ISSN: 0325 -142X

Volumen XLIII - N.° 2 - 2015

Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

EDITORIAL

Gianni Bonadonna precursor de la oncología moderna

El trastuzumab subcutáneo: una ventajosa formulación que cubre necesidades clínicas. Revisión de sus usos en el cáncer de mama Her2 positivo

Ernesto Korbenfeld

Medio ambiente y cáncer: aplicaciones prácticas de la encíclica ecológica papal para preservar nuestra salud

Mario Bruno

4.° Día de la Concientización de los Tumores Cerebrales en Argentina. Una década de trabajo: ¿Cómo empezaron y cómo continuamos?

Alejandra T. Rabadán

XI Jornadas Interdisciplinarias de Oncología Clínica del Interior-SAC

Caso clínico: PET-TC F18-colina en un paciente con recaída bioquímica de cáncer de próstata e imágenes convencionales negativas

Florencia Bambaci, Martín Eleta, David Polillo

Asociación Médica Argentina

DROGA ORIGINAL

Zytiga
acetato de abiraterona

PRIMER Y ÚNICO INHIBIDOR

Selectivo de la CYP17 con probados beneficios de eficacia y seguridad en ensayos clínicos randomizados y en **más de 100.000 pacientes** tratados alrededor del mundo.

Zytiga

Prolonga la sobrevida global en forma estadísticamente significativa.

34,7
meses

Mediana de sobrevida global para **Zytiga + prednisona vs. 30,3 meses** en la rama de placebo + prednisona

4,4
meses

Mejora en la sobrevida global,
comparado con placebo más prednisona

Referencia: Ryan CJ et al; ESMO 2014 (abstract 47530) | El análisis final del estudio COU 302 con una mediana de seguimiento de más de 4 años.

ZYTIGA® NOMBRE GENÉRICO: ACETATO DE ABIRATERONA. CONDICIÓN DE VENTA: venta bajo receta archivada (Argentina), Bajo receta médica (Bolivia), Receta Médica en Establecimientos tipo A (Chile), Bajo receta (Paraguay), Bajo receta profesional (Uruguay). COMPOSICIÓN: cada comprimido contiene Acetato de Abiraterona 250 mg, excipientes c.s. ACCIÓN TERAPÉUTICA: Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos. INDICACIONES: ZYTIGA en combinación con prednisona está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que son asintomáticos o levemente sintomáticos después del fracaso de la terapia de deprivación androgénica y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (mCRPC) que han recibido previamente quimioterapia con docetaxel. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN: La dosis recomendada de ZYTIGA es de 1000 mg administrados por vía oral una vez al día en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral dos veces al día. ZYTIGA debe tomarse con el estómago vacío. No se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de ZYTIGA. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua. CONTRAINDICACIONES: Embarazo: ZYTIGA puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. ZYTIGA está contraindicado en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Si se utiliza este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, se le debe advertir sobre el peligro potencial para el feto. ZYTIGA no está indicado en niños. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES: Hipertensión, hipocalemia y retención de líquidos debido a exceso de mineralocorticoides. Utilizar ZYTIGA con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular (aumentos en la presión arterial, hipocalemia o retención de líquidos, como por ejemplo, aquellos con insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular). Insuficiencia corticosuprarrenal: Se ha informado insuficiencia corticosuprarrenal en los estudios clínicos realizados en pacientes que recibieron ZYTIGA en combinación con prednisona luego de la interrupción de esteroides diarios y/o con estrés o infección concurrente. Hepatotoxicidad: Han ocurrido aumentos marcados en las enzimas hepáticas que llevaron a la interrupción del fármaco o modificación de la dosis. Interacciones Medicamentosas: Evitar la administración concomitante de acetato de abiraterona con sustratos de CYP2D6 que poseen un índice terapéutico estrecho (es decir, tioridazina). Evitar o usar con precaución fuertes inductores del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, rifampina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital). La coadministración de Ketoconazol (un fuerte inhibidor de CYP3A4) en sujetos sanos no tuvo efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de abiraterona.
REACCIONES ADVERSAS: Experiencia de los estudios clínicos. Las reacciones adversas más frecuentes (>5%) informadas en los estudios clínicos fueron inflamación o malestar de las articulaciones, hipocalemia, edema, malestar muscular, sofocos, diarrea, infección de las vías urinarias, aumento de la alaninaaminotransferasa, aumento de la aspartatoaminotransferasa, tos, hematuria, hipertensión, arritmia, polaquiuria, nicturia, dispepsia, fracturas e infección de las vías respiratorias altas. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión del fármaco fueron aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, (cada una en <1% de los pacientes que recibieron ZYTIGA. Reacciones Adversas Cardiovasculares: La mayoría de las arritmias fueron de grado 1 o 2. Hubo una muerte asociada con arritmia y un paciente con muerte súbita del grupo de ZYTIGA. La isquemia cardíaca o infarto de miocardio produjo 2 muertes en el grupo de ZYTIGA. La insuficiencia cardíaca que provocó muerte tuvo lugar en 2 pacientes en el grupo ZYTIGA. Hubo 7 muertes paro cardíaco en el grupo ZYTIGA.
PRESENTACIÓN: Los comprimidos ZYTIGA de 250 mg se encuentran disponibles en frascos con 120 comprimidos.
NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO: ARGENTINA: JANSSEN CILAG Farmacéutica S.A., Mendoza 1259, (1428) Buenos Aires, Argentina. Fecha de última revisión: 04/12/2013 BOLIVIA: SCHMIDTS PHARMA S.R.L. Edificio Hansa 6º piso, Av. Mcal. Santa Cruz esq. Yanacocha, La Paz, Bolivia. CHILE: JOHNSON & JOHNSON CHILE S.A., Av. Kennedy 5454 piso 12, Vitacura, Santiago, Chile. Paraguay: VICENTE SCAVONE & CIA., Pastora Céspedes y Don Vicente Scavone, San Lorenzo, Paraguay. URUGUAY: JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A. Camino Carrasco 5436, Montevideo, Uruguay.
Para consultas escribir al mail: infojanssen@janar.jnj.com y en Chile al infojanssen@jancl.jnj.com o comunicarse a las siguientes líneas gratuitas: Argentina: 0-800-122-0238; Bolivia: 800-100-990 Chile: 800-835-161 Paraguay 00980-0521-0040; Uruguay: 000-405-296638.
Este prospecto abreviado no contiene toda la información necesaria para la prescripción de este medicamento, siempre debe consultarse el prospecto completo del producto.
Para consultas, solicitudes, pedidos de búsquedas bibliográficas, reportes de eventos adversos y/o reclamos de calidad por favor comunicarse a:

