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150 mg - 440 mg; aprobada por Certificado N° 48.062.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

[Firma manuscrita]



DISPOSICIÓN N° 7674

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Que a fojas 327 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada HERCEPTIN / TRASTUZUMAB, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE 150 mg – 440 mg, aprobada por Certificado N° 48.062 y Disposición N° 4061/99, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., cuyos textos constan de fojas 86 a 133, 134 a 181 y 182 a 229.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4061/99 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 133, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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



DISPOSICIÓN N° **7 6 7 4**

"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

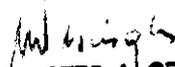
*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.062 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015147-11-7

DISPOSICION N° **7 6 7 4**


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

js





"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...7...6...7...4... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.062 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E.I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4061/99.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 0678/11.-	Prospectos de fs. 86 a 133, 134 a 181 y 182 a 229, corresponde desglosar de fs. 86 a 133.-

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

GH ✓



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

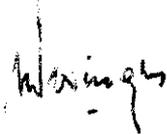
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. E I., Titular del Certificado de Autorización N° 48.062 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días..... 10 NOV 2011....., del mes de.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-015147-11-7

DISPOSICIÓN N° 7674

js


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



7674



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

Herceptin®
Trastuzumab
Roche

Polvo liofilizado inyectable

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

Composición

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

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

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

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

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

El disolvente es un líquido límpido e incoloro.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico.


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


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



7674



Indicaciones

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

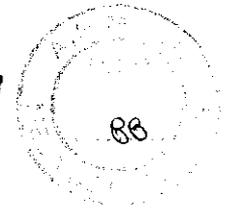
Herceptin está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz en pacientes con HER2 positivo:

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

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


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


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



Cáncer gástrico metastásico (CGM)

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

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

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC03.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

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* 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 juxtamenbrana 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.

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

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



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

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

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

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de coloración por ICH es el siguiente:

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

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.

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

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

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+).

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 ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron ICQ3+ o FISH positivos fueron definidos como HER2 positivos y por lo tanto fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína HER2, definida como una calificación 3+ por IHQ, ó 2+ por IHQ y como un resultado de FISH positivo.

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

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


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


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

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

<u>Puntuación</u>	<u>Muestra quirúrgica – patrón de tinción</u>	<u>Muestra de biopsia – patrón de tinción</u>	<u>Evaluación de la sobreexpresión de HER2</u>
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 perceptibles en > 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en > 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudosa
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en > 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

También se utilizó Herceptin en ensayos clínicos en combinación con paclitaxel o docetaxel en pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido una terapia adyuvante previa con antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (175 mg/m² infundido en 3 horas) con o sin Herceptin. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² infundido en 1 hora) con o sin Herceptin, el 60% de los pacientes habían recibido terapia adyuvante previa con antraciclinas. Los pacientes fueron tratados con Herceptin hasta la progresión de la enfermedad.

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

La técnica para evaluar la sobreexpresión del HER2 empleada para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos pivotaes de monoterapia con Herceptin y de Herceptin más paclitaxel fue por tinción inmunohistoquímica de HER2 de material fijado de tumores de mama empleando los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Los tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación llevado a cabo en un laboratorio central empleaba 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 mayores niveles de sobreexpresión de HER2 (3+).

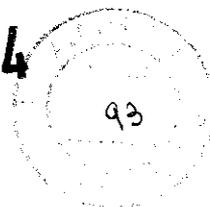
La principal técnica utilizada para determinar la positividad de HER2 en los estudios pivotaes con docetaxel, con o sin Herceptin, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de los pacientes fueron evaluados mediante hibridación in situ por fluorescencia (FISH). En este estudio, el 87% de los pacientes incluidos eran IHC3+ y el 95% de los pacientes era IHC3+ y/o FISH positivo.

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:


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA



Parámetros	Monoterapia	Tratamiento combinado			
	Herceptin ¹	Herceptin más paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Herceptin más docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Tasa de respuestas (IC 95%)	18% (13 - 25)	49% (36 - 61)	17% (9 - 27)	61% (50 - 71)	34% (25 - 45)
Duración de respuestas (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.

¹: Estudio H0649g: subgrupo de pacientes IHC3+.

²: Estudio H0648g: subgrupo de pacientes IHC3+.

