



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-1110-489-18-4

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-489-18-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será comercializada en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley N° 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

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

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto OGIVRI para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los

informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

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

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

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto OGIVRI/TRASTUZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

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

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

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes y el Plan de Gestión de Riesgos.

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

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma GADOR S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial OGIVRI y nombre genérico TRASTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2.1, será comercializada en la República Argentina por GADOR S.A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4º.- Acéptase el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2019-67880203-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-67880193-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 7º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 8º.- Establécese que la firma GADOR S.A.deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 9º.- Hágase saber a la firma GADOR S.A. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 10.- Hágase saber a la firma GADOR S.A.que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 11.- Hágase saber a la firma GADOR S.A. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 12.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT N° 3683/11.

ARTÍCULO 13.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta

Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 14.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, los Anexos y el Certificado. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GADOR S.A.

1. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OGIVRI

Nombre Genérico (IFA/s): TRASTUZUMAB

Concentración: 420 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
TRASTUZUMAB	420	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
L-Histidina	6,3	mg
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato	9,9	mg
Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350	98,6	mg

D-Sorbitol	337,9	mg
Acido Clorhídrico	c.s.	pH 6
Hidróxido de sodio	c.s.	pH 6

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

Envase Primario: Vial de vidrio USP tipo 1, cerrados con tapones de goma clorobutilo gris de 20 ml con recubrimiento y sellados con precinto de aluminio tipo flip off.

Presentaciones: Estuche conteniendo un vial de dosis múltiple de OGIVRI y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1 % de alcohol bencílico como conservante.

Período de vida útil: 48 (CUARENTA Y OCHO) MESES

Forma de conservación: Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o ganglios negativos (ER/PR negativo o con alguna característica de alto riesgo)

- como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel,
- como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino,
- como monoterapia después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea
- como monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica

Tratamiento del cáncer gástrico metastásico, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, en pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico o de la unión gastroesofágica, con sobreexpresión de HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BIOCON LTD, Plot N° 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra, Bangalore, Jigani Link Road, India.

Fabricación del ingrediente farmacéutico activo y control de calidad.

- BIOCON BIOPHARMACEUTICALS PVT LTD, Plot N° 2 Phase IV, Bommasandra – Jigani Link Road, Bangalore, India. Fabricante del producto terminado.

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

- GADOR S.A., Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado y Acondicionador secundario.

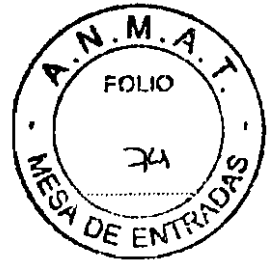
Expediente N° 1-47-1110-489-18-4

mdg

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.10.18 09:18:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.18 09:18:15 -03:00

ORIGINAL



Proyecto de rotulo primario

OGIVRI®

Trastuzumab.dkst 420 mg

Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa


Industria India

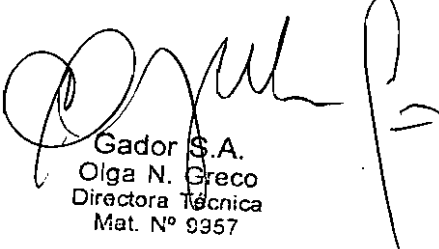
Venta bajo receta archivada

Conservar a Temperatura entre 2-8°C . NO CONGELAR

GADOR S.A. Darwin 429 -CABA

DT: Olga N. Greco -Farmaceutica


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



PROYECTO DE ROTULO SECUNDARIO (ESTUCHE):

OGIVRI®

Trastuzumab.dkst 420 mg

Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Industria India

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial con liofilizado contiene:

Trastuzumab.dks	420	mg ¹
L-histidina	6,3	mg
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	9,9	mg
Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350	98,6	mg
D-Sorbitol	337,9	mg
Ácido clorhídrico	q.s. a pH 6	q.s. a pH 6
Hidróxido de sodio	q.s. a pH 6	q.s. a pH 6

¹ Cada vial incluye adicionalmente un 4,8 % de llenado adicional (440 mg de manera de asegurar la entrega de una dosis recomendada de 420 mg de trastuzumab.dks de cada vial).

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante c.s.p. 20 ml

POSOLOGIA: según indicación medica

Lote N°


Fecha de elaboración:

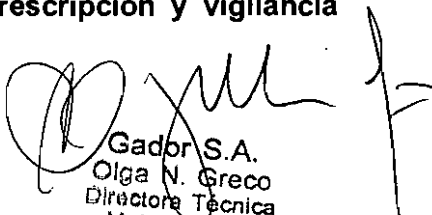
Fecha de Vencimiento:

CONSERVACION: El producto en su envase original en heladera entre 2°-8°C. NO CONGELAR

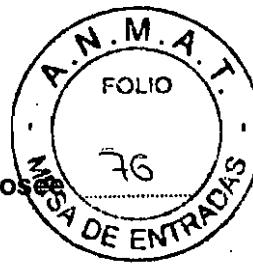
Una vez reconstituido conservar en heladera entre 2°C-8° C, no más de 28 días. NO CONGELAR

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



“Este medicamento se encuentra dentro del plan de farmacovigilancia activa y posee un plan de gestión de riesgos”.


“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

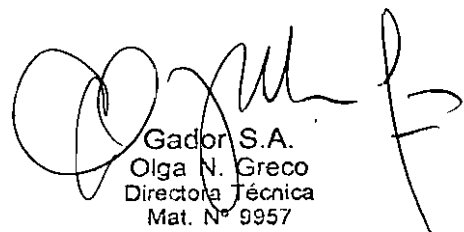
Elaborado por Mylan

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI- C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

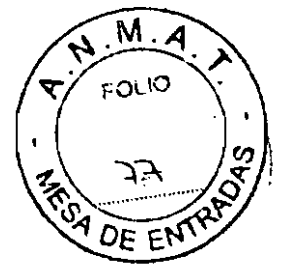
Referencia: Rotulo OGIVRI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:02:06 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:02:07 -0300'

ORIGINAL



PROYECTO DE PROSPECTO INTERIOR DEL ENVASE

OGIVRI®

Trastuzumab.dkst 420 mg

Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Industria India

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial con liofilizado contiene:

Trastuzumab	420	mg	¹
L-histidina	6,3	mg	
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	9,9	mg	
Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350	98,6	mg	
D-Sorbitol	337,9	mg	
Ácido clorhídrico	q.s. a pH 6	q.s. a pH 6	
Hidróxido de sodio	q.s. a pH 6	q.s. a pH 6	

¹ Cada vial incluye adicionalmente un 4,8 % de llenado adicional (440 mg de manera de asegurar la entrega de una dosis recomendada de 420 mg de trastuzumab de cada vial).

Cada ampolla disolvente contiene:

Agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencilico como conservante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

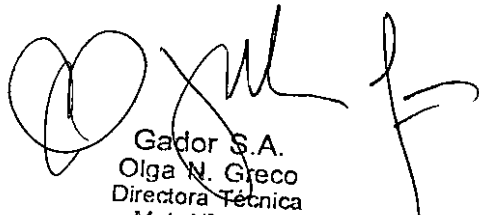
Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

Código ATC: L01XC03

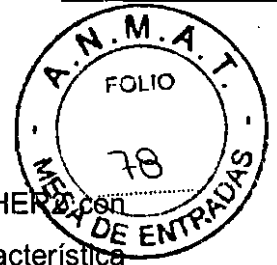
INDICACIONES

OGIVRI® está indicado para:


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



- El **tratamiento adyuvante del cáncer de mama** con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o ganglios negativos (ER/PR negativo o con alguna característica de alto riesgo)
 - o como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
 - o como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino
 - o como monoterapia después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.
- El **tratamiento del cáncer de mama metastásico** con sobreexpresión de HER2
 - o en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea
 - o como monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica.
- El **tratamiento del cáncer gástrico metastásico**, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, en pacientes con adenocarcinomas gástrico metastásico o de la unión gastroesofágica, con sobreexpresión de HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica,

ACCION FARMACOLÓGICA


Mecanismo de acción

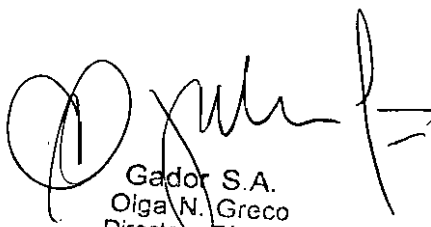
OGIVRI® (trastuzumab-dkst) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa que se une selectivamente con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2. Trastuzumab-dkst se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamífero (ovario de hámster chino).

El protooncogén HER2 (o c-erbB2) codifica una proteína receptora transmembrana de 185 kDa, que está relacionada estructuralmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2.

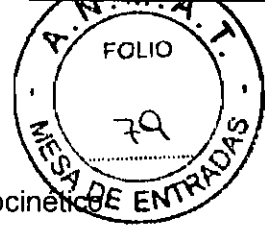
Trastuzumab es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Se ha demostrado *in vitro* que la CCDA mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2, si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

FARMACOCINÉTICA


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



La farmacocinética de trastuzumab se evaluó mediante un modelo de análisis farmacocinético agrupado poblacional, de 1.582 sujetos con, primariamente, cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico (CGM) tratados con dosis intravenosas de trastuzumab. El aclaramiento total de trastuzumab aumentó con la disminución de las concentraciones debido a las vías de eliminación paralelas lineales y no lineales.

Aunque la exposición promedio a trastuzumab fue mayor después del primer ciclo en pacientes con cáncer de mama que recibieron el esquema cada tres semanas en comparación con la pauta semanal de trastuzumab, la exposición promedio en estado estacionario fue esencialmente la misma para ambas dosis. La exposición promedio a trastuzumab después del primer ciclo y en estado estacionario, así como el tiempo hasta el estado estacionario, fue mayor en pacientes con cáncer de mama en comparación con pacientes con cáncer gástrico metastásico en las mismas dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. En las Tablas 1 y 2 se describen la exposición a trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos posteriores al primer ciclo de trastuzumab y la exposición en estado estacionario, respectivamente.


Las simulaciones basadas en la farmacocinética poblacional indican que luego de la interrupción del tratamiento con trastuzumab, las concentraciones en al menos el 95% de los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con cáncer gástrico metastásico disminuirán a aproximadamente el 3% de la concentración sérica mínima prevista en estado estacionario para la población (aproximadamente 97% de eliminación) en 7 meses (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

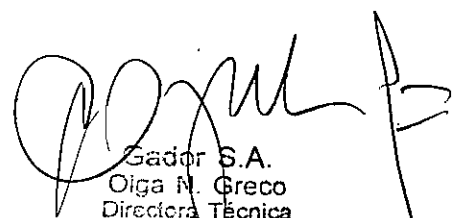
Tabla 1

Exposiciones farmacocinéticas previstas para la población en el ciclo 1 (mediana con percentilos 5 y 95) en pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico

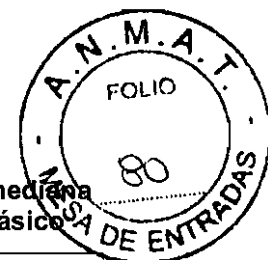
Pauta	Tipo de tumor primario	N	C _{min} (µg/ml)	C _{máx} (µg/ml)	ABC _{0-21 días} (µg.día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	Cáncer de mama	1195	29,4 (5,8 a 59,5)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
	Cáncer gástrico metastásico	274	23,1 (6,1 a 50,3)	132 (84,2 a 225)	1109 (588 a 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg semanal	Cáncer de mama	1195	37,7 (12,3 a 70,9)	88,3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Tabla 2


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Exposiciones farmacocinéticas previstas para la población en estado estacionario (mediana con percentilos 5 y 95) en pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico

Pauta	Tipo de tumor primario	N	C _{min, ss} ^a (µg/ml)	C _{máx, ss} ^b (µg/ml)	ABC _{ss, 0-21 días} (µg.día/ml)	Tiempo hasta estado estacionario (semanas)	Rango de aclaramiento total en estado estacionario (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	Cáncer de mama	1195	47,4 (5 a 115)	179 (107 a 309)	1794 (673 a 3618)	12	0,173 a 0,283
	Cáncer gástrico metastásico	274	32,9 (6,1 a 88,9)	131 (72,5 a 251)	1338 (557 a 2875)	9	0,189 a 0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg semanal	Cáncer de mama	1195	66,1 (14,9 a 142)	109 (51,0 a 209)	1765 (647 a 3578)	12	0,201 a 0,244

^a Concentración sérica mínima en estado estacionario de trastuzumab

^b Concentración sérica máxima en estado estacionario de trastuzumab

Poblaciones especiales


Conforme a un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de trastuzumab en función de la edad [menores de 65 años (n = 1294), 65 años o mayores (n = 288)], la raza [asiática (n = 264); no asiática (n = 1324)] y la insuficiencia renal [leve – aclaramiento de creatinina de 60 a 90 ml/min (n = 636) o moderada – aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min (n = 133)]. Se desconoce la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodiálisis o insuficiencia hepática.

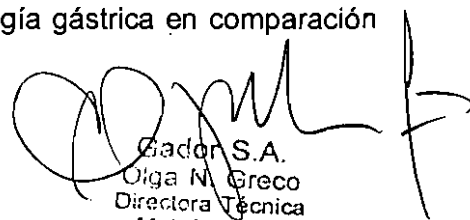
POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes

Se debe seleccionar a los pacientes cuyas muestras tumorales sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 en muestras tumorales (ver INDICACIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS). La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas validadas específicas para cánceres de mama o gástricos, efectuadas en laboratorios con competencia demostrada.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas validadas específicamente para cánceres gástricos, debido a diferencias en la histopatología gástrica en comparación


Gádor S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gádor S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



con la de la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.