Janssen Argentina
0800-122-0238
infojanssen@janar.jnj.com

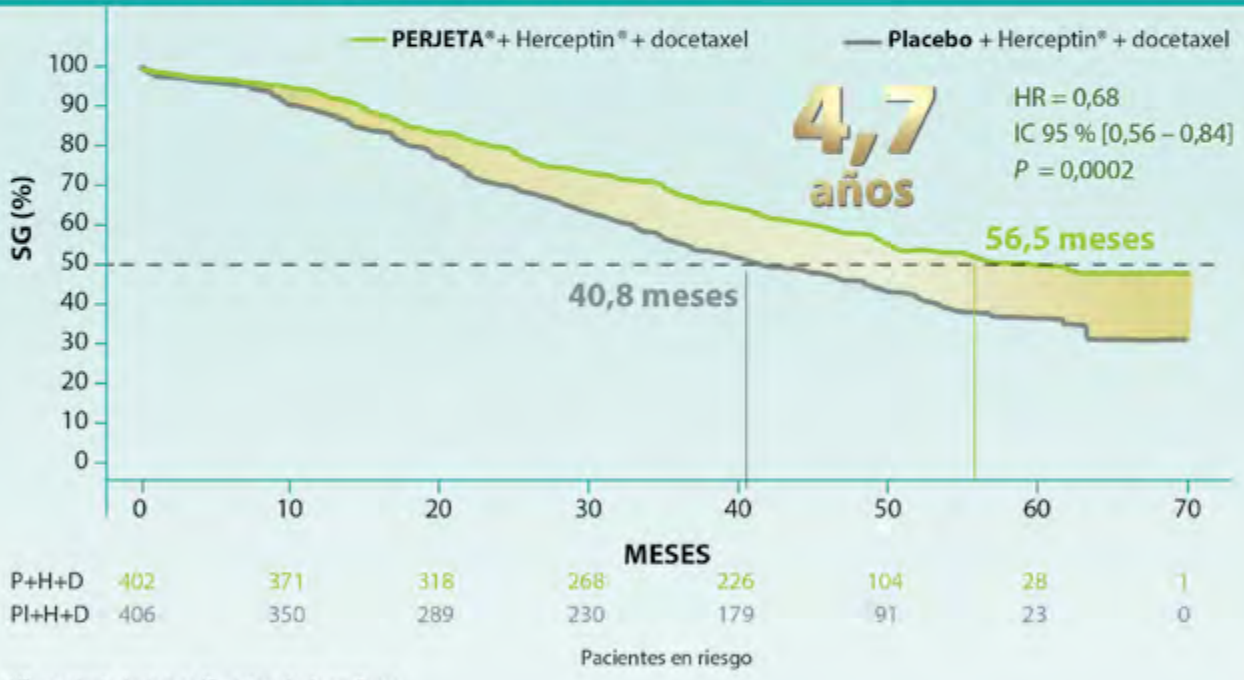
InfoJanssen
Información Científica
www.janssen-latinoamericasur.com

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

Para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico (CMm) HER2 positivo

MÁS ESPERANZA, MÁS VIDA

Los pacientes vivieron 4,7 años más en comparación con Herceptin® + docetaxel solo[1]
Mediana de sobrevida global (SG) de 56,5 meses[1]



Pacientes en riesgo								
P+H+D	402	371	318	268	226	104	28	1
Pl+H+D	406	350	289	230	179	91	23	0

HR = cociente de riesgos; IC = intervalo de confianza

Cáncer de mama metastásico: Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

Referencia: 1. Swain S, Kim SB, Cortés J, *et al.* Final overall survival analysis from the CLEOPATRA study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Oral presentation at the 39th European Society for Medical Oncology (ESMO) congress, Madrid, Spain, 2014 (Abstract 3500_PR).

Roche

PERJETA®
pertuzumab

Advertencias del uso de Perjeta® durante el embarazo y en mujeres potencialmente embarazadas:

- Debe evitarse el uso de PERJETA® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto. No se ha estudiado el uso de PERJETA® en mujeres embarazadas y no se ha definido la seguridad del uso de PERJETA® durante el embarazo y la lactancia.
- Se debe verificar si la paciente está embarazada antes del inicio del tratamiento con PERJETA®. Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con PERJETA® y hasta 6 meses luego de la última dosis.
- Evaluar atentamente el desarrollo de oligohidramnios en las pacientes que se embaracen durante el tratamiento con PERJETA® o durante los 6 meses posteriores a la última dosis.
- Si se indica PERJETA® durante el embarazo o si la paciente se embaraza durante el tratamiento con PERJETA® o dentro de los 6 meses luego de la última dosis, se debe reportar inmediatamente el hecho al departamento de farmacovigilancia de Productos Roche S.A.Q.e I. al teléfono 0800-77 ROCHE (76243)
- Se le solicitará información adicional durante el embarazo y el primer año del recién nacido en caso de recibir PERJETA® durante la gestación. Esto permitirá a Roche entender aún más la seguridad de PERJETA® y brindar información adecuada a las autoridades sanitarias, a los profesionales de la salud y a los pacientes.