³: Estudio M77001: grupo completo de análisis (por intención de tratamiento) resultados a 24 meses.

Tratamiento combinado de Herceptin y anastrozol

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

Dosificación cada 3 semanas para Cáncer de Mama Metastásico

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

Parámetros	Monoterapia		Tratamiento <u>combinado</u>	
	Herceptin ¹	Herceptin ²	Herceptin más paclitaxel ³	Herceptin más docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Tasa de respuestas (IC 95%)	24% (15 - 35)	27% (14 - 43)	59% (41 - 76)	73% (63 - 81)
Mediana de la duración de las respuestas (meses) (rango)	10,1 (2,8 - 35,6)	7,9 (2,1 - 18,8)	10,5 (1,8 - 21)	13,4 (2,1 - 55,1)
Mediana <u>tiempo hasta progresión</u> (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)
Mediana <u>sobrevida</u> (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.

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

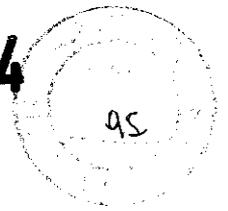
²Estudio MO16982, dosis de inicio 6 mg/kg semanal x 3; seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas.

³BO15935.

⁴MO16419.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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



Localizaciones de progresión

La frecuencia de la progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con Herceptin en combinación con paclitaxel en comparación con paclitaxel sólo (21,8% frente a 4,5%; p = 0,0004). Mayor cantidad de pacientes tratados con Herceptin y paclitaxel progresaron más en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel sólo (12,6% frente a 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, Herceptin se ha investigado en 4 grandes estudios multicéntricos, aleatorizados:

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

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

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

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

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

Parámetros	Observación N = 1693	Herceptin 1 Año N = 1693	Valor de p vs. Observación	Proporción de riesgo vs. Observación
<u>Sobrevida</u> libre de enfermedad - N° de pacientes con evento	219 (12,9 %)	127 (7,5%)	< 0,0001	0,54
- N° de pacientes libre de evento	1.474 (87,1%)	1.566 (92,5%)		
<u>Sobrevida</u> libre de Recaída - N° de pacientes con evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	< 0,0001	0,51
- N° de pacientes libre de evento	1.485 (87,7%)	1.580 (93,3%)		
<u>Sobrevida</u> libre de enfermedad a distancia - N° de pacientes con evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	< 0,0001	0,50
- N° de pacientes libre de evento	1.508 (89,1%)	1.594 (94,6%)		
<u>Sobrevida global (muerte)</u> - N° de pacientes con evento	<u>40 (2,4%)</u>	<u>31 (1,8%)</u>	<u>0,24</u>	<u>0,75</u>
- N° de pacientes libre de eventos	<u>1.653 (97,6%)</u>	<u>1.662 (98,2%)</u>		

Estudio BO16348 (HERA): 12 meses de seguimiento.

Para los objetivos primarios, SLE, 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% vs 78,2%) a favor del brazo de Herceptin.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

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

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

Doxorrubicina y ciclofosfamida fueron administrados concomitantemente de la siguiente forma:

- Doxorrubicina por bolo intravenoso, en 60 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- Ciclofosfamida intravenoso en 600 mg/m² administrado en 30 minutos, cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- Paclitaxel intravenoso – 80 mg/m² como infusión i.v. continua, administrada cada semana durante 12 semanas.

o

- Paclitaxel intravenoso – 175 mg/m² como infusión i.v. continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

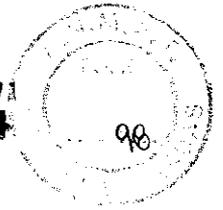
Los resultados de eficacia del análisis conjunto de los estudios NCCTG 9831 y NSABP B31 están resumidos en la siguiente Tabla. La mediana de duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo AC→P y 2,0 años para pacientes en el grupo AC→PH.

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

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

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

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



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

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

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

Docetaxel fue administrado de la siguiente forma:

➤ Docetaxel intravenoso – 100 mg/m² como infusión i.v. durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, a continuación día 1 de cada ciclo posterior).

o

➤ Docetaxel intravenoso – 75 mg/m² como infusión durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, a continuación día 1 de cada ciclo posterior), que fue seguido de:

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

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

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

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

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

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

En el estudio BCIRG 006, 213/1.075 pacientes en el grupo DCarbH (TCH), 221/1.074 pacientes en el grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1.073 en el grupo AC→D (AC→T) tuvieron un status en la escala de Karnofsky de ≤90 (bien 80 ó 90). No se observó beneficio en la SLE en el 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) frente a AC→D).