La realización incorrecta del ensayo, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, el desvío de las instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

Posología y esquemas de tratamiento recomendados

- **No administrar OGIVRI® en pulso o bolo intravenoso. No mezclar OGIVRI® con otros medicamentos.**
- **No sustituir OGIVRI® (trastuzumab-dkst) por o con ado-trastuzumab emtansina.**


Tratamiento adyuvante del cáncer de mama:

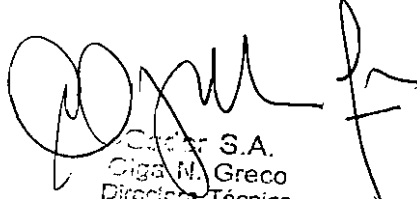
Administrar OGIVRI® de acuerdo con alguno de los siguientes regímenes y dosis para un total de 52 semanas de terapia:

- Durante y después del tratamiento con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino:
 - o dosis de inicio de 4 mg/kg en infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos, y luego dosis de 2 mg/kg en infusión intravenosa de 30 minutos, en forma semanal durante la quimioterapia, en las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel/carboplatino).
 - o transcurrida una semana después de la última dosis semanal de OGIVRI®, administrar OGIVRI® en dosis de 6 mg/kg en infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.
- Como monoterapia dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de los regímenes quimioterápicos multimodales basados en antraciclinas:
 - o dosis de inicio de 8 mg/kg en infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos.
 - o dosis posteriores de 6 mg/kg en infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos, cada tres semanas.
 - o no se recomienda prolongar el tratamiento adyuvante por más de un año (*ver REACCIONES ADVERSAS*).

Tratamiento del cáncer de mama metastásico:

- o administrar OGIVRI® solo o en combinación con paclitaxel, en dosis inicial de 4 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos de duración, seguido de dosis de 2 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 minutos, una vez por semana hasta la progresión de la enfermedad.


Gastror S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gastror S.A.
Cigala N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Cáncer gástrico metastásico:

- administrar OGIVRI® en dosis inicial de 8 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos, seguido de dosis posteriores de 6 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 a 90 minutos de duración, cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Consideraciones importantes para la dosificación

Dosis omitidas

Si el paciente ha omitido una dosis de OGIVRI® por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento de OGIVRI® deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de OGIVRI® por más de una semana, debe administrarse, tan pronto como sea posible, una dosis de reinicio de OGIVRI® en infusión durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada tres semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores de OGIVRI® (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Reacciones a la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)


- Disminuir la velocidad de infusión para aliviar o moderar las reacciones a la infusión.
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa.
- Suspender el tratamiento con OGIVRI® en caso de reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

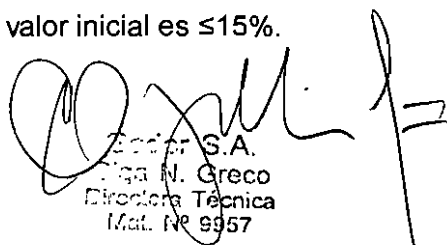
Miocardopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con OGIVRI® y en intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe suspender la administración de OGIVRI® durante al menos 4 semanas en caso de:

- disminución absoluta $\geq 16\%$ de la FEVI en comparación con los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites normales establecidos y una disminución absoluta $\geq 10\%$ de la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento.

El tratamiento con OGIVRI® puede reanudarse cuando, dentro de las 4 a 8 semanas, la FEVI retorna a los límites normales y la disminución absoluta respecto del valor inicial es $\leq 15\%$.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



Se debe interrumpir en forma definitiva el tratamiento con OGIVRI® en caso de disminución persistente (>8 semanas) de la FEVI o de suspensión de la administración de OGIVRI® en más de 3 ocasiones por miocardiopatía.

Preparación para la administración

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es OGIVRI® (trastuzumab-dkst), y no ado-trastuzumab emtansina.

OGIVRI® (trastuzumab-dkst) es un polvo liofilizado para inyección, sin conservantes, estéril, de color blanco a amarillo pálido, para administración intravenosa.


Cada vial de dosis múltiple de OGIVRI® contiene 420 mg de trastuzumab-dkst. La reconstitución con 20 ml del diluyente apropiado (agua bacteriostática para inyectables o agua estéril para inyectables) produce una solución que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-dkst que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab-dkst), a un pH aproximado de 6. Si OGIVRI® se reconstituye con agua estéril para inyectables sin conservantes, la solución reconstituida se considera para dosis única.

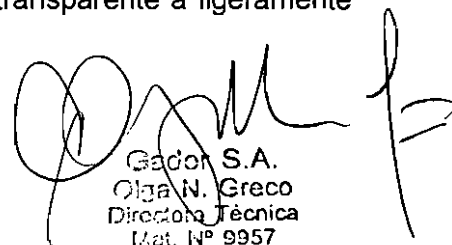
Vial de dosis múltiple de 420 mg

Reconstitución: reconstituir cada vial de 420 mg de OGIVRI® con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables, que contiene 1,1% de alcohol bencílico como preservante. De esta manera, se obtiene una solución para dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-dkst, que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab-dkst). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyectables sin preservante, obteniéndose una solución para un solo uso.

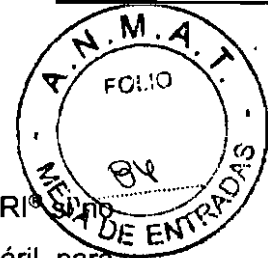
Emplear una técnica aséptica adecuada al realizar los siguientes pasos de reconstitución:

- Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 ml de diluyente en el vial con OGIVRI® liofilizado, dirigiendo el líquido hacia el liofilizado. El vial reconstituido produce una solución de dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-dkst.
- Mover el vial en círculos con suavidad para ayudar a la reconstitución. **NO AGITAR.**
- La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Dejar el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos.
- Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Inspeccionar visualmente la posible existencia de partículas y decoloración. La solución debe estar exenta de partículas visibles y debe ser transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

ORIGINAL



- Conservar OGI VRI® reconstituido en la heladera entre 2° y 8° C; desechar OGI VRI® si no es utilizado después de 28 días. Si OGI VRI® se reconstituye con agua estéril para inyectables sin preservante, se debe usar inmediatamente y desechar la porción no utilizada. No congelar.

Dilución:

- Determinar la dosis (mg) de OGI VRI® (ver Posología y esquemas de tratamiento recomendados). Calcular el volumen necesario de la solución reconstituida de OGI VRI® (21 mg/ml), extraer esta cantidad del vial, y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0,9%. **NO SE DEBEN EMPLEAR SOLUCIONES DE DEXTROSA (5%).**
- La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución.
- La solución de OGI VRI® para infusión diluida en bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno que contiene 0,9% de cloruro sódico inyectable, debe conservarse a una temperatura entre 2° y 8° C por hasta 24 horas antes de ser utilizada. **No congelar.**

CONTRAINDICACIONES

No han sido descriptas hasta el momento.


ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

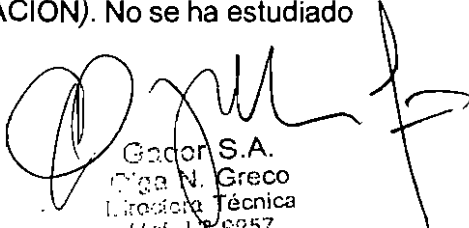
Miocardopatía

Trastuzumab puede causar disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardopatía y muerte de causa cardíaca. Trastuzumab también puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

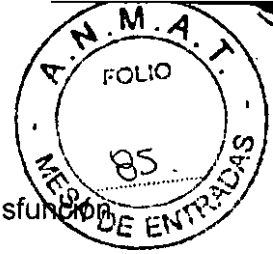
Se puede producir un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática en pacientes que son tratados con trastuzumab como monoterapia o en terapia de combinación, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando trastuzumab se administra con una antraciclina.

Se debe suspender el tratamiento con OGI VRI® en caso de una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites normales establecidos y una disminución absoluta $\geq 10\%$ respecto de los valores previos al tratamiento (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN). No se ha estudiado


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Cecilia N. Greco
Dirección Técnica
1251 11 9957

ORIGINAL



la seguridad de la continuación o reanudación de OGIVRI® en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

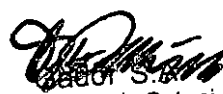
Los pacientes que reciban antraciclinas después de la interrupción de OGIVRI® pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

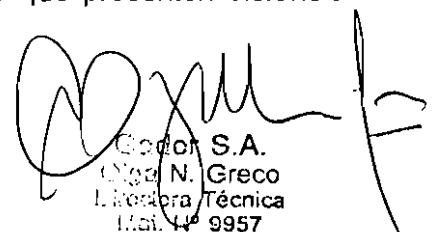
Monitoreo cardíaco: se debe realizar una evaluación cardíaca completa, incluyendo historial clínico y examen físico, y determinación de FEVI por ecocardiograma o ventriculografía nuclear. Se recomienda el siguiente cronograma:

- Medición de la FEVI basal inmediatamente antes del inicio del tratamiento con OGIVRI®.
- Mediciones de la FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización del tratamiento con OGIVRI®.
- Repetir la medición de la FEVI en intervalos de 4 semanas si el tratamiento con OGIVRI® se suspende por disfunción cardíaca ventricular izquierda significativa (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN).
- Mediciones de la FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización del tratamiento con OGIVRI® como componente de la terapia adyuvante.

En el Estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes suspendió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo AC-TH*. En el Estudio 3 (un año de tratamiento con trastuzumab), el número de pacientes que suspendieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca fue del 2,6% (44/1678), con una mediana de seguimiento de 12,6 meses. En el Estudio 4, un total de 2,9% (31/1056) de los pacientes en el brazo TCH** (1,5% durante la etapa de quimioterapia y 1,4% durante la fase de monoterapia) y de 5,7% (61/1068) de los pacientes en el grupo AC-TH*** (1,5% durante la quimioterapia y 4,2% durante la etapa de monoterapia) suspendieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre los 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) y desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente falleció a causa de miocardiopatía, un paciente murió repentinamente sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como $\geq 50\%$) y no presentaron síntomas en el tratamiento médico continuo al tiempo del último seguimiento. En la Tabla 3 se muestra la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. No se ha estudiado la seguridad al continuar o reanudar el tratamiento con OGIVRI® en pacientes que presenten disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gedon S.A.
Néstor N. Greco
Investigador Técnico
Mat. N° 9957

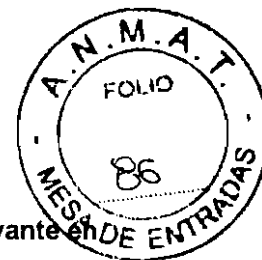


Tabla 3

Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en estudios de tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Estudio	Régimen	Incidencia de ICC	
		Trastuzumab	Control
*1 y 2 ^a	AC ^b → Paclitaxel + Trastuzumab	3,2% (64/2000) ^c	1,3% (21/1655)
3 ^d	Quimioterapia → Trastuzumab	2% (30/1678)	0,3% (5/1708)
***4	AC ^b → Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0,3% (3/1050)
**4	Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab	0,4% (4/1056)	0,3% (3/1050)

^a Mediana de seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados de 8,3 años en el grupo de AC → TH.

^b Antraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía fatal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

^d Incluye insuficiencia cardíaca clase funcional II-IV y muerte cardíaca a la mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.

En el estudio 3 (un año de tratamiento con trastuzumab), con una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) severa [clase funcional (CF) III y IV] fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

Tabla 4

Incidencia de disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

Estudio	Evento	Incidencia			
		ICCF I-IV		ICCF III-IV	
		Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5 (AC) ^b	Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción cardíaca ^c	7%	N/A	5%	N/A

^a Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.


^b Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.


^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía fatal.

En el Estudio 4, la incidencia de isquemia/infarto de miocardio (NCI-CTC) de grado 3/4 fue mayor en los regímenes que contienen trastuzumab [AC-TH^{*}: 0,3% (3/1068) y TCH^{**}: 0,2% (2/1056)] en comparación con ninguno en AC-T.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluaron los efectos de trastuzumab en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluyendo la duración del intervalo QTc, en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. Trastuzumab no tuvo un efecto clínicamente relevante en la duración del intervalo


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Ist. N° 9957

ORIGINAL



QTc y no hubo una relación aparente entre las concentraciones séricas de trastuzumab y cambio en la duración del intervalo QTcF en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), cefaleas, mareos, disnea, hipotensión, erupción y astenia. Los síntomas usualmente ocurren durante o dentro de las 24 horas de la administración de la infusión.

En informes de la etapa de comercialización, se han notificado reacciones a la infusión serias y fatales. Se informaron reacciones graves, que comprenden broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, en general durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluyendo empeoramiento progresivo, mejoría inicial seguida de deterioro clínico o acontecimientos posteriores a la infusión tardíos con rápido deterioro clínico. Para los casos fatales, la muerte ocurrió dentro de las horas o los días posteriores a una reacción grave a la infusión.

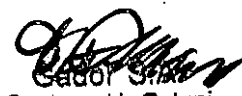
Se debe interrumpir la infusión de OGI VRI® en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa o que reciben una intervención de terapia de apoyo (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y observados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar seriamente la interrupción definitiva en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

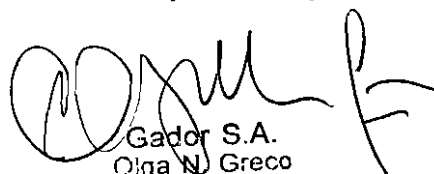
No se cuenta con datos referidos al método más apropiado para identificar aquellos pacientes que puedan reanudar el tratamiento con trastuzumab en forma segura después de experimentar una reacción severa a la infusión. Antes de la reanudación de la infusión con trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción severa a la infusión fueron medicados previamente con antihistamínicos y/o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones severas recurrentes a la infusión a pesar de las medicaciones previas.

Toxicidad embriofetal

Trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En el período de comercialización se han notificado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios manifestada como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal, resultado del uso de trastuzumab durante la gestación.