PERJETA® (pertuzumab)

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Perjeta® Pertuzumab. **Indicaciones**: *Cáncer de mama metastásico*: Perjeta® está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente inresecable, que no han recibido tratamiento previo, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante. *Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama*: Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos centímetros o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejoría en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejoría en la sobrevida libre de eventos o en la sobrevida global o resultados en el paciente. No se ha determinado la seguridad de Perjeta como parte de un régimen que contenga doxorrubicina, o administrado por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano. **Posología y formas de administración**: Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) y/o una relación mayor o igual a 2,0 por hibridización in situ (ISH) evaluada mediante un ensayo validado. *Cáncer de mama metastásico*: La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada en un período de 30 - 60 minutos cada 3 semanas. Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 8 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg. Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m², administrada en la siguiente en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial. Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Perjeta se administra como infusión por vía intravenosa. Perjeta no debe administrarse como pulso o bolo por vía intravenosa. Duración del tratamiento: Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable. *Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama*: Perjeta debe administrarse cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para el cáncer de mama temprano: Cuatro ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel seguidos por 3 ciclos posoperatorios de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC). Tres ciclos preoperatorios de FEC, solo seguidos por 3 ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel y Herceptin®. Seis ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (DCH) (no se recomienda incrementar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²). Luego de la cirugía, las pacientes deberán continuar recibiendo Herceptin® para completar 1 año de tratamiento. **Contraindicaciones**: Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **Precauciones y advertencias:** Se han notificado reducciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión. Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril. Las mujeres en edad fértil y las parejas mujeres de los pacientes hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta. **Reacciones adversas**: en el tratamiento con Perjeta combinado con Herceptin® y docetaxel en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA) se observaron las siguientes reacciones adversas: *Muy frecuentes*: Infección en las vías respiratorias superiores, neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, anemia, hipersensibilidad/ reacción anafiláctica, reacción a la infusión/ síndrome de liberación de citoquinas, disminución del apetito, insomnio, neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, cefalea, mareo, disgeusia, aumento del lagrimeo, disnea, tos, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, estomatitis, dispepsia, alopecia, exantema, alteraciones de las uñas, prurito, piel seca, mialgia, artralgia, mucositis/ inflamación de las mucosas, dolor, edema, fiebre, cansancio, astenia. *Frecuentes*: paroniquia, disfunción ventricular izquierda (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva), derrame pleural, escalofríos. *Poco frecuentes*: enfermedad pulmonar intersticial. Reacciones adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que recibieron Perjeta y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel: los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel (ocurrieron en < 10% de los pacientes) con la excepción de los pacientes que experimentaron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefalea (11,4%) y fatiga (11,1%). Como tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama en el estudio WO20697 (NeoSphere): las reacciones adversas fueron comparables a las observadas en el grupo tratado con Perjeta en el estudio WO20698 (CLEOPATRA). En el estudio BO22280 (Tryphaena) cuando Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, náuseas, alopecia, neutropenia, vómitos y fatiga. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, disfunción ventricular izquierda, anemia, disnea, náuseas y vómitos. Cuando Perjeta se administró asociado con docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCH) por 6 ciclos, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, nauseas, fatiga, vómitos, anemia y trombocitopenia. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, aumento de la ALT, hipopotasemia e hipersensibilidad. **Poblaciones especiales**: *Pacientes pediátricos*: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. *Pacientes de edad avanzada*: Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos de los mayores de 75 años de edad. *Pacientes con insuficiencia renal*: No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de dosis en aquellos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles. *Pacientes con insuficiencia hepática*: No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de la dosis. **Sobredosificación**: No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Perjeta. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg). En caso de sobredosis, deberá controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y deberá administrarse tratamiento sintomático apropiado. **Conservación**: Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz. No congelar. No agitar. Perjeta debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la dilución preparada. Retirar el concentrado líquido de Perjeta del vial y diluir en una bolsa para infusión de PVC o polioleofina sin PVC con 250 ml de de cloruro sódico 0,9%. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones. Después de la dilución, la concentración de la solución final de Perjeta es aproximadamente 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento. Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos, por lo tanto desde el punto de vista microbiológico debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión y el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del medicamento una vez abierto que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas. Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30° C. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. **Nota**: Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. **Presentación**: envase con 1 vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg de Pertuzumab (30 mg/ml).

Disp. ANMAT 1786/24 feb 2015. MI + FD4 + PFGE + CDS: 3.0C

PERJETA®
pertuzumab

Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.
Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a argentina.information_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina. 2015. Sin valor comercial.

AlcanZar

Programa de apoyo al paciente

Es un servicio de asesoramiento e información a pacientes para la tramitación del producto de AstraZeneca objeto del tratamiento indicado.

Comunicándose con el programa podremos brindarle al paciente:

INFORMACIÓN sobre los requisitos para presentar en su obra social

SOPORTE TELEFÓNICO a lo largo de cada una de las etapas administrativas y hasta la aprobación del tratamiento

0800-888-2929

LUNES A VIERNES DE 9 A 13 hs. Y 14 A 18 hs.

AstraZeneca

El poder de la ciencia

762.051.011 05/2015

PfAst

Programa de Determinación EGFR-ALK

Pfizer Oncología

AstraZeneca
El poder de la ciencia

Para el envío y seguimiento de muestras por favor comunicarse al:
0800-333-3437 / 0800-888-8378

552919-04/2015

Volumen XLIII - N.° 1 - 2015

Revista Argentina de Cancerología

Órgano de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil

- Editada desde 1962
- 1993: Mención otorgada por la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la U.B.A.
- Sociedad Argentina de Cancerología | Miembro de la Federación de Sociedades de Cancerología del Mercosur
- 1º Filial de la SAC USHUAIA

Comisión Directiva 2012-2013

Presidente
Dr. Marcelo Blanco Villalba

Vicepresidente
Dr. Mario Félix Bruno

Secretario General
Dr. Guillermo Streich
Secretario de Actas
Dr. Daniel Rampa

Tesorero
Dr. Jorge Ramón Puyol

Director de Publicaciones
Dr. Guillermo Streich

Vocales Titulares
1ª Dra. Mónica Liliana López
2ª Dra. Clelia Vico
3ª Dra. Luisa Rafailovici
4ª Dr. Ricardo Santos