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

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

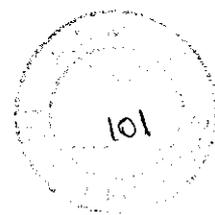
A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab; IC = intervalo de confianza.

Cáncer gástrico metastásico (CGM)

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

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

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



La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- Capecitabina – 1.000 mg/m² diarios, por vía oral, 2 veces por día durante 14 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (desde la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).

o

- 5-fluorouracilo intravenoso – 800 mg/m² por día, en infusión i.v. continua durante 5 días, cada 3 semanas durante 6 ciclos (del día 1 al día 5 de cada ciclo).

Cualquiera de los tratamientos anteriores se administró junto con:

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

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
Mediana de <u>sobrevida</u> global (meses)	11,1	13,8	0,74 (0,60 - 0,91)	0,0046
Mediana de <u>sobrevida</u> libre de progresión (meses)	5,5	6,7	0,71 (0,59 - 0,85)	0,0002
Mediana hasta progresión de la enfermedad (meses)	5,6	7,1	0,70 (0,58 - 0,85)	0,0003
% de respuestas global	34,5%	47,3%	1,70 ^a (1,22 - 2,38)	0,0017
Mediana de duración de respuestas (meses)	4,8	6,9	0,54 (0,40 - 0,73)	< 0,0001

FP+H: Fluoropirimidina/cisplatino + Herceptin.

FP: Fluoropirimidina/cisplatino.

^a = Odds ratio

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

LUIS A. CRÉSIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Posteriores análisis por subgrupos, indican que el efecto positivo del tratamiento está limitado a aquellos tumores diana con mayores niveles de proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ e IHQ 3+). La mediana de sobrevida global para el grupo de alta expresión de HER2 fue de 11,8 meses frente a 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 frente a 7,6 meses (Proporción de riesgo 0,64, IC 95% [0,51 - 0,79]) para FP frente a 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+.

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

Inmunogenicidad

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

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

Pacientes pediátricos

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

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se estudió en un análisis farmacocinético poblacional de datos de los pacientes con cáncer de mama metastásico, cáncer de mama precoz y cáncer gástrico metastásico. No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con Herceptin.

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

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.189


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

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 y 1.793 mg/día/l con una dosis cada tres semanas, la mediana estimada de las concentraciones máximas fueron 104 mg/l y 189 mg/l y las concentraciones mínimas fueron 64,9 mg/l y 47,3 mg/l, respectivamente. En pacientes con cáncer de mama precoz a los que se administró una dosis inicial de Herceptin de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada tres semanas, usando un modelo-independiente o análisis no-compartimental (ANC), la media de la concentración mínima en el estado estacionario medida en el ciclo 13 (semana 37) fue de 63 mg/l. La media de la concentración mínima en el estado estacionario fue comparable a las observadas previamente en pacientes con cáncer de mama metastásico recibiendo en régimen semanal.

Clearance

El clearance típico de trastuzumab (para un peso corporal de 68 kg) fue 0,241 litro/día, y según los últimos datos farmacocinéticos notificados el clearance fue de 0,231 litro/día.

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

Volumen de distribución

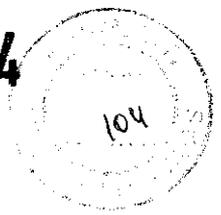
En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) y periférico (V_p) fue aproximadamente de un volumen sérico de 3,02 litros y 2,68 litros, respectivamente, en pacientes estándar.

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 de 1.880 ng/ml (mediana = 11 ng/ml). Los pacientes con niveles basales más elevados de antígeno circulante tenían más probabilidad de tener concentraciones valle séricas más bajas de trastuzumab. No se observó relación entre el antígeno circulante basal y la respuesta clínica.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.338.789


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



Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Farmacocinética en estado estacionario

Se usó un método farmacocinético poblacional bicompartimental utilizando los datos del estudio BO18255 en fase III, para estimar la farmacocinética en estado estacionario en pacientes con cáncer gástrico avanzado, a los que se les administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg, cada 3 semanas, seguida de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas. En esta valoración, el clearance normal de trastuzumab fue de 0,378 litro/día y el volumen de distribución normal de 3,91 litros, con una semivida media de eliminación de 14,5 días. El valor medio anticipado de ABC en el estado estacionario (durante un período de 3 semanas en estado estacionario) es de 1.030 mg/día/litro. El valor medio de $C_{máx}$ en el estado estacionario es de 128 mg/litro y el valor medio de C_{min} en estado estacionario es de 23 mg/litro.