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con OGI VRI®. Se debe advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



edad fértil que la exposición a OGIVRI® durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de OGIVRI® (ver FARMACOCINÉTICA y Embarazo).

Toxicidad pulmonar

El uso de trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales acontecimientos pueden ocurrir como secuela de reacciones a la infusión. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a padecer una enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con compromiso tumoral pulmonar extenso, pueden tener mayor riesgo de toxicidad.

Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia por paciente de neutropenia grado 3 a 4 y de neutropenia febril fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, que en aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte por sepsis fue similar entre los pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab y los que no lo recibieron.


Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

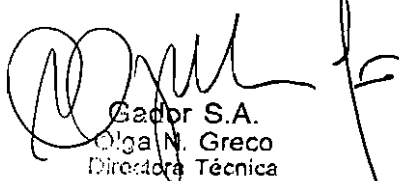
Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender los medicamentos con trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al período prolongado de eliminación de trastuzumab, conforme al análisis farmacocinético poblacional (ver FARMACOCINÉTICA). Si es posible, los médicos deben evitar las terapias basadas en antraciclinas por hasta 7 meses luego de la suspensión del tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente.

Estudios de interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales en seres humanos de interacciones de medicamentos con trastuzumab. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los ensayos clínicos.

Paclitaxel y doxorubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6- α hidroxil-paclitaxel [O-HP] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron por la presencia de trastuzumab cuando se usaron como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación.


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Lic. N° 9957

ORIGINAL



Docetaxel y carboplatino: cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel y carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas.

Cisplatino y capecitabina: en un sub-estudio de interacción de medicamentos realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraban por la administración concomitante con trastuzumab.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción

No se ha evaluado trastuzumab para determinar su potencial carcinogénico.

No se observó evidencia de actividad mutagénica cuando se evaluó trastuzumab en los ensayos estándar de mutagenicidad de Ames bacteriano y en linfocitos de sangre periférica humanos, en concentraciones de hasta 5000 mcg/ml. En un ensayo *in vivo* de micronúcleos, no se observó evidencia de daño cromosómico en las células de la médula ósea de ratón después de aplicar dosis intravenosas en bolo de hasta 118 mg/kg de trastuzumab.

Se realizó un estudio de fertilidad en monos *Cynomolgus* hembras a las que se les administraron dosis de trastuzumab de hasta 25 veces la dosis humana recomendada semanal de 2 mg/kg y no hubo evidencia de alteración de la fertilidad, según fuera medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de hormonas sexuales femeninas.

Mujeres y varones en edad fértil

Prueba de embarazo

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con OGIVRI®.

Anticoncepción


Mujeres

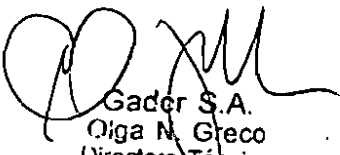
Trastuzumab puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con OGIVRI® y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de OGIVRI® (ver FARMACOCINÉTICA).

Embarazo

Resumen del riesgo

Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el período de comercialización, se ha reportado que el uso de trastuzumab durante el embarazo resultó en casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, manifestada como hipoplasia


Gader S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gader S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Se debe informar a la paciente los riesgos potenciales para el feto. Existen consideraciones clínicas si se usa trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab.

Se desconoce el riesgo estimado basal de defectos congénitos significativos y abortos espontáneos en la población indicada.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Se debe controlar a las mujeres que recibieron OGIVRI® durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción para verificar la aparición de oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, se deben realizar pruebas fetales que sean apropiadas para la edad gestacional y que sean consistentes con los estándares de atención de la comunidad.

Datos

Datos en seres humanos


En el período de comercialización se ha informado que, como resultado del uso de trastuzumab durante el embarazo, se produjeron casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos informes de casos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos reportes, el índice de líquido amniótico aumentó después de suspender el tratamiento con trastuzumab. En un caso, la terapia con trastuzumab se reanudó después de que el índice amniótico mejoró y el oligohidramnios recidivó.

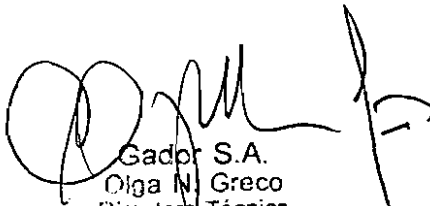
Datos en animales

Se han llevado a cabo estudios en monas *Cynomolgus* preñadas, a las que se les administró trastuzumab durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos de 2 mg/kg); trastuzumab atravesó la barrera placentaria durante las fases temprana (días 20 a 50) y tardía (días 120 a 150) de gestación. Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero fetal y líquido amniótico fueron aproximadamente del 33% y el 25%, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se asociaron a efectos adversos en el desarrollo.

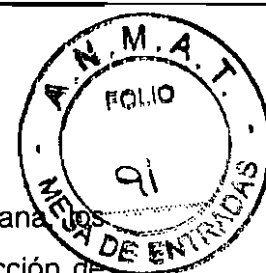
Lactancia

Resumen del riesgo


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



No se cuenta con datos respecto a la presencia de trastuzumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante alimentado con leche materna o los efectos en la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche humana, pero no entra en el torrente circulatorio neonatal e infantil en cantidades sustanciales. Se encontró trastuzumab en la leche de los monos *Cynomolgus* en lactación, pero no se asoció con toxicidad neonatal. Se deben considerar los beneficios en el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre en recibir tratamiento con OGIVRI® y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado de OGIVRI® o la afección materna subyacente. También se debe considerar que el período de eliminación de trastuzumab es de 7 meses (ver FARMACOCINÉTICA).

Datos

En los monos *Cynomolgus* lactantes, trastuzumab se encontraba presente en la leche materna en aproximadamente 0,3% de las concentraciones séricas maternas después de la dosis preparto (comenzando el día de gestación 120) y postparto (hasta el día 28 de postparto) de 25 mg/kg dos veces a la semana (25 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos de 2 mg/kg). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida.


Otras poblaciones especiales

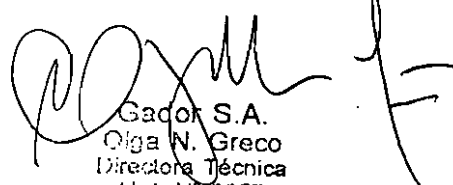
Empleo en población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con trastuzumab en pacientes pediátricos.

Empleo en pacientes de edad avanzada

Trastuzumab se ha administrado a 386 pacientes de 65 años o más (en 253 pacientes como tratamiento adyuvante, y en 133 como tratamiento del cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardíaca aumentó en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes, tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los Estudios 5 y 6, o en aquellos que recibieron terapia adyuvante en los Estudios 1 y 2. Las limitaciones en la recopilación de datos y las diferencias en el diseño de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama impiden determinar si el perfil de toxicidad de trastuzumab en pacientes mayores es diferente al de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica reportada no es adecuada para determinar si las mejoras en la eficacia (tasa de respuesta global -TRG-, tiempo para la progresión -TPP-, sobrevida global -SG-, sobrevida libre de enfermedad -SLE-) del tratamiento con trastuzumab en pacientes


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



mayores son diferentes de las observadas en pacientes menores de 65 años por la enfermedad metastásica y el tratamiento adyuvante.

En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), de los 294 pacientes tratados con trastuzumab, 108 (37%) tenían 65 años o más, mientras que 13 (4,4%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o la efectividad.

ESTUDIOS CLÍNICOS


Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

La seguridad y eficacia de trastuzumab en mujeres que reciben quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 se evaluaron en un análisis integrado de dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos (Estudios 1 y 2) con un total de 4063 mujeres para el análisis de sobrevida global final especificado por el protocolo, un tercer ensayo clínico aleatorizado, abierto (Estudio 3) con un total de 3386 mujeres para el análisis definitivo de sobrevida libre de enfermedad luego de un año de tratamiento con trastuzumab en comparación con la observación, y un cuarto ensayo clínico aleatorizado, abierto, con un total de 3222 pacientes (Estudio 4).

Estudios 1 y 2:

En los Estudios 1 y 2, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por inmunohistoquímica) o amplificación génica (por FISH). La prueba de HER2 fue verificada por un laboratorio central antes de la aleatorización (Estudio 2) o se requirió que se realizara en un laboratorio de referencia (Estudio 1). No fueron elegibles pacientes con un historial de enfermedad cardíaca activa basada en síntomas, hallazgos anormales electrocardiográficos, radiológicos o de fracción de eyección del ventrículo izquierdo o hipertensión no controlada (diastólica >100 mm Hg o sistólica >200 mm Hg).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de solo paclitaxel (AC → paclitaxel) o paclitaxel más trastuzumab (AC → paclitaxel + trastuzumab). En ambos ensayos, los pacientes recibieron cuatro ciclos de 21 días de 60 mg/m² de doxorrubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida. Se administró paclitaxel semanalmente (80 mg/m²) o cada 3 semanas (175 mg/m²) durante un total de 12 semanas en el Estudio 1; se administró paclitaxel solo según la pauta semanal en el Estudio 2. Se administró una dosis de 4 mg/kg de trastuzumab el día del inicio del tratamiento con paclitaxel y luego una dosis de 2 mg/kg semanalmente durante un total de 52 semanas. El tratamiento con trastuzumab se interrumpió permanentemente en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la FEVI persistente/recurrente (ver


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga W. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN). La radioterapia, en caso de haber sido administrada, se inició después de la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal. El criterio de valoración primario del análisis combinado de eficacia fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia, la aparición de cáncer de mama contralateral, otro segundo cáncer primario o la muerte. El criterio de valoración secundario fue la sobrevida global (SG).


Se incluyó un total de 3752 pacientes en el análisis conjunto de eficacia del criterio de valoración primario de la sobrevida libre de enfermedad, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab. El análisis planificado de la sobrevida global final resultante del análisis conjunto incluyó 4063 pacientes y se realizó cuando se habían producido 707 muertes, después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab. Los datos de ambos grupos en el Estudio 1 y de dos de los tres grupos de estudio en el Estudio 2 se combinaron para los análisis de eficacia. Los pacientes incluidos en el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad tenían un promedio de edad de 49 años (rango: 22 a 80 años, 6% >65 años), el 84% era de raza blanca, el 7% de raza negra, el 4% hispano y el 4% asiático/habitantes de las Islas del Pacífico. Las características de la enfermedad incluyeron 90% de histología ductal infiltrante, 38% de T1, 91% de afectación ganglionar, 27% de patología de grado intermedio y 66% de patología de grado alto, y 53% de tumores ER+ y/o PR+. Se informaron características demográficas y basales similares para la población evaluable en relación a la eficacia, después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab.

Estudio 3:

En el Estudio 3, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por inmunohistoquímica) o amplificación génica (por FISH) según se determinara en un laboratorio central. Los pacientes con enfermedad ganglionar negativa debían tener un tumor primario $\geq T1c$. No fueron elegibles pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI <55%, arritmias no controladas, angina que requiera tratamiento con medicamentos, enfermedad cardíaca valvular clínicamente significativa, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión no controlada en forma adecuada (sistólica >180 mm Hg o diastólica >100 mm Hg).

El Estudio 3 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab administrado cada tres semanas con la observación, en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




correspondía). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) luego de finalizar la cirugía definitiva y al menos cuatro ciclos de quimioterapia, para no recibir tratamiento adicional, o recibir un año de tratamiento con trastuzumab o dos años de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que se sometieron a una lumpectomía también completaron la radioterapia estándar. Los pacientes con enfermedad ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica según el criterio del investigador. Se administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg cada tres semanas. La medida principal de resultados fue la sobrevida libre de enfermedad, tal como fue definida en los Estudios 1 y 2.

Se realizó un análisis de eficacia provisional especificado en el protocolo que comparó el tratamiento de un año con trastuzumab con la observación, con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, y fue la base para los resultados definitivos de sobrevida libre de enfermedad de este estudio. Entre los 3386 pacientes aleatorizados en los grupos de observación (n = 1693) y de un año de tratamiento con trastuzumab (n = 1693), el promedio de edad fue de 49 años (rango: 21 a 80), el 83% era caucásico y el 13% era asiático. Características de la enfermedad: 94% carcinoma ductal infiltrante, 50% ER+ y/o PR+, 57% ganglios positivos, 32% ganglios negativos, y en 11% de los pacientes, el estado ganglionar no fue evaluable debido a la quimioterapia neoadyuvante previa. El 96% (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa presentaba características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el 49% (543) era ER- y PR-, y el 47% (512) era ER y/o PR+ y tenía al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño tumoral mayor a 2 cm, grado 2 a 3, o edad <35 años. Antes de la aleatorización, el 94% de los pacientes había recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Después de recolectar los resultados definitivos de la sobrevida libre de enfermedad que comparaban la observación con un año de tratamiento con trastuzumab, se realizó un análisis planificado en forma prospectiva que incluía la comparación de un año y dos años de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 8 años. Conforme a este análisis, la prolongación del tratamiento con trastuzumab a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre la terapia de un año [hazard ratio de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de dos años de tratamiento con trastuzumab frente a un año de tratamiento con trastuzumab = 0,99 (IC de 95%: 0,87, 1,13), valor de $p = 0,90$ y sobrevida global = 0,98 (0,83, 1,15); valor de $p = 0,78$].