Organo de Fiscalización
Dra. Rosa Woscoboinik de Levin
Dra. Liliana González

Capítulo de Psicooncología y Cuidados Paliativos
Lic. Luisina Onganía

Capítulo de Neurooncología
Dra. Alejandra Rabadán

Capítulo de Oncopediatría
Dra. Guadalupe Rey

Capítulo de Prevención
Dra. Rosa Woscoboinik de Levin
Dr. Daniel Rampa

Capítulo del Interior
Dra. Mónica Repetto

Capítulo de Gestión Institucional
Dr. Juan Pablo Re

Capítulo de Estomatología
Dra. Nelly Frascino

Past-Presidents
Dr. Norberto Brocato
(1996-1997)
Dr. Antonio Guardo
(1998-1999)
Dra. Silvia L. Jovtis †
(2000-2001)
Dra. Stella Maris Espora
(2002-2003)
Dra. Clelia Vico
(2004-2005)
Dra. Silvia Jovtis †
(2006-2007)
Dra. Clelia Vico
(2008-2009)
Dr. Marcelo Blanco Villalba
(2010-2011)
Dra. Mónica Liliana López
(2012-2013)

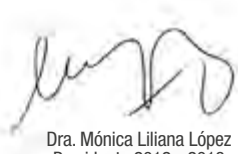
ASOCIACION MEDICA ARGENTINA

Sociedad Argentina de Cancerología
Asociación Civil

Comisión Directiva 2014 – 2015

Presidente: Dr. Marcelo Blanco Villalba
Vicepresidente: Dr. Mario Félix Bruno
Secretario General: Dr. Guillermo Streich
Secretario de Actas: Dr. Daniel Rampa
Tesorero: Dr. Jorge Ramón Puyol
Director de Publicaciones: Dra. Marina Bramajo / Dr. Guillermo Dtreich
Vocales Titulares:
1ª Dra. Mónica Liliana López
2ª Dra. Clelia Vico
3ª Dra. Luisa Rafailovici
4ª Dr. Ricardo Santos
Órgano de Fiscalización: Dra. Rosa Woscoboinik de Levin / Dra. Liliana González
Capítulos:
Oncopediatría: Dra. Guadalupe Rey
Neurooncología: Dra. Alejandra Rabadán
Psicooncología y Cuidados Paliativos: Lic. Luisiana Onganía
Prevención: Dra. Rosa Woscoboinik de Levin / Dr. Daniel Rampa Daniel
Del Interior: Dra. Mónica Repetto
Gestión Institucional: Dr. Juan Pablo Re
Estomatología: Dra. Nelly Frascino

Dra. Clelia Vico
Secretaria General 2012 - 2013



Dra. Mónica Liliana López
Presidente 2012 - 2013

Dr. Guillermo Streich
Secretario General 2014 - 2015

Dr. Marcelo Blanco Villalba
Presidente 2014 - 2015

Zelboraf®. Vemurafenib Roche. Comprimidos recubiertos. Industria Italiana. Expendio bajo receta archivada.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 240 mg de vemurafenib (en forma de copecipitado de vemurafenib y succinato acetato de hipromelosa), en un excipiente compuesto. **Acción terapéutica:** Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa. **Indicaciones:** Vemurafenib está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con melanoma no resecable o metastásico con mutación de BRAF V600 positiva.

Características farmacológicas: *Código ATC:* L01XE15. *Grupo farmacoterapéutico:* Agente antineoplásico, inhibidor de la proteína quinasa.

Mecanismo de acción: Vemurafenib es un inhibidor de la serina-treonina quinasa *BRAF. Mutaciones en el gen BRAF* promueven en forma no controlada la proliferación celular. Vemurafenib puede inhibir en forma potente las quinasas BRAF activadas por mutaciones en el codón 600. Este efecto inhibidor ha sido confirmado en las pruebas de fosforilación de ERK y de antiproliferación celular utilizando líneas celulares de melanoma que expresan mutaciones V600 del BRAF. **Posología y forma de administración:** El tratamiento con vemurafenib debe iniciarse y ser supervisado por un médico especializado en el uso de medicamentos anticancerígenos. Antes de comenzar el tratamiento con vemurafenib, los pacientes deben tener un diagnóstico de mutación BRAF V600 positiva en el tumor, confirmado por un test validado. La dosis recomendada de vemurafenib es 960 mg (4 comprimidos de 240 mg) dos veces por día (equivalente a una dosis diaria total de 1.920 mg). La primera dosis debe tomarse por la *mañana* y la segunda dosis por la noche, aproximadamente 12 horas más tarde. Vemurafenib puede tomarse con o sin alimentos, pero debe evitarse el consumo constante de las dos dosis diarias con el estómago vacío. El tratamiento con vemurafenib debe continuarse hasta progresión de la enfermedad o hasta que aparezca una toxicidad no aceptable. *Dosis olvidadas:* Si se olvida tomar una dosis, puede tomarse hasta 4 horas antes de la siguiente dosis para mantener el régimen posológico de dos dosis diarias. No se deben administrar dos dosis a la vez. *Vómitos:* En caso de vómitos después de la administración de vemurafenib, el paciente no debería tomar una dosis adicional del medicamento, y el tratamiento deberá continuarse como de costumbre. *Ajustes de la posología:* Para controlar las reacciones adversas o la prolongación del intervalo QTc puede ser necesario una reducción de la dosis, una interrupción temporal y/o la suspensión permanente del tratamiento. No se recomienda el ajuste de la posología por debajo de una dosis de 480 mg dos veces por día. En caso de que el paciente desarrolle un carcinoma de células escamosas cutáneo (CCEc), se recomienda continuar el tratamiento sin modificar la dosis de vemurafenib. En un estudio Fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. El manejo de la prolongación QT puede requerir medidas específicas de monitorización. **Poblaciones especiales:** *Pacientes pediátricos:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos. *Pacientes de edad avanzada:* No se requiere un ajuste específico de la dosis en pacientes con una edad > 65 años. *Pacientes con insuficiencia renal:* Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal. No se puede descartar un aumento del riesgo de exposición en pacientes con insuficiencia renal grave, los cuales deben monitorizarse estrechamente. *Pacientes con insuficiencia hepática:* Se dispone de pocos datos en pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática grave y moderada pueden tener aumentada la exposición y deben monitorizarse estrechamente, ya que el vemurafenib se elimina por el hígado. *Pacientes según su etnia:* No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de vemurafenib en pacientes no caucásicos. No se dispone de datos. **Formas de administración:** Los comprimidos recubiertos de vemurafenib deben ingerirse enteros con agua. No deben masticarse ni partirse.