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

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Posología y formas de administración

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

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

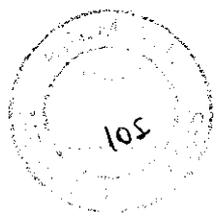
Pauta cada tres semanas

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.226.789

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

7674



Pauta semanal

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

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

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

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

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

Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Pauta semanal y cada 3 semanas

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

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

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

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)

Pauta cada 3 semanas

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

LUIS A. CRESINA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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

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

Duración del tratamiento

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

Reducción de dosis

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

Pérdidas de dosis

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

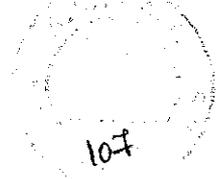
Si al paciente no se le administra alguna de las dosis de Herceptin y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrársele la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg). Por tanto, la dosis de mantenimiento de Herceptin (régimen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

Poblaciones especiales de pacientes

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

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

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



Pacientes pediátricos

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

Método de administración

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

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

Para instrucciones de uso y manipulación de Herceptin, véase Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

La determinación de HER2 debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas).

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


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


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

Cardiotoxicidad

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

Todos los candidatos para el tratamiento con Herceptin, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal, incluyendo historial y examen físico, ECG, ecocardiograma o escáner MUGA o resonancia magnética nuclear. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación beneficio-riesgo antes de decidir el tratamiento con Herceptin.

No se debe emplear Herceptin y antraciclina actualmente en combinación excepto en ensayos clínicos bien controlados con monitorización cardíaca. Los pacientes a los que previamente se les haya administrado antraciclina tienen también riesgo de presentar cardiotoxicidad al ser tratados con Herceptin, aunque este riesgo es menor si se administra Herceptin y antraciclina simultáneamente. Dado que la vida media de Herceptin es aproximadamente de 4 – 5 semanas, éste puede persistir en el torrente circulatorio hasta 20 – 25 semanas después de la finalización del tratamiento con Herceptin. Después de la supresión de Herceptin, los pacientes que reciban antraciclina pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer cardiotoxicidad. Si fuera posible, el especialista debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 25 semanas después de finalizar el tratamiento con Herceptin. En caso que se empleen antraciclina, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

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


 LUIS A. CRESIA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.386.789


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

GA

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

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

Los pacientes que después del cribado basal despierten preocupaciones cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada posteriormente durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. En los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP), 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). Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (por ejemplo, cada 6 – 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el especialista debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con Herceptin. Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, antecedentes de hipertensión o enfermedad de las arterias coronarias documentados, y en cáncer de mama precoz (CMP) en aquellos pacientes con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) del 55% o menos.

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 Herceptin, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Todos estos pacientes deben ser derivados a un cardiólogo para su evaluación, y se les debe realizar un seguimiento.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780


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

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

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten cardiotoxicidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en los ensayos pivotaes (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, NSABP B31, NCCTG N9831, BCIRG 006) 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 Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar reacciones clínicas cardíacas adicionales.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Excepcionalmente, se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin 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. Si se aparece una reacción a la infusión, se debe interrumpir o administrarse de forma más lenta y el paciente debe ser monitorizado hasta la resolución de cualquiera de los síntomas observados (*véase Posología y formas de administración*). La mayoría de los pacientes presentaron resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de Herceptin. 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 trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una reacción fatal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con Herceptin (*véase Contraindicaciones*).

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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

42



Reacciones pulmonares

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

Herceptin inyectable multidosis

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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


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


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

No se conoce si Herceptin puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar Herceptin durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

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

Lactancia

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

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 HER-2 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). 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 entre trastuzumab y docetaxel.


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


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

El subestudio JP19959 del ensayo BO18255 (TOGA) 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 fueron afectados 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 fueron afectados 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.