Estudio 4:

En el Estudio 4, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran la amplificación del gen HER2 (solo FISH+) como se determinara en un laboratorio central. Se requirió que los


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.853.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




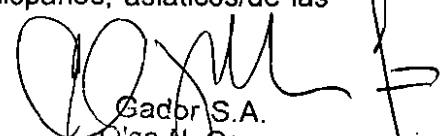
pacientes tuvieron enfermedad ganglionar positiva o enfermedad ganglionar negativa con al menos una de las siguientes características de alto riesgo: ER/PR negativo, tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años o grado histológico y/o nuclear de 2 o 3. No fueron elegibles pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, arritmias cardíacas de grado 3 o 4, angina que requiera tratamiento con medicamentos, cardiopatía valvular clínicamente significativa, hipertensión no controlada de forma adecuada (diastólica >100 mm Hg), cualquier T4 o N2 o N3 conocido o cáncer de mama M1.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC-T), doxorubicina y ciclofosfamida seguidos por docetaxel más trastuzumab (AC-TH) o docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). Tanto en los grupos de AC-T como de AC-TH, se administró 60 mg/m² de doxorubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas durante cuatro ciclos; se administró 100 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el grupo de TCH, se administró 75 mg/m² de docetaxel y carboplatino (a un AUC objetivo de 6 mg/ml/min, en infusión durante 30 a 60 minutos) cada 3 semanas durante seis ciclos. Se administró trastuzumab semanalmente (dosis inicial de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de 2 mg/kg) simultáneamente con T o TC, y luego cada 3 semanas (6 mg/kg) como monoterapia durante un total de 52 semanas. La radioterapia, en caso de haber sido administrada, se inició después de completar la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal. La sobrevida libre de enfermedad fue la principal medida de resultado.

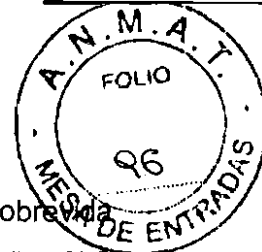
Entre los 3222 pacientes aleatorizados, el promedio de edad fue de 49 años (rango: 22 a 74 años; 6% ≥65 años). Las características de la enfermedad incluyeron 54% de ER y/o PR+ y 71% con ganglios positivos. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a cirugía primaria por cáncer de mama.

Los resultados para la sobrevida libre de enfermedad del análisis integrado de los Estudios 1 y 2, el Estudio 3, y el Estudio 4 y los resultados de sobrevida global del análisis integrado de los Estudios 1 y 2, y el Estudio 3, se presentan en la Tabla 5. Para los Estudios 1 y 2, la duración de la sobrevida libre de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC → TH se presenta en la Figura 1, y la duración de la sobrevida global después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo de AC → TH se presenta en la Figura 2. La duración de la supervivencia libre de enfermedad para el Estudio 4 se presenta en la Figura 3. En los cuatro estudios, en el momento del análisis definitivo de la sobrevida libre de enfermedad, hubo un número insuficiente de pacientes dentro de cada uno de los siguientes subgrupos para determinar si el efecto del tratamiento era diferente del efecto de la población general de pacientes: pacientes con bajo grado tumoral, pacientes dentro de subgrupos étnicos/raciales específicos (pacientes de raza negra, hispanos, asiáticos/de las


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9257

ORIGINAL




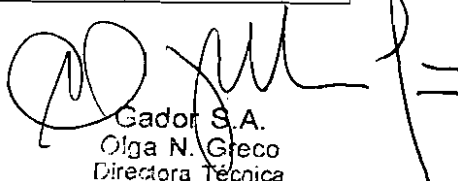
Islas del Pacífico) y pacientes >65 años. Para los Estudios 1 y 2, el hazard ratio de la supervivencia global fue de 0,64 (IC de 95%: 0,55, 0,74). En una mediana de seguimiento de 8,3 años [AC → TH], se estimó que la tasa de supervivencia era del 86,9% en el grupo de AC → TH y del 79,4% en el grupo de AC → T. Los resultados finales del análisis de supervivencia global de los Estudios 1 y 2 indican que el beneficio para esa medida de resultado según la edad, el estado de receptores hormonales, el número de ganglios linfáticos positivos, el tamaño y el grado del tumor y la cirugía/radioterapia fue consistente con el efecto del tratamiento en la población general. En pacientes ≤50 años (n = 2197), el hazard ratio de la supervivencia global fue de 0,65 (IC de 95%: 0,52, 0,81) y en pacientes >50 años (n = 1866), el hazard ratio de la supervivencia global fue de 0,63 (IC de 95 %: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (ER-positivo y/o PR positivo) (n = 2223), el hazard ratio para la supervivencia global fue de 0,63 (IC de 95%: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales negativos (ER-negativo y PR-negativo) (n = 1830), el hazard ratio para la supervivencia global fue de 0,64 (IC de 95%: 0,52, 0,80). En el subgrupo de pacientes con tamaño tumoral ≤2 cm (n = 1604), el hazard ratio para la supervivencia global fue 0,52 (IC de 95%: 0,39, 0,71). En el subgrupo de pacientes con tamaño tumoral >2 cm (n = 2448), el hazard ratio para la supervivencia global fue de 0,67 (IC de 95%: 0,56, 0,80).

Tabla 5

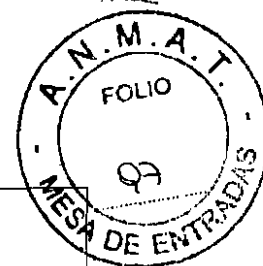
Resultados de eficacia del tratamiento adyuvante del cáncer de mama
(Estudios 1+2, estudio 3 y estudio 4)

	Acontecimientos de supervivencia libre de enfermedad	HR de la supervivencia libre de enfermedad (IC de 95%) Valor de p	Muertes (acontecimientos de supervivencia global)	HR de la supervivencia global Valor de p
<u>Estudios 1 + 2^a</u>				
AC → TH (n = 1872) ^b (n = 2031) ^c	133 ^b	0,48 ^{b,d} (0,39, 0,59) p < 0,0001 ^e	289 ^c	0,64 ^{c,d} (0,55, 0,74) p < 0,0001 ^e
AC → T (n = 1880) ^b (n = 2032) ^c	261 ^b		418 ^c	
<u>Estudio 3^f</u>				
Quimio → Trastuzumab (n = 1693)	127	0,54 (0,44, 0,67) p < 0,0001 ^g	31	0,75 p = NS ^h
Quimio → Observación (n = 1693)	219		40	
<u>Estudio 4ⁱ</u>				


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

ORIGINAL



TCH (n= 1075)	134	0,67 (0,54 a 0,84) p = 0,0006 ^{e,j}	56
AC → TH (n= 1074)	121	0,60 (0,48 a 0,76) p < 0,0001 ^{e,i}	49
AC → T (n= 1073)	180		80

IC = intervalo de confianza.

^a Regímenes de estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

^b Población evaluable en eficacia, para el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC → TH.

^c Población evaluable en eficacia, para el análisis final de la sobrevida global, después de 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → TH).

^d Hazard ratio estimado mediante la regresión de Cox estratificada por ensayo clínico, pauta prevista de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado del receptor hormonal.

^e Prueba estratificada log-rank.

^f En el análisis final de sobrevida libre de enfermedad con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.

^g Prueba log-rank.

^h NS = no significativo.

ⁱ Regímenes del Estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

^j Nivel alfa bilateral de 0,025 para cada comparación.

Figura 1

Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama
(Estudios 1 y 2)

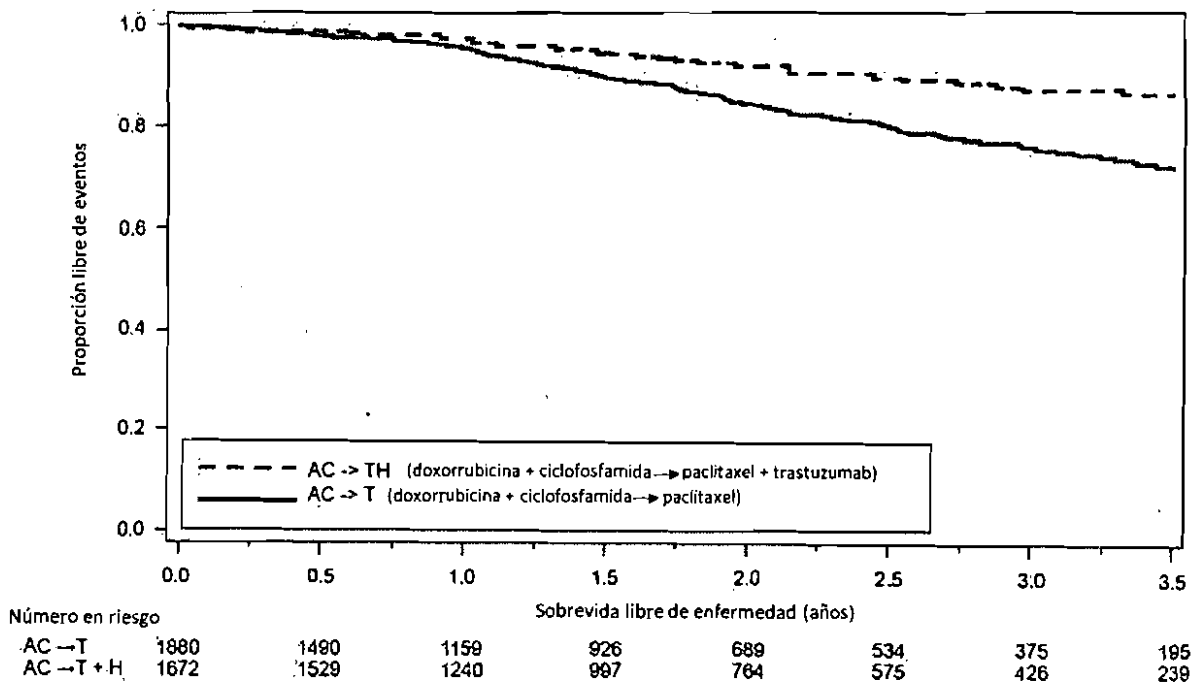


Figura 2

Sobrevida global en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Gustavo H. Ostuni
Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Olga N. Greco
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 8957

ORIGINAL

(Estudios 1 y 2)

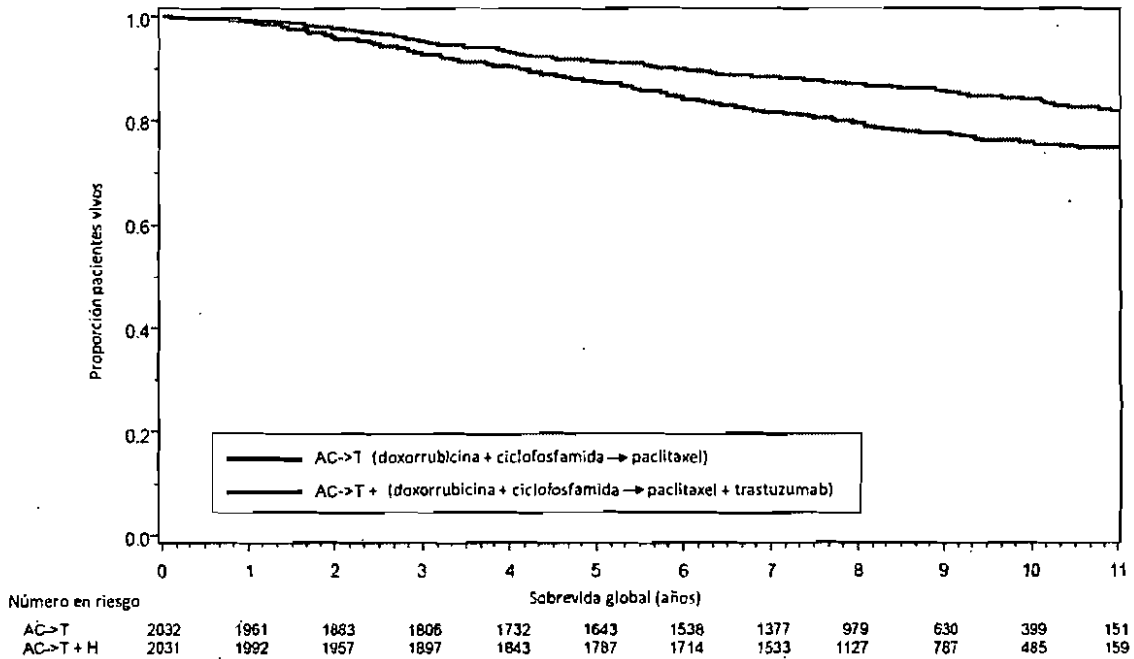
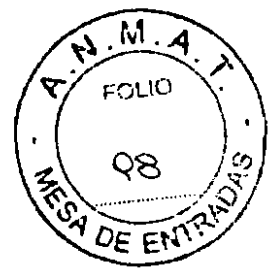
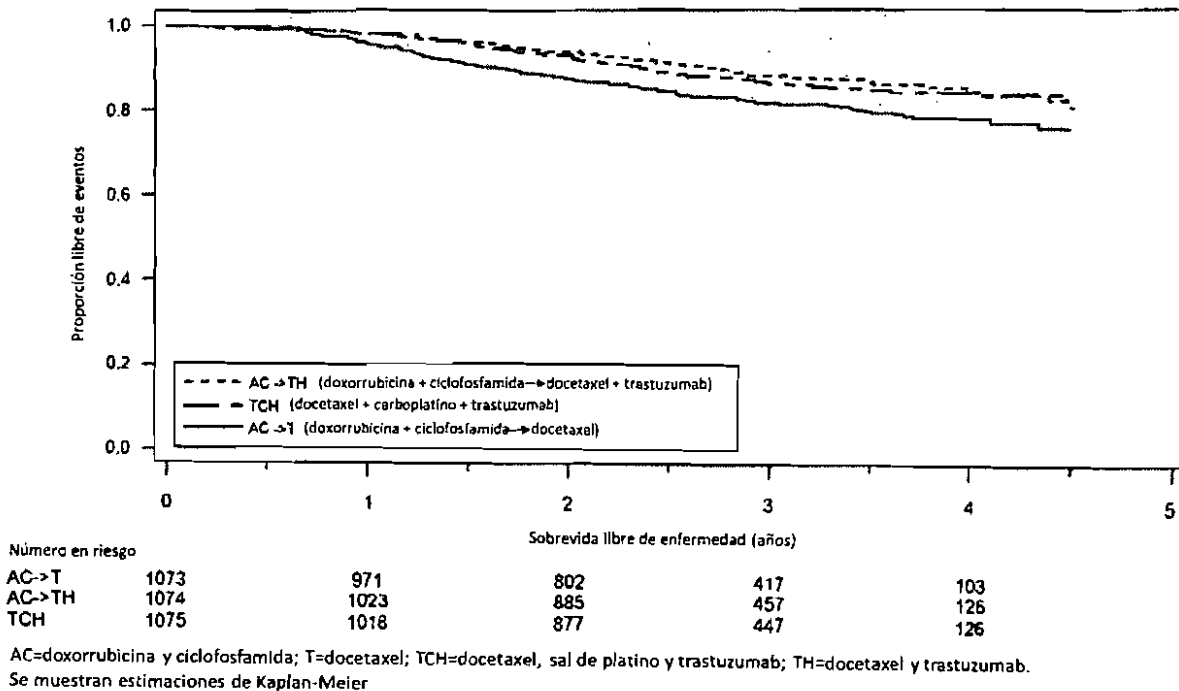


Figura 3

Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (Estudio 4)

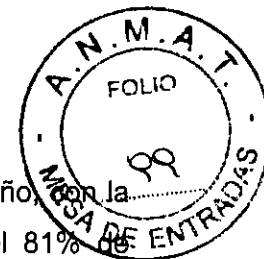


Se realizaron análisis exploratorios de sobrevida libre de enfermedad, como una función de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación de genes, para pacientes de los Estudios 2 y 3, donde se disponía de los datos de los ensayos del laboratorio central. Los resultados se

Gustavo H. Ostuni
Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Olga M. Greco
Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



muestran en la Tabla 6. El número de acontecimientos en el Estudio 2 fue pequeño, con la excepción del subgrupo IHQ (inmunohistoquímica) 3+/FISH+, que constituyó el 81% de aquellos con datos. No se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a la eficacia dentro de otros subgrupos debido al pequeño número de eventos. El número de acontecimientos en el Estudio 3 fue adecuado para demostrar efectos significativos en la sobrevida libre de enfermedad en los subgrupos de IHQ 3+/FISH desconocido y de FISH+/IHQ desconocida.