Contraindicaciones: Zelboraf está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a vemurafenib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias: Antes de tomar vemurafenib, se debe haber confirmado por un test validado que los pacientes tienen un tumor con una mutación BRAF V600 positiva. No se ha establecido en forma convincente, la eficacia y la seguridad de vemurafenib en pacientes con tumores que expresan mutaciones BRAF V600 raras, diferentes de V600E y V600K. Vemurafenib no debería usarse en pacientes con melanoma maligno BRAF de tipo nativo. *Reacciones de hipersensibilidad:* Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib, incluyendo anafilaxia. Estas reacciones pueden incluir el Síndrome de Stevens-Johnson, *rash* generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib. *Reacciones dermatológicas:* En el ensayo clínico pivotal, en pacientes que recibieron vemurafenib se han informado casos de reacciones dermatológicas graves, incluyendo casos raros del Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En la experiencia poscomercialización se comunicaron casos de erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (Síndrome DRESS) con el uso de Zelboraf. En los pacientes que experimenten reacciones dermatológicas graves, el tratamiento con vemurafenib se debe interrumpir en forma permanente. *Prolongación del intervalo QT:* En un estudio Fase II, no controlado, abierto, en pacientes con melanoma metastásico previamente tratados, se ha observado una prolongación del intervalo QT dependiente de la exposición. La prolongación del intervalo QT puede dar lugar a un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de Pointes*. No se recomienda el tratamiento con vemurafenib en pacientes con alteraciones no corregibles de los parámetros electrolíticos (incluyendo el magnesio), con síndrome de QT largo o que están tomando medicamentos, de los que se conoce que prolongan el intervalo QT. Antes del tratamiento con vemurafenib, después de un mes de tratamiento y después de la modificación de la dosis, se debe controlar el electrocardiograma (ECG) y los electrolitos (incluyendo el magnesio) en todos los pacientes. Se recomienda, particularmente en aquellos con insuficiencia hepática de moderada a grave, una monitorización posterior en forma mensual durante los 3 primeros meses del tratamiento, y luego con una frecuencia de 3 meses o más según se requiera clínicamente. No se aconseja iniciar el tratamiento con vemurafenib en pacientes con QTc > 500 ms. Si durante su transcurso el intervalo QTc es superior a 500 ms, se debe interrumpir temporalmente la administración de vemurafenib, corregir las alteraciones electrolíticas y controlar los factores de riesgo cardíaco que aumentan el intervalo QT (por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias). El tratamiento se debe reiniciar una vez que el intervalo QTc disminuya por debajo de 500 ms y con dosis inferiores a las descriptas en la Tabla 6 del prospecto completo. Se recomienda interrumpir permanentemente vemurafenib si el aumento del intervalo QTc alcanza valores > 500 ms y a la vez se modifican > 60 ms respecto de los valores previos al tratamiento. *Reacciones oftalmológicas:* Se han notificado reacciones oftalmológicas graves, incluyendo uveítis, iritis y oclusión venosa retiniana. Se debe controlar rutinariamente a los pacientes para detectar reacciones oftalmológicas. *Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc):* Se han informado casos de carcinoma cutáneo de células escamosas (incluyendo los subtipos de queratoacantoma o queratoacantoma mixto) en pacientes tratados con vemurafenib. Se recomienda que todos los pacientes se sometan a una evaluación dermatológica antes de iniciar el tratamiento y que sean controlados durante el mismo a intervalos regulares. Se debe extirpar cualquier lesión cutánea sospechosa, enviar para su evaluación patológica y tratar de acuerdo con el protocolo estándar local. El médico deberá examinar al paciente mensualmente y hasta seis meses después del tratamiento, para el control del carcinoma cutáneo de células escamosas. En los pacientes que desarrollen esta posología se recomienda continuar con el tratamiento sin realizar ningún ajuste de dosis. La monitorización debe mantenerse durante los 6 meses posteriores a la interrupción de vemurafenib o hasta que se inicie otro tratamiento antineoplásico. Los pacientes deberán haber recibido instrucciones para que en el caso de que aparezca cualquier cambio en su piel informen a su médico. *Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc):* Se notificaron casos de carcinoma de células escamosas no cutáneo en los ensayos clínicos en pacientes tratados con vemurafenib. Los pacientes deben someterse a una revisión de cabeza y cuello, que consiste, en al menos una inspección visual de la mucosa oral y una palpación de los nódulos linfáticos antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses durante el mismo. Además, deben someterse a un Escáner de tórax (Tomografía Axial Computarizada o TAC) antes y cada 6 meses durante el tratamiento. Se recomienda realizar un examen anal y un examen pélvico (para mujeres) antes y después del tratamiento o cuando clínicamente esté indicado. Después de la interrupción de vemurafenib, debe continuarse con el control de detección de carcinoma de células escamosas no cutáneo durante 6 meses o hasta el inicio de otro tratamiento antineoplásico. Los hallazgos anormales deben evaluarse clínicamente como se ha indicado anteriormente. *Nuevo melanoma maligno primario:* En los ensayos clínicos se han informado nuevos casos de melanomas malignos primarios que fueron extirpados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. De acuerdo con lo indicado anteriormente para el carcinoma de células escamosas, se deberán controlar las lesiones cutáneas. *Otras neoplasias malignas:* Basado en su mecanismo de acción, Zelboraf puede causar la progresión de cánceres asociados con mutaciones del gen RAS. Antes de administrar vemurafenib en pacientes con cáncer previo o recurrente asociado con dichas mutaciones, se debe valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios del tratamiento. *Lesiones hepáticas:* Se comunicaron casos de lesiones hepáticas con vemurafenib, incluidas algunas graves. Pueden aparecer alteraciones en los parámetros hepáticos de laboratorio con vemurafenib. Se deben examinar las enzimas hepáticas (transaminasas y fosfatasa alcalina) y la bilirrubina antes de comenzar el tratamiento y mensualmente durante el mismo, o según sea