Reacciones adversas

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

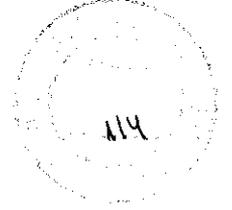
Las reacciones adversas se definen en las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Se ha agregado una categoría adicional, "frecuencia 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.

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

- H0648g y H0649g: Herceptin con monoterapia o en combinación con paclitaxel en cáncer de mama metastásico.
- M77001: Docetaxel, con o sin Herceptin en cáncer de mama metastásico.
- BO16216: Anastrozol con o sin Herceptin en HER2 positivo y receptor hormonal positivo en cáncer de mama metastásico.
- BO16348: Herceptin con monoterapia seguido de quimioterapia en HER2 positivo en cáncer de mama.
- BO18255: Herceptin en combinación con fluoropirimidina y cisplatino frente a quimioterapia sola de primera línea de tratamiento en cáncer gástrico avanzado HER2 positivo.
- B31, N9831: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel.
- BCIRG 006: Herceptin administrado de forma secuencial a la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con docetaxel o Herceptin administrado en combinación con quimioterapia adyuvante que consiste en docetaxel y carboplatino.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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



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

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

Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos:

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>+Neumonía</u>	<u>Frecuentes (< 1%)</u>
	<u>Sepsis neutropénica</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Cistitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Gripe</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Sinusitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección cutánea</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Rinitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Faringitis</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección del tracto respiratorio superior</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)</u>	<u>Progresión de la neoplasia maligna</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
	<u>Progresión de la neoplasia</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>


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


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



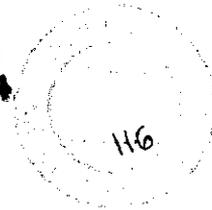
Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Neutropenia febril</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Anemia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Neutropenia</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Trombocitopenia</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Disminución del recuento de células blancas / Leucopenia</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Frecuentes</u>
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>	<u>Disminución de peso / Pérdida de peso</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Anorexia</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Hiperpotasemia</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
	<u>Incremento de peso</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Pérdida del apetito</u>	<u>Muy frecuentes</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Ansiedad</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Depresión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Insomnio</u>	<u>Muy frecuentes</u>

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

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

7674



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

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

LUIS A. CRÉSTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



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

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>1 Disminución de la presión sanguínea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>1 Aumento de la presión sanguínea</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>1 Latido irregular del corazón</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>1 Palpitaciones</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>1 Aleteo cardíaco</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>+ Insuficiencia cardíaca (congestiva)</u>	<u>Frecuentes (2%)</u>
	<u>+ 1 Taquiarritmia supraventricular</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Cardiomiopatía</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Disminución de la fracción de eyección*</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Ritmo de galope</u>	<u>Frecuencia no conocida</u>
<u>Trastornos vasculares</u>	<u>+ 1 Hipotensión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Vasodilatación</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Linfoedema</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Hipertensión</u>	<u>Frecuentes</u>
	<u>Sofocos</u>	<u>Frecuentes</u>

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

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

7674

118

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

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


 LUIS A. CRESIA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


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

7674



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

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.316.789


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

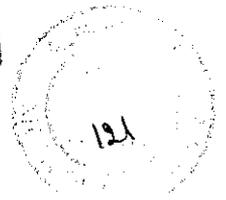


Reacciones adversas notificadas durante los ensayos clínicos: (Continuación).

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.330.780


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



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

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.780

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



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

<u>Sistema orgánico</u>	<u>Reacción adversa</u>	<u>Frecuencia</u>
<u>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</u>	<u>Toxicidad inducida por las uñas</u>	<u>Muy frecuentes</u>
	<u>Contusión</u>	<u>Frecuentes</u>

+ 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.

* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas 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 aparece 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 HERA, BO16348 $\geq 1\%$ en 1 año) y sin que ocurrieran diferencias significativas entre el brazo de Herceptin y el brazo comparador: letargia, hipoestesis, dolor en las extremidades, dolor bucofaringeo, 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

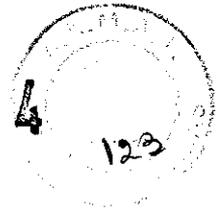
Cardiotoxicidad

Cardiotoxicidad (insuficiencia cardíaca) NYHA clase II-IV, es una reacción adversa frecuente asociada al uso de Herceptin y se ha asociado a fallecimientos (véase Precauciones y advertencias).