Tabla 6

Resultados del tratamiento en los Estudios 2 y 3 como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2

Resultado del ensayo de HER2 ^a	Estudio 2		Estudio 3 ^c	
	Número de pacientes	Hazard ratio de la sobrevida libre de enfermedad (IC de 95%)	Número de pacientes	Hazard ratio de la sobrevida libre de enfermedad (IC de 95%)
IHQ 3+ FISH (+)	1170	0,42 (0,27, 0,64)	91	0,56 (0,13, 2,50)
FISH (-)	51	0,71 (0,04, 11,79)	8	---
FISH desconocido	51	0,69 (0,09, 5,14)	2258	0,53 (0,41, 0,69)
IHQ < 3+ / FISH (+)	174	1,01 (0,18, 5,65)	299 ^b	0,53 (0,20, 1,42)
IHQ desconocido / FISH (+)	---	---	724	0,59 (0,38, 0,93)


^a IHQ por HercepTest, FISH por PathVysion (relación HER2/CEP17 \geq 2,0) realizado en un laboratorio central.

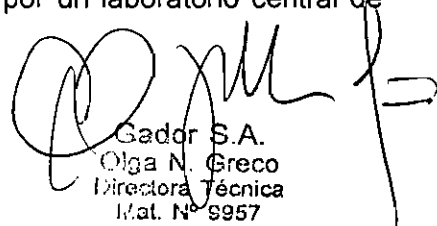
^b Todos los casos en esta categoría en el Estudio 3 fueron IHQ 2+.

^c Mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.

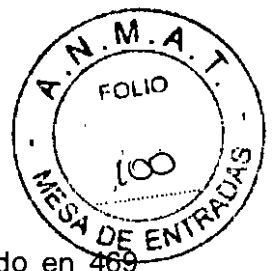
Cáncer de mama metastásico

Se estudiaron la seguridad y la eficacia de trastuzumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico en un ensayo clínico aleatorizado y controlado, en combinación con quimioterapia (Estudio 5, n = 469 pacientes), y en un ensayo clínico abierto en monoterapia (Estudio 6, n = 222 pacientes). Ambos ensayos analizaron pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresaban la proteína HER2. Los pacientes eran elegibles si tenían 2 o 3 niveles de sobreexpresión (en base a una escala de 0 a 3) mediante la evaluación inmunohistoquímica del tejido tumoral realizada por un laboratorio central de análisis.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL




Cáncer de mama metastásico no tratado previamente (Estudio 5):


El Estudio 5 fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en 469 mujeres con cáncer de mama metastásico que no habían sido tratadas previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las muestras tumorales se analizaron mediante inmunohistoquímica (*Clinical Trial Assay*, CTA) y se calificaron como 0, 1+, 2+ o 3+, siendo 3+ la positividad más fuerte. Solo fueron elegibles los pacientes con tumores positivos 2+ o 3+ (alrededor del 33% de los examinados). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir solo quimioterapia o en combinación con trastuzumab administrado por vía intravenosa en una dosis de inicio de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. Para aquellos que habían recibido terapia previa con antraciclina en el tratamiento adyuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los demás pacientes, la quimioterapia consistió en antraciclina más ciclofosfamida (AC: 60 mg/m² de doxorubicina o 75 mg/m² de epirubicina más 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 21 días durante seis ciclos). El 65% de los pacientes aleatorizados para recibir solo quimioterapia en este estudio recibió trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de un estudio de extensión independiente.

Conforme a la determinación de un comité de evaluación de respuesta independiente, los pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab y quimioterapia experimentaron un tiempo promedio significativamente más prolongado hasta la progresión de la enfermedad, una tasa de respuesta global más alta y una duración de la respuesta promedio más prolongada, en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir solo quimioterapia. Los pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab y quimioterapia también tuvieron una sobrevida promedio más prolongada (ver Tabla 7). Estos efectos del tratamiento se observaron tanto en pacientes que recibieron trastuzumab más paclitaxel como en aquellos que recibieron trastuzumab más AC; sin embargo, la magnitud de los efectos fue mayor en el subgrupo de paclitaxel.

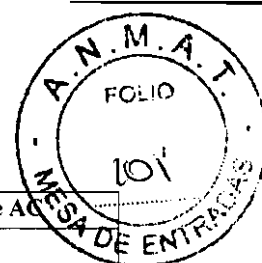
Tabla 7

Estudio 5: resultados de la eficacia en el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



	Resultados combinados		Subgrupo de paclitaxel		Subgrupo de AC	
	Trastuzumab + toda la quimioterapia (n = 235)	Toda la quimioterapia (n = 234)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	Trastuzumab + AC ^a (n = 143)	AC (n = 138)
Criterio de valoración primario						
Mediana de tiempo hasta la progresión TTP (meses) ^{b,c}	7,2	4,5	6,7	2,5	7,6	5,7
IC de 95%	7,8	4,5	5,10	2,4	7,9	5,7
Valor de p ^d	<0,0001		<0,0001		0,002	
Criterios de valoración secundarios						
Tasa de respuesta global ^b	45	29	38	15	50	38
IC de 95%	39,51	23,35	28,48	8,22	42,58	30,46
Valor de p ^e	<0,001		<0,001		0,10	
Mediana de duración de respuesta (meses) ^{b,c}	8,3	5,8	8,3	4,3	8,4	6,4
Cuartiles 25%, 75%	6,15	4,8	5,11	4,7	6,15	4,8
Mediana de supervivencia (meses) ^c	25,1	20,3	22,1	18,4	26,8	21,4
IC de 95%	22,30	17,24	17,29	13,24	23,33	18,27
Valor de p ^d	0,05		0,17		0,16	

^a AC = Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^b Evaluado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente.

^c Estimación de Kaplan-Meier.


^d Prueba log-rank.

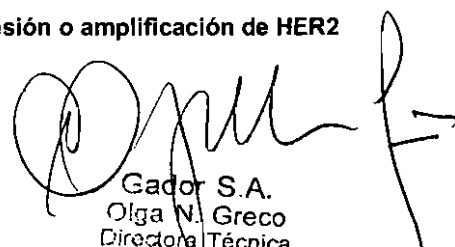
^e Prueba χ^2 .

Los datos del Estudio 5 sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento se limitaron en gran medida a los pacientes con el mayor nivel de sobreexpresión de la proteína HER2 (3+) (ver Tabla 8).

Tabla 8

Efectos del tratamiento en el Estudio 5 como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

Resultados del ensayo de HER2	Número de pacientes (N)	Riesgo relativo ^b para el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (IC de 95%)	Riesgo relativo ^b para mortalidad (IC de 95%)
CTA 2+ o 3+	469	0,49 (0,40, 0,61)	0,80 (0,64, 1,00)
FISH (+) ^a	325	0,44 (0,34, 0,57)	0,70 (0,53, 0,91)
FISH (-) ^a	126	0,62 (0,42, 0,94)	1,06 (0,70, 1,63)
CTA 2+	120	0,76 (0,50, 1,15)	1,26 (0,82, 1,94)
FISH (+)	32	0,54 (0,21, 1,35)	1,31 (0,53, 3,27)
FISH (-)	83	0,77 (0,48, 1,25)	1,11 (0,68, 1,82)
CTA 3+	349	0,42 (0,33, 0,54)	0,70 (0,51, 0,90)
FISH (+)	293	0,42 (0,32, 0,55)	0,67 (0,51, 0,89)
FISH (-)	43	0,43 (0,20, 0,94)	0,88 (0,39, 1,98)

^a Los resultados de las pruebas de FISH estaban disponibles para 451 de los 469 pacientes incluidos en el estudio.

^b El riesgo relativo representa el riesgo de progresión o muerte en el grupo de trastuzumab más quimioterapia con respecto al grupo de quimioterapia.


Cáncer de mama metastásico previamente tratado (Estudio 6):

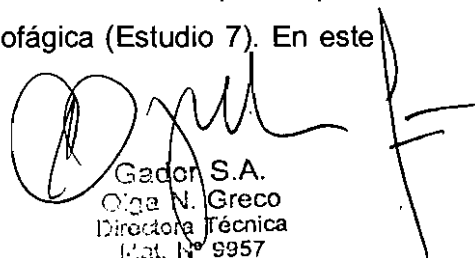
En un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de rama única (Estudio 6), se estudió trastuzumab como monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, que habían recaído después de uno o dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica. De los 222 pacientes inscriptos, el 66% había recibido quimioterapia adyuvante previa, el 68% había recibido dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica y el 25% había recibido tratamiento previo mieloablatoivo con rescate hematopoyético. Los pacientes fueron tratados con una dosis endovenosa de inicio de 4 mg/kg seguida de dosis endovenosas semanales de trastuzumab de 2 mg/kg.

La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial), según lo determinado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente, fue del 14%, con una tasa de respuesta completa del 2% y una tasa de respuesta parcial del 12%. Las respuestas completas se observaron solo en pacientes con enfermedad limitada a la piel y los ganglios linfáticos. La tasa de respuesta global en pacientes cuyos tumores fueron evaluados como CTA 3+ fue del 18%, mientras que en aquellos que fueron evaluados como CTA 2+, fue del 6%.

Cáncer gástrico metastásico

Se estudiaron la seguridad y la eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) en pacientes sin tratamiento previo para adenocarcinomas metastásicos gástrico o de la unión gastroesofágica (Estudio 7). En este


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
I.I. N.º 9957

ORIGINAL



ensayo abierto, multicéntrico, 594 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC + T) o solo quimioterapia (FC). La aleatorización se estratificó de acuerdo a la extensión de la enfermedad (metastásica frente a localmente avanzada), el sitio primario (gástrico frente a la unión gastroesofágica), la medición del tumor (sí o no), el estado funcional ECOG (0,1 frente a 2) y la fluoropirimidina (capecitabina frente a 5-fluorouracilo). Todos los pacientes tenían amplificación del gen HER2 (FISH+) o sobreexpresión de HER2 (IHC 3+). También se requirió que los pacientes tuvieran una función cardíaca adecuada (por ejemplo, FEVI >50%).


En el grupo conteniendo trastuzumab, se administró trastuzumab en infusión endovenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En ambos grupos del estudio se administró cisplatino en una dosis de 80 mg/m² el día 1 cada 3 semanas, durante 6 ciclos, en infusión intravenosa de 2 horas. En ambos grupos del estudio se administró capecitabina en dosis de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg/m²) por 14 días de cada ciclo de 21 días, durante 6 ciclos. Alternativamente, se administró 5-fluorouracilo en infusión intravenosa continua en una dosis de 800 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5, cada tres semanas, durante 6 ciclos.

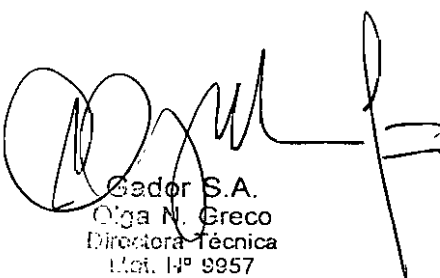
El promedio de edad de la población de estudio fue de 60 años (rango: 21-83); el 76% era varón; el 53% era asiático, el 38% caucásico, el 5% hispano, el 5% otros grupos raciales/étnicos; el 91% tenía estado funcional ECOG de 0 o 1; el 82% tenía cáncer gástrico primario y el 18% tenía adenocarcinoma gastroesofágico primario. De estos pacientes, el 23% se había sometido a una gastrectomía previa, el 7% había recibido terapia previa neoadyuvante y/o adyuvante, y el 2% había recibido radioterapia previa.

La principal medida de resultado del Estudio 7 fue la sobrevida global, analizada por la prueba *log-rank* no estratificada. El análisis final de la supervivencia global basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0,0193). Se realizó un análisis de sobrevida global actualizado un año después del análisis final. Los resultados de eficacia de los análisis finales y actualizados se resumen en la Tabla 9 y la Figura 4.