requerido clínicamente. Las anormalidades en las pruebas de laboratorio pueden controlarse mediante la reducción de la dosis, y si es necesario, la interrupción temporal o permanente del tratamiento. *Insuficiencia hepática:* No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada debido a metástasis hepática sin hiperbilirrubinemia deben controlarse según las recomendaciones generales. Sólo se dispone de datos muy reducidos en insuficiencia hepática de moderada a grave. Los pacientes con esta patología podrían tener un aumento en su exposición. En consecuencia podría estar justificado realizar un control estrecho, especialmente después de las primeras semanas del tratamiento, ya que puede ocurrir una acumulación después de un período prolongado (varias semanas). Además, se recomienda efectuar un ECG en forma rutinaria durante los tres primeros meses. *Insuficiencia renal:* No es necesario el ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Sólo se dispone de datos muy reducidos en aquellos con insuficiencia renal grave. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben utilizar vemurafenib con precaución y deben ser controlados estrechamente. *Fotosensibilidad:* Se ha notificado fotosensibilidad de moderada a grave en pacientes que recibieron vemurafenib en los ensayos clínicos. Se debe informar a todos los pacientes que deben evitar la exposición al sol durante el tratamiento. Asimismo, se les debe recomendar que mientras estén tomando este medicamento, deben llevar ropa protectora, utilizar un protector solar de amplio espectro Ultravioleta A (UVA)/ Ultravioleta B (UVB) y un protector labial (Factor de Protección Solar ≥ 30) cuando se encuentren al aire libre con el fin de prevenir las quemaduras solares. En el caso de fotosensibilidad de Grado 2 (intolerable) o superior, se recomienda modificar la dosis. *Efectos de vemurafenib sobre otros medicamentos:* Vemurafenib puede aumentar los niveles plasmáticos de medicamentos que se metabolizan predominantemente por CYP1A2 y disminuir los niveles plasmáticos de aquellos que se metabolizan predominantemente por CYP3A4, incluyendo los anticonceptivos orales. Antes del tratamiento concomitante con vemurafenib se deberá considerar realizar ajustes de dosis en aquellos medicamentos que se metabolicen predominantemente vía CYP1A2 o CYP3A4 en base a sus ventanas terapéuticas. Cuando se utilice vemurafenib en forma concomitante con warfarina se deberá tener precaución y considerar un mayor control del INR (*International Normalized Ratio*). *Efectos de otros medicamentos sobre vemurafenib:* La farmacodinética de vemurafenib puede verse afectada por aquellos medicamentos que inhiben o inducen P-gp (por ejemplo, verapamil); claritromicina, ciclosporina, ritonavir, quinidina, dronedarona, amiodarona, itraconazol, ranolazina). La administración concomitante de inductores potentes de la P-gp, glucuronidación, CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamacepina, fenitoína o la hierba de San Juan (hipericina), se deben evitar siempre que sea posible. Con el fin de mantener la eficacia de vemurafenib se deberán considerar tratamientos alternativos con menor potencial inductor. *Administración concomitante de ipilimumab:* En un ensayo en Fase I, se notificaron aumentos asintomáticos Grado 3 en las transaminasas (ALT/AST > 5x ULN) y en la bilirrubina (bilirrubina total > 3x ULN) con la administración concomitante de ipilimumab (3 mg/kg) y vemurafenib (960 mg dos veces por día o 720 mg dos veces por día). Basándose en estos datos preliminares, no está recomendada la administración simultánea de ipilimumab y vemurafenib. *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:* No se han estudiado los efectos de vemurafenib en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes deberán ser conscientes de posibles problemas oculares o sensación de fatiga que podrían ser motivos para no conducir. *Fertilidad, embarazo y lactancia. Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en mujeres:* Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante un período de por lo menos 6 meses después del mismo. Vemurafenib puede disminuir la eficacia de anticonceptivos hormonales. *Embarazo:* No existen datos sobre el tratamiento con vemurafenib en mujeres embarazadas. No se ha demostrado evidencia de teratogenicidad de vemurafenib en embriones/fetos de ratas o conejos. En estudios en animales, se observó que vemurafenib atraviesa la placenta. No se debe administrar vemurafenib a mujeres embarazadas, a no ser que los beneficios para la madre superen los posibles riesgos para el feto. *Lactancia:* Se desconoce si vemurafenib se excreta en la leche materna. No se puede descartar la existencia de riesgo para los recién nacidos y los lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o la administración de vemurafenib después de considerar el beneficio de la lactancia para el niño y las ventajas del tratamiento para la madre. *Fertilidad:* No se han realizado ensayos específicos en animales para evaluar el efecto de vemurafenib sobre la fertilidad. Sin embargo, en un estudio de dosis repetidas en ratas y perros, no se observaron hallazgos histopatológicos en los órganos reproductores. **Interacciones:** *Efectos de vemurafenib sobre las enzimas que metabolizan el fármaco:* Los resultados de un estudio *in vivo* de interacción fármaco-fármaco en pacientes con melanoma metastásico demostraron que vemurafenib es un inhibidor moderado de CYP1A2 y un inductor de CYP3A4. No se recomienda el uso concomitante de Zelboraf con agentes de estrecho margen terapéutico, que son metabolizados por CYP1A2 y CYP3A4, porque vemurafenib puede alterar sus concentraciones. Si la administración simultánea no puede evitarse, se debe tener precaución y considerar una reducción de la dosis del fármaco sustrato de CYP1A2 concomitante. La coadministración de vemurafenib incrementó el ABC de cafeína (sustrato de CYP1A2) 2,6 veces, mientras que disminuyó el ABC de mitaxantrona (sustrato de CYP3A4) en un 39%. Basándonos en esto, la eficacia de los anticonceptivos orales que se metabolizan vía CYP3A4 y que se utilicen en forma concomitante con vemurafenib podría verse disminuida. El ABC de dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) y su metabolito dextrorfano se incrementó en aproximadamente un 47%, lo que indica un efecto sobre la cinética de dextrometorfano que no puede estar mediada por la inhibición de CYP2D6. Se ha observado *in vitro* una inducción leve del CYP2B6 por vemurafenib: a una concentración de vemurafenib de 10 µM. Se