En tres ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar a la de los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron Herceptin) y en pacientes a los que se les administró Herceptin secuencialmente a un taxano (0,3 – 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró Herceptin simultáneamente con un taxano (2,0%).

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APC/PERADA



No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad después de continuar o reanudar el tratamiento con Herceptin en pacientes que presenten cardiotoxicidad. Sin embargo, la mayoría de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca en los ensayos pivotaes (H0648g, H0649g, M77001, BO16216, BO16348, BO18255, B31, N9831N BCIRG 006) 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 Herceptin, continuaron el tratamiento sin presentar reacciones clínicas cardíacas adicionales (para información sobre la identificación de los factores de riesgo y su manejo, véase *Precauciones y advertencias*).

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con Herceptin presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación NCI-CTC) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen pero no se limitan a escalofríos, fiebre, erupción, náuseas y vómitos, disnea y cefalea (véase *Precauciones y advertencias*).

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

Hematotoxicidad – Alteraciones de laboratorio

Las reacciones adversas muy frecuentes incluyen anemia y trombocitopenia. Las reacciones adversas frecuentes incluyen neutropenia febril, leucopenia y neutropenia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

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

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

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

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

Experiencia poscomercialización

Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización.

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


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.769


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

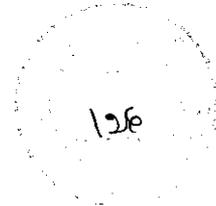


Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización: (Continuación).

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

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

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



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

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

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

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

Poscomercialización - Reacciones adversas históricamente reportadas

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

Reacciones adversas históricamente notificadas durante la experiencia poscomercialización.

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

LUIS A. CRESPIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

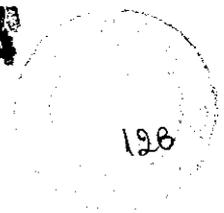
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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

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

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

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



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

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

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

Sobredosificación

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

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

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

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



Período de validez

Vial con 150 mg: 36 meses.

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 Herceptin 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 Herceptin 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: 48 meses.

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

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

Si se utiliza agua para preparaciones inyectables sin conservante, la solución de Herceptin reconstituida deberá utilizarse en forma inmediata. No debe congelarse la solución reconstituida. Las soluciones para infusión a base de Herceptin 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 Herceptin diluido permanece estable durante un máximo de 24 horas a una temperatura máxima de 30° C. Como, en el caso de dilución, dado que Herceptin no contiene conservantes en cantidad efectiva, la solución reconstituida y diluida debe conservarse a una temperatura entre 2 a 8° C. Por razones microbiológicas, una solución para infusión de Herceptin debe utilizarse en forma inmediata.

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".


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


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139/067
APODERADA

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**Vial con 150 mg:*****Preparación para la administración***

Se deben emplear métodos asépticos adecuados. Cada vial de Herceptin 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 Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin 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 Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. *¡No lo agite!*

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

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:

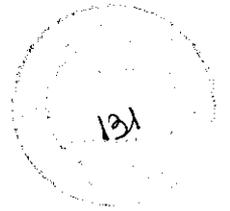
Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (4 mg/kg dosis inicial ó 2 mg/kg para dosis sucesivas)
21 (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)

- 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)

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

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



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.

Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin durante la reconstitución. Si se produce espuma excesiva durante la reconstitución o se agita la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Herceptin 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 Herceptin liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.
2. Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡No lo agite!

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

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



La formación de una ligera espuma después de la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. El Herceptin 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:

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

- 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:

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

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. No se debe emplear soluciones de glucosa (véase *Incompatibilidades*). La bolsa debe invertirse varias veces para mezclar la solución y evitar la formación de espuma. Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. Se debe administrar la infusión inmediatamente después de haber sido preparada. Si la dilución es aséptica, puede conservarse en la heladera entre 2 y 8° C durante 24 horas.

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial con 150 mg de trastuzumab envase con 1

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

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

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



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

Vial con 150 mg:

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

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

Vial con 440 mg:

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

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

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

Fecha de la última revisión: Agosto 2011.
NI + CDS: 9.0C + CDS: 10.0C + CDS: 10.1C + CDS: 11.0S


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


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