Tabla 9

Estudio 7: sobrevida global en la población con intención de tratar


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Cel. Nº 9957

ORIGINAL



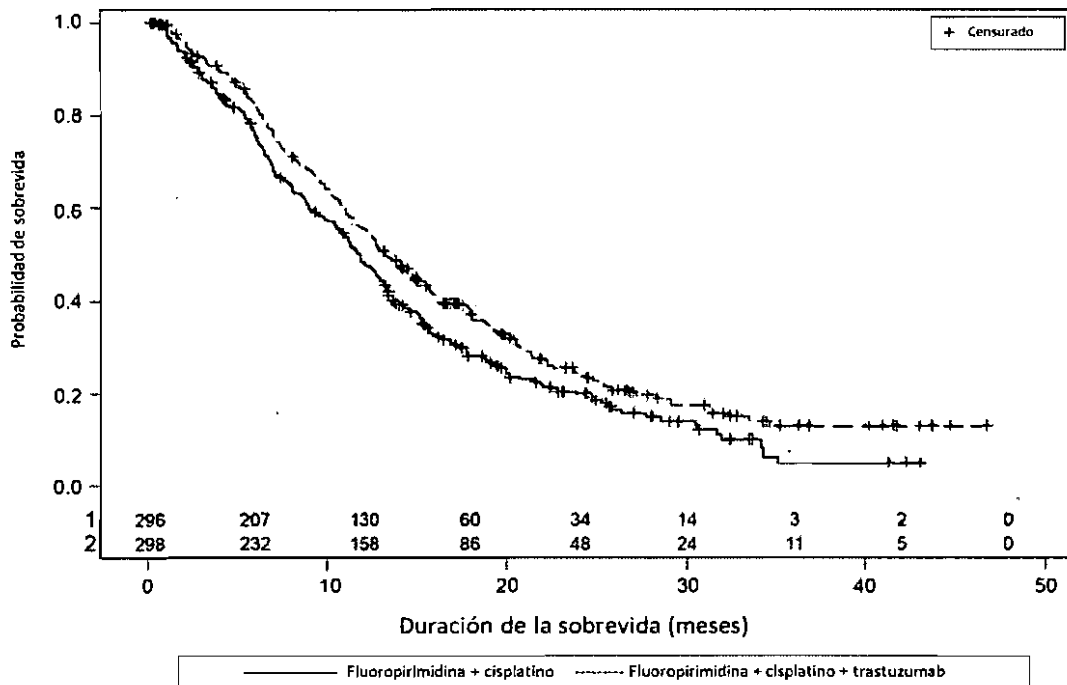
	Grupo FC N = 296		Grupo FC + T N = 298
<u>Sobrevida global definitiva (segundo intermedio)</u>			
Número de muertes (%)	184 (62,2%)		167 (56,0%)
Mediana	11,0		13,5
IC de 95% (meses)	(9,4, 12,5)		(11,7, 15,7)
Hazard Ratio		0,73	
IC de 95%		(0,60, 0,91)	
Valor de p*, bilateral		0,0038	
<u>Sobrevida global actualizada</u>			
Número de muertes (%)	227 (76,7%)		221 (74,2%)
Mediana	11,7		13,1
IC de 95% (meses)	(10,3, 13,0)		(11,9, 15,1)
Hazard Ratio		0,80	
IC de 95%		(0,67, 0,97)	

*En comparación con el nivel de significación nominal de 0,0193.

Figura 4

Sobrevida global actualizada en pacientes con cáncer gástrico metastásico (Estudio 7)

Estimación de sobrevida
con número de sujetos en riesgo



Gustavo H. Ostuni
Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Olga N. Greco
Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9257

ORIGINAL



En la Tabla 10, se resume un análisis exploratorio de la sobrevida global en pacientes en base a la amplificación del gen HER2 (FISH) y el ensayo de sobreexpresión de proteína (inmunohistoquímica-IHQ).

Tabla 10

Análisis exploratorios por estado de HER2 utilizando los resultados de sobrevida general actualizados

	FC (N = 296) ^a		FC + T (N = 298) ^b
FISH+ / IHQ subgrupo 0, 1+ (N = 133)			
Número de muertes (%) / n (%)	57/71 (80%)		56/62 (90%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	8,8		8,3
IC de 95% (meses)	(6,4, 11,7)		(6,2, 10,7)
Hazard Ratio (IC de 95%)		1,33 (0,92, 1,92)	
FISH+ / IHQ subgrupo 2+ (N = 160)			
Número de muertes (%) / n (%)	65/80 (81%)		64/80 (80%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	10,8		12,3
IC de 95% (meses)	(6,8, 12,8)		(9,5, 15,7)
Hazard Ratio (IC de 95%)		0,78 (0,55, 1,10)	
FISH+ o FISH- / IHQ subgrupo 3+^c (N = 294)			
Número de muertes (%) / n (%)	104/143 (73%)		96/151 (64%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	13,2		18,0
IC de 95% (meses)	(11,5, 15,2)		(15,5, 21,2)
Hazard Ratio (IC de 95%)		0,66 (0,50, 0,87)	

^a Dos pacientes en el grupo de FC que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido se excluyeron de los análisis exploratorios de subgrupos.


^b Cinco pacientes en el grupo que contenía trastuzumab, que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido, se excluyeron de los análisis exploratorios de subgrupos.

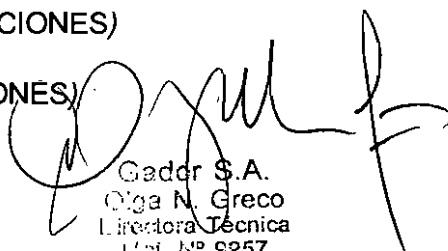
^c Incluye 6 pacientes en el grupo de quimioterapia, 10 pacientes en el grupo de trastuzumab con FISH-, IHQ3+ y 8 pacientes en el grupo de quimioterapia, 8 pacientes en el grupo de trastuzumab con estado desconocido de FISH, IHQ 3+.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se abordan con mayor detalle en otras secciones de este prospecto:

- Miocardiopatía (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Reacciones a la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Toxicidad embriofetal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga M. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



- Toxicidad pulmonar (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que son tratados con trastuzumab en adyuvancia en cáncer de mama y cáncer de mama metastásico son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o suspensión del tratamiento con trastuzumab incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, disminución significativa de la función cardíaca ventricular izquierda, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar (ver POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN).

En el marco del cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) que se incrementaron ($\geq 5\%$ de diferencia) en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con trastuzumab, en ausencia de progresión de la enfermedad, fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, la tasa de las reacciones adversas observadas en los estudios de un medicamento no se puede comparar directamente con la tasa de los ensayos de otro medicamento, y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.


Estudios en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama

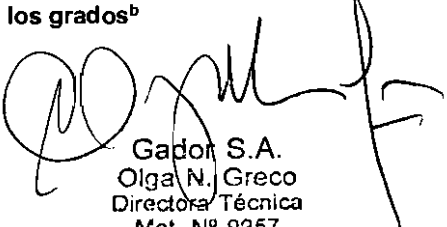
Los siguientes datos reflejan la exposición a un año de terapia con trastuzumab en tres estudios aleatorizados y abiertos, los Estudios 1, 2 y 3, con ($n = 3678$) o sin ($n = 3363$) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

En la Tabla a continuación se muestran los datos del Estudio 3 que reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; la mediana de tratamiento fue de 51 semanas y la mediana del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los grupos de un año de tratamiento con trastuzumab del Estudio 3 con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en la rama de trastuzumab, el promedio de edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes era caucásico y el 13% era asiático.

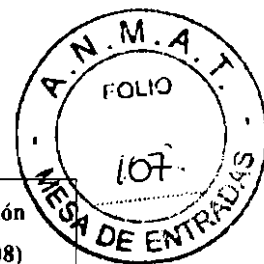
Tabla 11

Reacciones adversas para el Estudio 3^a, todos los grados^b



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

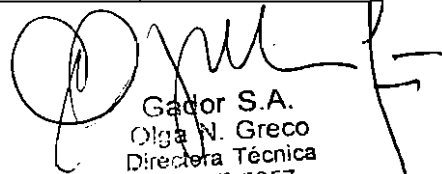

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

ORIGINAL

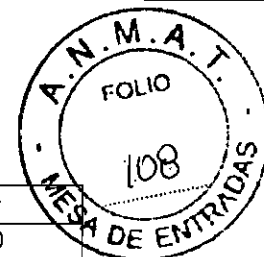


Reacción adversa	Un año de tratamiento con Trastuzumab (n = 1678)	Observación (n = 1708)
<u>Trastornos cardiovasculares</u>		
Hipertensión	64 (4%)	35 (2%)
Mareos	60 (4%)	29 (2%)
Disminución de la fracción de eyección	58 (3,5%)	11 (0,6%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0,7%)
Arritmias cardíacas ^c	40 (3%)	17 (1%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0,3%)
Insuficiencia cardíaca	9 (0,5%)	4 (0,2%)
Trastornos cardíacos	5 (0,3%)	0 (0%)
Disfunción ventricular	4 (0,2%)	0 (0%)
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u>		
Tos	81 (5%)	34 (2%)
Gripe	70 (4%)	9 (0,5%)
Disnea	57 (3%)	26 (2%)
Infección de las vías respiratorias superiores	46 (3%)	20 (1%)
Rinitis	36 (2%)	6 (0,4%)
Dolor faringolaríngeo	32 (2%)	8 (0,5%)
Sinusitis	26 (2%)	5 (0,3%)
Epistaxis	25 (2%)	1 (0,06%)
Hipertensión pulmonar	4 (0,2%)	0 (0%)
Neumonitis intersticial	4 (0,2%)	0 (0%)
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)
Náuseas	108 (6%)	19 (1%)
Vómitos	58 (3,5%)	10 (0,6%)
Constipación	33 (2%)	17 (1%)
Dispepsia	30 (2%)	9 (0,5%)
Dolor abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)
Dolor óseo	49 (3%)	26 (2%)
Espasmos musculares	46 (3%)	3 (0,2%)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
Cefaleas	162 (10%)	49 (3%)
Parestesia	29 (2%)	11 (0,6%)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
Erupción	70 (4%)	10 (0,6%)
Alteración de las uñas	43 (2%)	0 (0%)
Prurito	40 (2%)	10 (0,6%)
<u>Trastornos generales</u>		
Fiebre	100 (6%)	6 (0,4%)
Edema periférico	79 (5%)	37 (2%)
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9257

ORIGINAL



Astenia	75 (4,5%)	30 (2%)
Síntomas gripales	40 (2%)	3 (0,2%)
Muerte súbita	1 (0,06%)	0 (0%)
<u>Infecciones</u>		
Nasofaringitis	135 (8%)	
Infección del tracto urinario	39 (3%)	
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>		
Hipersensibilidad	10 (0,6%)	1 (0,06%)
Tiroiditis autoinmune	4 (0,3%)	0 (0%)

^a Mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.

^b La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos grupos para cada término de la lista.


^c Término de agrupación de nivel superior.

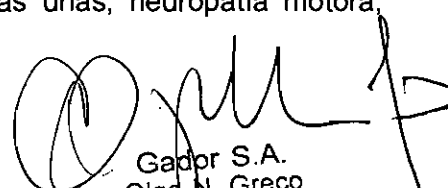
En el Estudio 3, también se realizó una comparación del esquema terapéutico con trastuzumab cada tres semanas durante dos años de tratamiento en comparación con un año de tratamiento. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de 2 años de tratamiento con trastuzumab (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o superior en el grupo de 2 años de tratamiento con trastuzumab (20,4%) en comparación con el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab (16,3%).

Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; la mediana de duración del tratamiento fue de 51 semanas. El promedio de edad fue de 49 años (rango: 24 a 80); el 84% de los pacientes era de raza blanca, el 7% de raza negra, el 4% hispano y el 3% asiático.

En el Estudio 1, solo se reportaron acontecimientos adversos de grado 3 a 5, acontecimientos de grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de grado 2 a 5 durante y por hasta 3 meses después del esquema terapéutico especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia al menos un 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia: fatiga (29,5% frente a 22,4%), infección (24,0% frente a 12,8%), sofocos (17,1% frente a 15,0%), anemia (12,3% frente a 6,7%), disnea (11,8% frente a 4,6%), erupción/descamación (10,9% frente a 7,6%), leucopenia (10,5% frente a 8,4%), neutropenia (6,4% frente a 4,3%), cefalea (6,2% frente a 3,8%), dolor (5,5% frente a 3,0%), edema (4,7% frente a 2,7%) e insomnio (4,3% frente a 1,5%). La mayoría de estos acontecimientos fue de grado 2 de severidad.

En el Estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas que el investigador atribuye al tratamiento: toxicidades hematológicas NCI-CTC de grado 4 y 5, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia, artralgias, alteraciones de las uñas, neuropatía motora,


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



neuropatía sensorial) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que se produjeron durante la quimioterapia y/o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia: artralgia (12,2% frente a 9,1%), alteraciones de las uñas (11,5% frente a 6,8%), disnea (2,4% frente a 0,2%) y diarrea (2,2% frente a 0%). La mayoría de estos acontecimientos fue de grado 2 de severidad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante en 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. La mediana global de duración del tratamiento fue de 54 semanas en ambos grupos AC-TH y TCH. La mediana de infusiones fue de 26 en el grupo de AC-TH y de 30 en el grupo de TCH, incluidas las infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada tres semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, el promedio de edad fue de 49 años (rango de 22 a 74 años). En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al informado en los Estudios 1, 2 y 3, con excepción de una baja incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo de TCH.


Estudios en cáncer de mama metastásico


Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en el Estudio 5, un estudio aleatorizado, abierto, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico, y en un estudio de un solo grupo (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos de la Tabla 12 se basan en los Estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El 89% era de raza blanca, el 5% de raza negra, el 1% asiático y el 5% pertenecía a otros grupos raciales/étnicos. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguido de 2 mg/kg en forma semanal. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente.