desconoce actualmente si vemurafenib a niveles plasmáticos de 100 µM observados en los pacientes en estado estacionario (aproximadamente 50 µg/ml) podría disminuir las concentraciones plasmáticas de sustratos CYP2B6 administrados concomitantemente, tales como bupropión. La administración conjunta de vemurafenib resultó en un aumento del 18% en el ABC de S-warfarina (sustrato del CYP2C9). Se debe tener precaución y considerar la monitorización INR (*International Normalized Ratio*) adicional cuando vemurafenib se administra concomitantemente con warfarina. Vemurafenib inhibió moderadamente CYP2C8 *in vitro*. Se desconoce la relevancia *in vivo* de este hallazgo, pero no se puede excluir el riesgo de un efecto clínicamente relevante sobre la administración concomitante de sustratos del CYP2C8. La administración simultánea de sustratos del CYP2C8 con un estrecho margen terapéutico debe hacerse con precaución, ya que vemurafenib puede aumentar sus concentraciones. *Interacción de vemurafenib con los sistemas transportadores de medicamentos:* Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es tanto un sustrato como un inhibidor de los transportadores de salida de P-glicoproteína (P-gp) y proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM). Los efectos de vemurafenib en medicamentos que son sustratos de estos transportadores, y los efectos inductores e inhibidores de P-gp o PRCM en la exposición a vemurafenib son desconocidos. No se puede descartar que vemurafenib pueda aumentar los niveles plasmáticos de otros medicamentos transportados por P-gp (por ejemplo, aliskireno, colchicina, digoxina, everolimus, fexofenadina) o PRCM (por ejemplo, metotrexato, mitoxantrona, rosuvastatina). Muchos fármacos anticancerosos son sustratos de P-gp y/o PRCM y, por lo tanto, hay un riesgo teórico para una interacción con vemurafenib. Actualmente se desconoce el posible efecto de vemurafenib en otros transportadores. Estudios *in vitro* también demostraron que vemurafenib es un inhibidor débil de *Bile Salt Eluting Protein* (BSEP). La relevancia *in vivo* de este hallazgo es desconocida. *Efectos de la administración concomitante de otros medicamentos con vemurafenib:* Estudios *in vitro* sugieren que el metabolismo de CYP3A4 y la glucuronidación son responsables del metabolismo de vemurafenib. Parece ser que la excreción biliar es otra importante vía de eliminación. No existen datos clínicos disponibles que muestren la actividad de inducción o inhibición fuerte del CYP3A4 y/o la actividad de las proteínas transportadoras sobre los niveles de vemurafenib. Vemurafenib se debe utilizar con precaución en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4, de la glucuronidación, y/o de las proteínas transportadoras (por ejemplo, ritonavir, saquinavir, telitromicina, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, nefazodona, atazanavir, claritromicina, indinavir, nelfinavir). La administración concomitante de inductores potentes del P-gp, de la glucuronidación, y/o del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, carbamacepina, fenitoína o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), rifapentina, fenobarbital) puede dar lugar a niveles subóptimos de vemurafenib y debería ser evitada. Estudios *in vitro* han demostrado que vemurafenib es un sustrato de los trasportadores, P-gp y PRCM. Se desconocen los efectos de los inductores e inhibidores de P-gp y PRCM sobre los niveles de vemurafenib. No se puede descartar que la farmacocinética de vemurafenib pueda verse afectada por los medicamentos que influyen sobre P-gp (por ejemplo, verapamilo, ciclosporina, ritonavir, quinidina, itraconazol) o PRCM (por ejemplo, ciclosporina, gefitinib). Actualmente se desconoce si vemurafenib es también un sustrato de otras proteínas transportadoras. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas más comunes (> 30%) registradas con vemurafenib incluyen artralgia, fatiga, rash, reacciones de fotosensibilidad, náuseas, alopecia y prurito. Se notificó de manera muy frecuente carcinoma de células escamosas que en la mayoría de los casos fue tratado mediante extirpación local. Las reacciones adversas que fueron informadas en los pacientes con melanoma se han enumerado bajo la clasificación de órganos del sistema MedDRA, frecuencia y grado de gravedad. La siguiente clasificación se ha utilizado para ordenarlas por frecuencia: muy frecuentes: ≥ 1/10, frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10, poco frecuentes: ≥ 1/1.000 a < 1/100, raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000 y muy raras < 1/10.000. En esta sección, las reacciones adversas a los medicamentos se basan en los resultados obtenidos en 500 pacientes adultos de un estudio abierto, aleatorizado, Fase III, con melanoma estadio IV o no resecable con mutación BRAF V600 positiva y también de un estudio Fase II, de un solo grupo en pacientes con melanoma estadio IV con mutación BRAF V600 positiva, que habían buscado previamente, por lo menos a un tratamiento sistémico anterior. Además, se notifican las reacciones adversas a los medicamentos procedentes de los informes de seguridad de todos los ensayos clínicos y de los reportes poscomercialización. Todos los términos incluidos están basados en los porcentajes más altos observados entre los ensayos clínicos Fases II y III. Dentro de cada categoría por órganos y sistemas, la agrupación de las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad y para la evaluación de la toxicidad se notificaron utilizando la escala NCI-CTCAE v 4.0 (Criterios Comunes de Toxicidad). *Aumento de las enzimas hepáticas:* Los datos proporcionados por el ensayo clínico Fase III se expresan a continuación como la proporción de pacientes que han experimentado una modificación del valor basal al Grado 3 o 4 en las alteraciones de las enzimas hepáticas. Muy frecuentes: GGT. Frecuentes: ALT, fosfatasa alcalina, bilirrubina. Poco frecuentes: AST. La ALT, la fosfatasa alcalina o la bilirrubina, no aumentaron a Grado 4. En la experiencia poscomercialización se informaron casos de alteraciones hepáticas de laboratorio incluyendo ALT ≥ 5xLSN, ALP ≥ 2xLSN y ALT ≥ 1xLSN y elevación simultánea de la concentración de bilirrubina (> 2xLSN). *Carcinoma cutáneo de células escamosas (CCEc):* Se han notificado casos de CCEc en pacientes tratados con vemurafenib. En éstos, la incidencia en todos los estudios de CCEc fue de aproximadamente el 20%. La mayoría de las lesiones extirpadas, analizadas por un laboratorio central independiente para su evaluación patológica, fueron