Entre los 352 pacientes tratados en estudios en monoterapia (213 pacientes del Estudio 6), el promedio de edad fue de 50 años (rango: 28 a 86 años), el 86% era de raza blanca, el 3% era de raza negra, el 3% era asiático y el 8% pertenecía a otros grupos raciales/étnicos. La mayoría de los pacientes recibió una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguido de una dosis semanal de 2 mg/kg. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 12


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

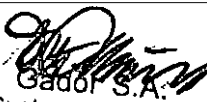

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

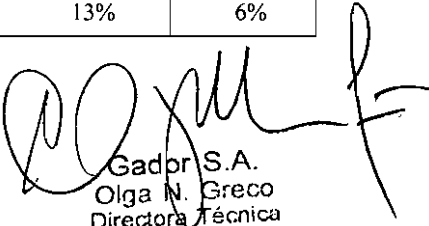
ORIGINAL

Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de los pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (Estudios 5 y 6)

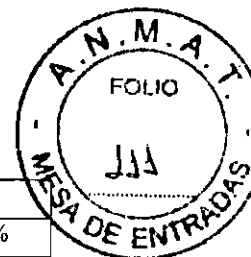


	Monoterapia ^a n = 352	Trastuzumab + Paclitaxel n = 91	Solo paclitaxel n = 95	Trastuzumab + AC ^b n = 143	Solo AC ^b n = 135
<u>Trastornos generales</u>					
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%
Escalofríos	32%	41%	4%	35%	11%
Cefalea	26%	36%	28%	44%	31%
Dolor abdominal	22%	34%	22%	23%	18%
Dolor de espalda	22%	34%	30%	27%	15%
Infección	20%	47%	27%	47%	31%
Síndrome gripal	10%	12%	5%	12%	6%
Lesión accidental	6%	13%	3%	9%	4%
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%
<u>Trastornos cardiovasculares</u>					
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%
Insuficiencia cardíaca congestiva	7%	11%	1%	28%	7%
<u>Trastornos digestivos</u>					
Náuseas	33%	51%	9%	76%	77%
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%
Vómitos	23%	37%	28%	53%	49%
Náuseas y vómitos	8%	14%	11%	18%	9%
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%
<u>Trastornos hemolinfáticos</u>					
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%
<u>Trastornos metabólicos</u>					
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%
Edema	8%	10%	8%	11%	5%
<u>Trastornos musculoesqueléticos</u>					
Dolor óseo	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%
<u>Trastornos nerviosos</u>					
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Mareos	13%	22%	24%	24%	18%
Parestesia	9%	48%	39%	17%	11%
Depresión	6%	12%	13%	20%	12%
Neuritis periférica	2%	23%	16%	2%	2%
Neuropatía	1%	13%	5%	4%	4%
<u>Trastornos respiratorios</u>					
Aumento de tos	26%	41%	22%	43%	29%
Disnea	22%	27%	26%	42%	25%
Rinitis	14%	22%	5%	22%	16%
Faringitis	12%	22%	14%	30%	18%
Sinusitis	9%	21%	7%	13%	6%


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

ORIGINAL



<u>Trastornos dermatológicos</u>					
Erupción	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes simple	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	< 1%
<u>Trastornos urogenitales</u>					
Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%

^a Los datos de monoterapia con Trastuzumab provienen de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del Estudio 6.

^b Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida.


Estudios en cáncer gástrico metastásico

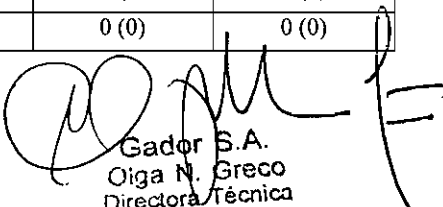
Los siguientes datos se basan en la exposición de 294 pacientes a trastuzumab en combinación con una fluoropirimidina (capecitabina o 5-FU) y cisplatino (Estudio 7). En el grupo de trastuzumab más quimioterapia, se administró una dosis inicial de 8 mg/kg de trastuzumab el día 1 (antes de la quimioterapia) seguido de 6 mg/kg cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad. El cisplatino se administró a una dosis de 80 mg/m² el día 1 y la fluoropirimidina se administró tanto como capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día, en los días 1 a 14, u 800 mg/m²/día de 5-fluorouracilo como infusión intravenosa continua los días 1 a 5. La quimioterapia se administró durante seis ciclos de 21 días. La mediana de duración del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas; la mediana del número de infusiones administradas de trastuzumab fue de 8.

Tabla 13

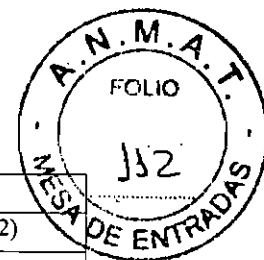
Estudio 7: incidencia por paciente de las reacciones adversas de todos los grados (incidencia ≥5% entre grupos) o grado 3/4 (incidencia >1% entre grupos), y con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab

Sistema corporal/acontecimiento adverso	Trastuzumab + FC (N = 294) N (%)		FC (N = 290) N (%)	
	<u>Todos los grados</u>	<u>Grados 3/4</u>	<u>Todos los grados</u>	<u>Grados 3/4</u>
<u>Investigaciones</u>				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipocalcemia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>				
Neutropenia febril	—	15 (5)	—	8 (3)
<u>Trastornos gastrointestinales</u>				
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (<1)
<u>Trastornos generales</u>				
Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Inflamación de la mucosa	37 (13)	6 (2)	18 (6)	2 (1)
Escalofríos	23 (8)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

ORIGINAL



Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Pérdida de peso	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)
Infecciones e infestaciones				
Infecciones del tracto respiratorio superior	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
Trastornos renales y urinarios				
Fallo e insuficiencia renal	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)


Las siguientes subsecciones brindan detalles adicionales con respecto a las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de adyuvancia en cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.


Miocardopatía

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se realizó en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el Estudio 3, la mediana de seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab); y en los Estudios 1 y 2, 7,9 años en el grupo de AC-T y 8,3 años en el grupo de AC-TH. En los Estudios 1 y 2, el 6% de todos los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a AC no pudo iniciar el tratamiento con trastuzumab después de finalizar la quimioterapia con AC, debido a disfunción cardíaca (FEVI < límite inferior normal o una disminución ≥ 16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final del tratamiento con AC). Luego de iniciada la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica de nueva aparición y limitante de dosis, fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron solo paclitaxel en los Estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia de un año con trastuzumab en comparación con la observación del Estudio 3 (ver Tabla 14, Figuras 5 y 6). La incidencia por paciente de la disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado con una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con un 64,5% de pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática en el grupo de AC-TH vueltos asintomáticos en el último seguimiento, y un 90,3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 14^a

Incidencia por paciente de disfunción miocárdica de nueva aparición (por FEVI) en Estudios 1, 2, 3 y 4


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 5557

ORIGINAL



	FEVI <50% y disminución absoluta desde el estado basal			Disminución absoluta de FEVI	
	FEVI <50%	Disminución ≥10%	Disminución ≥16%	<20% y ≥10%	≥20%
Estudios 1 y 2^{b,c}					
AC → TH (n = 1856)	23,1% (428)	18,5% (344)	11,2% (208)	37,9% (703)	8,9% (166)
AC → T (n = 1170)	11,7% (137)	7,0% (82)	3,0% (35)	22,1% (259)	3,4% (40)
Estudio 3^d					
Trastuzumab (n = 1678)	8,6% (144)	7,0% (118)	3,8% (64)	22,4% (376)	3,5% (59)
Observación (n = 1708)	2,7% (46)	2,0% (35)	1,2% (20)	11,9% (204)	1,2% (21)
Estudio 4^e					
TCH (n = 1056)	8,5% (90)	5,9% (62)	3,3% (35)	34,5% (364)	6,3% (67)
AC → TH (n = 1068)	17% (182)	13,3% (142)	9,8% (105)	44,3% (473)	13,2% (141)
AC → T (n = 1050)	9,5% (100)	6,6% (69)	3,3% (35)	34% (357)	5,5% (58)

^a Para los Estudios 1, 2 y 3, los acontecimientos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los acontecimientos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.

^b Regímenes de los Estudios 1 y 2: doxorubicina y ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).


^c La mediana de seguimiento de los Estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

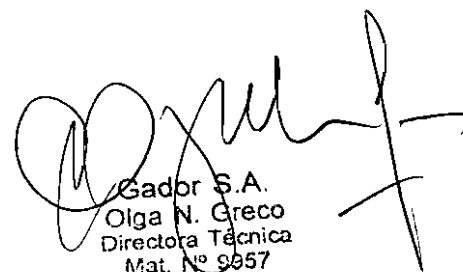
^d La mediana de seguimiento fue de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.

^e Regímenes del Estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

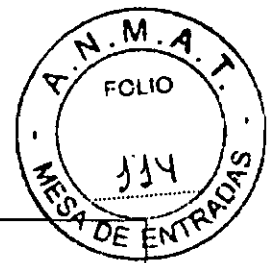
Figura 5

Estudios 1 y 2: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales respecto del inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo

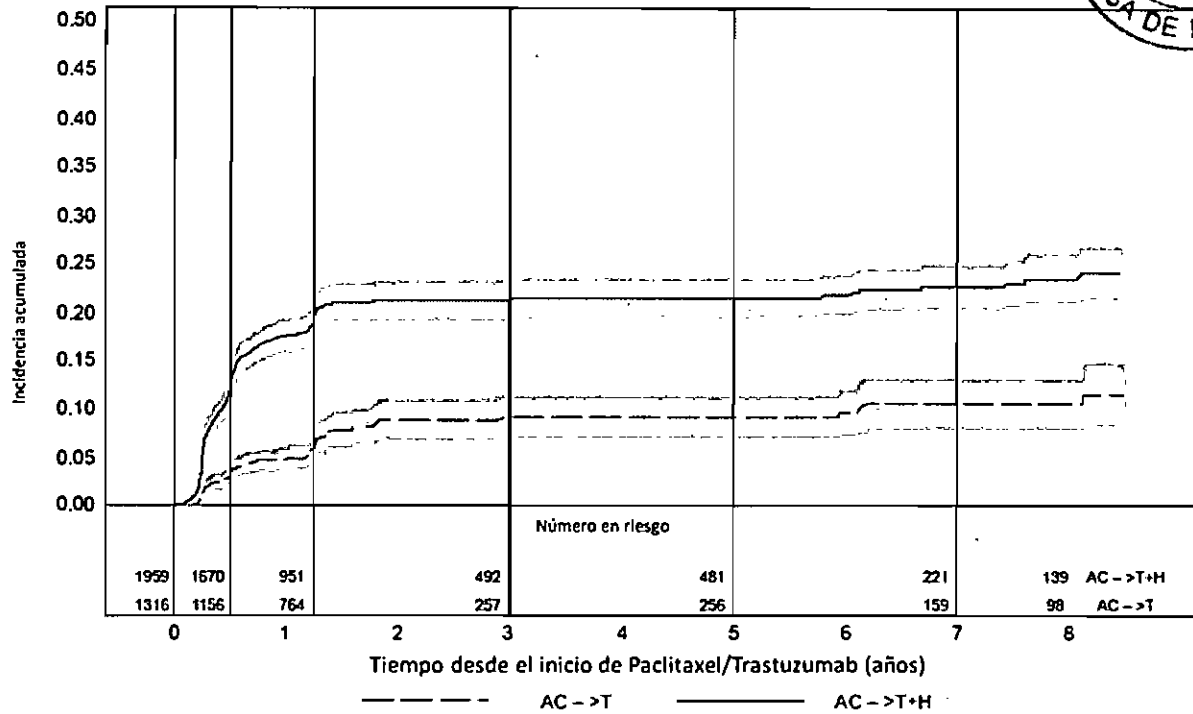

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



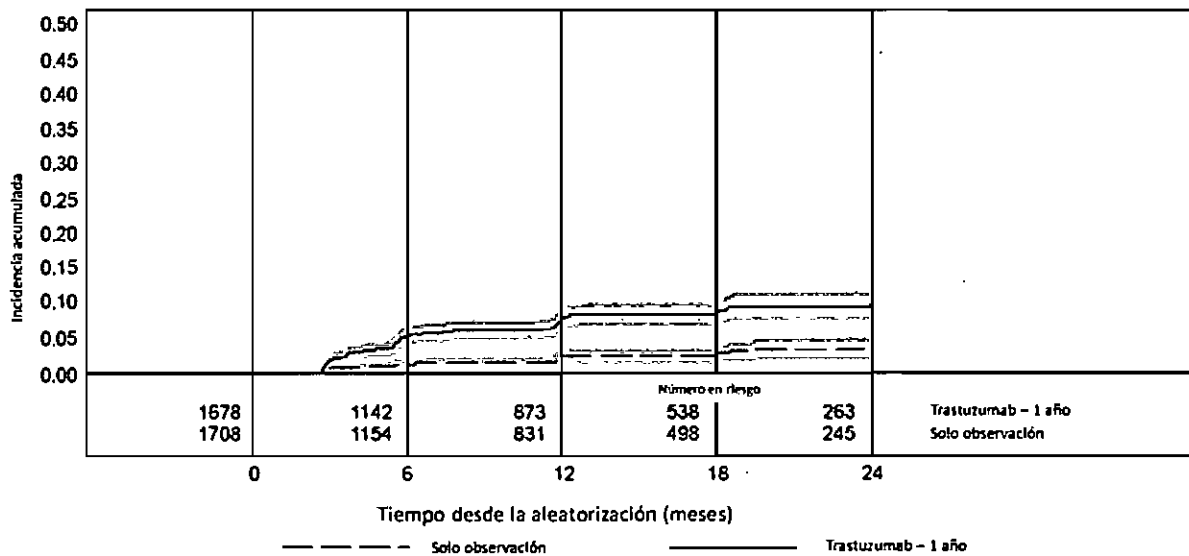
competitivo



Tiempo 0 es el de inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + terapia con paclitaxel.

Figura 6

Estudio 3: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales desde el inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

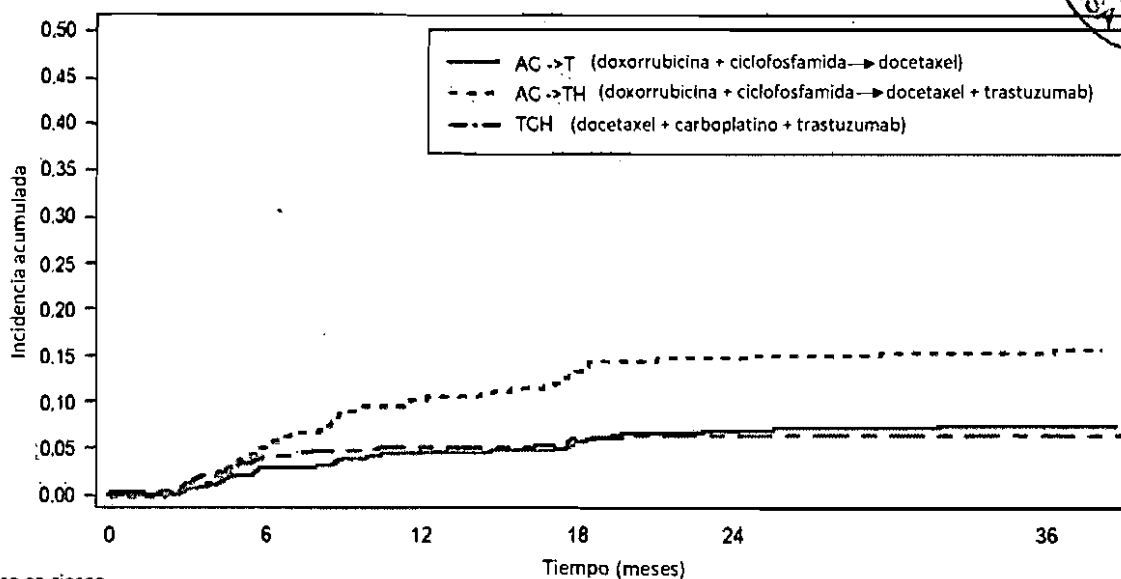
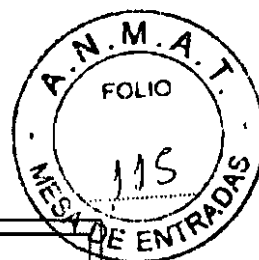
Figura 7

Estudio 4: incidencia acumulada de tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales desde el inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo competitivo

Gustavo H. Ostuni
 Gador S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713

Olga N. Greco
 Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9357

ORIGINAL



Número en riesgo		Tiempo (meses)				
AC->T	1050	947	836	523	359	259
AC->TH	1068	975	839	474	315	248
TCH	1056	975	877	535	350	271

El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva derivada del tratamiento entre los pacientes que participaron en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad, con el sistema de clasificación de *New York Heart Association* (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca) (ver Tabla 4). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas.

En el Estudio 7, el 5,0% de los pacientes del grupo con trastuzumab más quimioterapia en comparación con el 1,1% de los pacientes en el grupo que solo recibió quimioterapia tenía un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta de $\geq 10\%$ en la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento.

Reacciones a la infusión

Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas notificados más frecuentemente fueron escalofríos y fiebre, en aproximadamente el 40% de los pacientes en los ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin disminución en la velocidad de infusión de trastuzumab); se requirió la suspensión permanente de trastuzumab por reacciones a la infusión en $< 1\%$ de los pacientes. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, cefalea, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción y astenia. Las reacciones a la infusión se produjeron en 21% y 35% de los pacientes, y fueron graves

Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9257

ORIGINAL



en 1,4% y 9% de los pacientes durante la segunda infusión o infusión posterior de trastuzumab administrado como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. Durante el periodo posterior a la comercialización, se han informado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxia y angioedema.

Anemia


En ensayos clínicos controlados aleatorizados, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5]), de anemia seleccionada NCI-CTC de grado 2 a 5 (12,3% frente a 6,7% [Estudio 1]), y de anemia que requirió transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. Después de la administración de trastuzumab como monoterapia (Estudio 6), la incidencia de anemia NCI-CTC grado 3 fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo de trastuzumab en comparación con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y de la anemia NCI-CTC grado 3/4 fue del 12,2% en comparación con el 10,3 %.

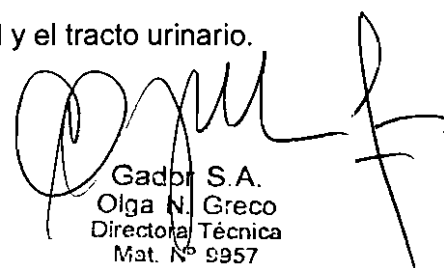
Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorizados en tratamiento adyuvante, la incidencia de neutropenia seleccionada NCI-CTC de grado 4 a 5 (1,7% frente a 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% frente a 4,3% [Estudio 1]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia NCI-CTC grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentó en pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con el tratamiento de solo quimioterapia. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo de trastuzumab comparado con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia de neutropenia NCI-CTC grado 3/4 fue del 36,8%, en comparación con el 28,9%; y de neutropenia febril, del 5,1% comparado con el 2,8%.

Infección

Las incidencias generales de infección (46% frente a 30% [Estudio 5]), de infección/neutropenia febril seleccionadas NCI-CTC de grado 2 a 5 (24,3% frente a 13,4% [Estudio 1]) y de infección/neutropenia febril seleccionadas de grado 3 a 5 (2,9% frente a 1,4% [Estudio 2]) fueron más altas en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. El sitio más común de infecciones en el tratamiento adyuvante fue el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



En el Estudio 4, la incidencia global de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH [44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)]. Las incidencias de infección NCI-CTC de grado 3 a 4 fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres grupos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia informada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora que en aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Toxicidad pulmonar

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar seleccionada NCI-CTC de grado 2 a 5 (14,3% frente a 5,4% [Estudio 1]) y de toxicidad pulmonar seleccionada NCI-CTC de grado 3 a 5 y casos de notificación espontánea de disnea de grado 2 (3,4% frente a 0,9% [Estudio 2]) fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC de grado 2 a 5: 11,8% frente a 4,6% [Estudio 1]; NCI-CTC de grado 2 a 5: 2,4% frente a 0,2% [Estudio 2]).

Se produjeron casos de neumonitis/infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de aquellos pacientes que recibieron solo quimioterapia. Se produjeron insuficiencias respiratorias fatales en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, una como componente de una falla orgánica multisistémica, en comparación con 1 paciente que recibió solo quimioterapia.

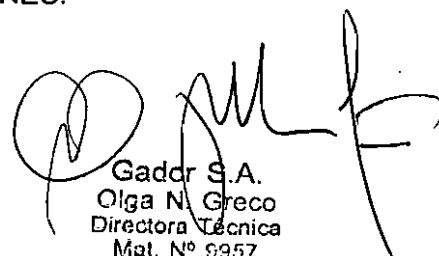
En el Estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el grupo de tratamiento de un año con trastuzumab, y ningún caso en el grupo de observación con una mediana de seguimiento de 12,6 meses.

Cáncer de mama metastásico

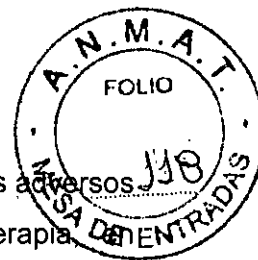
Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Se informaron acontecimientos adversos pulmonares en el período posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los acontecimientos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Trombosis/embolia


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de acontecimientos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia en tres estudios (2,6% frente a 1,5% [Estudio 1], 2,5% y 3,7% frente a 2,2% [Estudio 4] y 2,1% frente a 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de diarrea NCI-CTC de grado 2 a 5 (6,7% frente a 5,4% [Estudio 1]) y de diarrea NCI-CTC de grado 3 a 5 (2,2% frente a 0% [Estudio 2]) y de diarrea de grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3; un año de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 12,6 meses]) fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de ACTH, 5,5% de TCH frente a 3,0% de AC-T] así como la de grado 1 a 4 [51% de AC-TH, 63% de TCH frente a 43% de AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

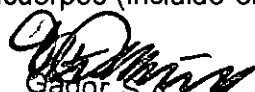
Toxicidad renal

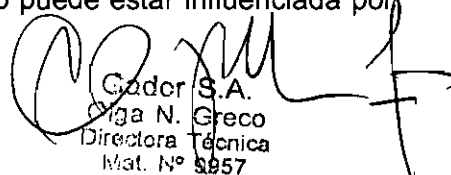
En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo de trastuzumab, en comparación con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (grado 3/4) fue del 2,7% en el grupo de trastuzumab, en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia/falla renal fue del 2% en el grupo de trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el período posterior a la comercialización, se han notificado raramente casos de síndrome nefrótico con evidencia anatomopatológica de glomerulonefropatía. El tiempo de aparición varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se desarrolle inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 5857

ORIGINAL



varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser errónea. Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó en una paciente el anticuerpo humano antihumano (AHAH) para trastuzumab, por medio de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Esta paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de AHAH no se recolectaron en estudios de tratamiento adyuvante en cáncer de mama.

Período posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de trastuzumab. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Reacción a la infusión (*ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*)
- Oligohidramnios o secuencia de oligohidramnios, incluyendo hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (*ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*)
- Glomerulopatía (*ver REACCIONES ADVERSAS*)
- Trombocitopenia inmune


Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

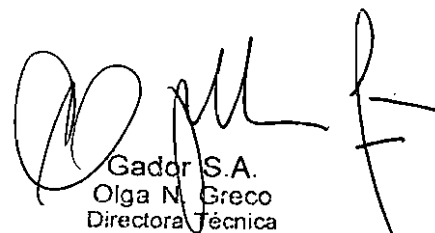
Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273(CARE).

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe experiencia de sobredosificación en ensayos clínicos en humanos. Las dosis únicas superiores a 8 mg/kg no se han probado. Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

ORIGINAL



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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

PRESENTACIÓN

OGIVRI® (trastuzumab-dkst) contiene un vial de dosis múltiples de 420 mg/vial como polvo estéril liofilizado y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

El producto en su envase original en heladera entre 2°-8°C. NO CONGELAR

Una vez reconstituido conservar en heladera entre 2°C-8° C, no más de 28 días. NO CONGELAR

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

“Este medicamento se encuentra dentro del plan de farmacovigilancia activa y posee un plan de gestión de riesgos”.

“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”


Elaborado por Mylan Pharmaceuticals Private Limited - India

Gador S.A. Darwin 429- C1414CUI- C.A.B.A. Tel: 4858-9000

Directora Técnica: Olga N. Greco – Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°

Fecha de última revisión: __/__/__


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto OGIVRI

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 44 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:01:52 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.27 10:01:53 -03'00'



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

59089

CERTIFICADO N°

Expediente N° 1-47-1110-489-18-4

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

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GADOR S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: OGIVRI

Nombre Genérico (IFA/s): TRASTUZUMAB

Concentración: 420 mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Principio activo/ Nombre común	Contenido	Unidad de medida
TRASTUZUMAB	420	mg
Excipientes	Contenido por unidad de forma farmacéutica	Unidad de medida
L-Histidina	6,3	mg
Clorhidrato de L-Histidina monohidrato	9,9	mg
Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350	98,6	mg
D-Sorbitol	337,9	mg
Acido Clorhídrico	c.s.	pH 6
Hidróxido de sodio	c.s.	pH 6

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

Biológico

Envase Primario: Vial de vidrio USP tipo 1, cerrados con tapones de goma clorobutilo gris de 20 ml con recubrimiento y sellados con precinto de aluminio tipo flip off.

Presentaciones: Estuche conteniendo un vial de dosis múltiple de OGIVRI y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1 % de alcohol bencílico como conservante.

Período de vida útil: 48 (CUARENTA Y OCHO) MESES

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé

Forma de conservación: Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía/s de administración: intravenosa

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o ganglios negativos (ER/PR negativo o con alguna característica de alto riesgo)

- como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel,
- como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino,
- como monoterapia después de la terapia multimodal basada en antraciclinas.

Tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea
- como monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica

Tratamiento del cáncer gástrico metastásico, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, en pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico o de la unión gastroesofágica, con sobreexpresión de HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

H

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Belgrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km. 10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé



DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- BIOCON LTD, Plot N° 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra, Bangalore, Jigani Link Road, India. Fabricación del ingrediente farmacéutico activo y control de calidad.
- BIOCON BIOPHARMACEUTICALS PVT LTD, Plot N° 2 Phase IV, Bommasandra - Jigani Link Road, Bangalore, India. Fabricante del producto terminado.

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

- GADOR S.A., Darwin 429, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Control de calidad de producto terminado y Acondicionador secundario.


El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N° 1-47-1110-489-18-4

DISPOSICIÓN N°

8519

18 OCT 2019


Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Sedes y Delegaciones

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.argentina.gob.ar/anmat> - República Argentina

Sede Central
Av. de Mayo 869, CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671, CABA

Sede INAME
Av. Caseros 2161, CABA

Sede INAL
Estados Unidos 25, CABA

Sede Prod. Médicos
Av. Beigrano 1480, CABA

Deleg. Mendoza
Remedios de Escalada de
San Martín 1909, Mendoza
Prov. de Mendoza

Deleg. Córdoba
Obispo Trejo 635,
Córdoba,
Prov. de Córdoba

Deleg. Paso de los Libres
Ruta Nacional 117, km.10,
CO.TE.CAR., Paso de los Libres,
Prov. de Corrientes

Deleg. Posadas
Roque González 1137,
Posadas, Prov. de
Misiones

Deleg. Santa Fé
Eva Perón 2456,
Santa Fé,
Prov. de Santa Fé