clasificadas como un subtipo de carcinoma de células escamosas -queratoacantoma o caracterizados como queratoacantoma mixto (52%). Muchas de las lesiones cutáneas clasificadas como "otras" (43%) fueron benignas (por ejemplo, verruga vulgar, queratosis actínica, queratosis benigna, quistes/quistes benignos). El carcinoma cutáneo de células escamosas se manifestó normalmente al comienzo del tratamiento con un tiempo mediano hasta la primera aparición de entre 7 y 8 semanas. Aproximadamente un 13% de los pacientes que sufrieron CCEc, tuvieron > 1 manifestación con un tiempo mediano entre las que se presentaron en 6 semanas. Estos casos fueron normalmente tratados mediante una simple extirpación quirúrgica y los pacientes generalmente continuaron con el tratamiento sin modificar la dosis. *Carcinoma de células escamosas no cutáneo (CCEnc):* Se han informado casos de CCEnc que afectaron a pacientes tratados con vemurafenib mientras estaban participando en un ensayo clínico. La supervisión del CCEnc debe realizarse de acuerdo con lo indicado previamente. *Nuevo melanoma primario:* En los ensayos clínicos se han informado casos de nuevos melanomas primarios, que fueron extirpados mediante cirugía, y los pacientes continuaron el tratamiento sin ajustes de dosis. La monitorización de las lesiones cutáneas debe realizarse como se indicó previamente. *Reacciones de hipersensibilidad:* Se han notificado reacciones graves de hipersensibilidad asociadas con vemurafenib que incluyen anafilaxia. Estas reacciones pueden incluir, Síndrome de Stevens-Johnson, *rash* generalizado, eritema o hipotensión. En los pacientes que experimenten reacciones graves de hipersensibilidad, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con vemurafenib. En un estudio clínico se registró un caso de reacción de hipersensibilidad con *rash*, fiebre, escalofríos e hipotensión, 8 días después del comienzo del tratamiento con 960 mg de vemurafenib dos veces por día. Síntomas similares fueron observados cuando la terapia se reinició con una dosis única de 240 mg. El paciente discontinuó permanentemente vemurafenib y se recuperó sin secuelas. *Reacciones dermatológicas:* En el ensayo clínico pivotal se han comunicado reacciones dermatológicas graves en pacientes que recibieron vemurafenib, incluyendo casos raros del Síndrome de Stevens-Johnson y de necrólisis epidérmica tóxica. En los pacientes que experimenten una reacción dermatológica grave, vemurafenib debe ser interrumpido permanentemente. *Prolongación del intervalo QT:* El análisis centralizado de datos de electrocardiograma de un subestudio QT, abierto, no controlado, Fase II con 132 pacientes con una dosis de 960 mg dos veces por día de vemurafenib (NP22657) mostró una prolongación en el intervalo QTc dependiente de la exposición. El efecto en el intervalo QTc medio permaneció estable entre 12 y 15 ms después del primer mes de tratamiento, observándose la mayor prolongación del intervalo QTc medio (15,1 ms; límite superior del IC del 95%: 17,7 ms) dentro de los 6 primeros meses (n = 90 pacientes). Dos pacientes (1,5%) desarrollaron valores absolutos de QTc > 500 ms (CTC Grado 3) desde la primera dosis del tratamiento y solamente un paciente (0,8%) experimentó un cambio en el QTc con respecto al valor basal de > 60 ms. *Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:* En el ensayo Fase III, 94 de los 336 pacientes (28%) con melanoma metastásico no resecable tratados con vemurafenib fueron ≥ 65 años. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) pueden ser más susceptibles a experimentar reacciones adversas, incluyendo carcinoma cutáneo de células escamosas, disminución del apetito y alteraciones cardíacas. *Pacientes según su sexo:* Durante los ensayos clínicos con vemurafenib, las reacciones adversas de Grado 3 notificadas con mayor frecuencia en mujeres que en hombres, fueron *rash*, artralgia y fotosensibilidad. *Comunicación de reportes de reacciones adversas:* Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos severos asociados con el uso de Zelboraf al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234. **Sobredosificación:** No existe un antídoto específico para tratar la sobredosis de vemurafenib. Los pacientes que sufran reacciones adversas deben recibir el tratamiento sintomático apropiado. No se han observado casos de sobredosis con vemurafenib en los ensayos clínicos. La toxicidad limitante de la dosis de vemurafenib incluye erupción cutánea, con prurito y fatiga. En caso de sospecha de sobredosis, debe suspenderse el tratamiento con vemurafenib e iniciar terapia de sostén. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777. **Observaciones particulares:** Conservar a temperatura inferior a 30° C, en el envase original y protegido de la humedad. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica. Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños. **Presentación:** Comprimidos recubiertos con 240 mg, envase con 56 comprimidos. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 56.887.

ANMAT 1454 del 09 de feb de 2015 – RI + EMA + CDS: 5.0C.

Zelboraf® el único inhibidor de BRAF que ha probado mejorar la sobrevida global en miles de pacientes*.

** Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med. 2011;364:2507-2516*

Roche

Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.
Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina. 2015. Sin valor comercial.

Zelboraf®
vemurafenib
Eficacia. Evidencia. Experiencia

2LK
2da LÍNEA KADCYLA
EL MOMENTO JUSTO

Roche

Kadcyla® Trastuzumab emtansina. Indicaciones: Kadcyla®, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable, o metastásico HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los siguientes requisitos: haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. Posología y formas de administración: Kadcyla® debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos. Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener tumores HER2 positivos, que se definen por una puntuación de 3+ mediante IHQ o un cociente ≥ 2,0 mediante hibridación in situ (FISH), determinado por medio de un dispositivo IVD con el marcado CE. Para evitar errores de medicación es importante controlar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla® (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab). Dosis habitual: La dosis recomendada de Kadcyla® es de 3,6 mg/kg, administrada en infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días). Administrar la dosis inicial como una infusión por vía intravenosa de 90 minutos. Durante la infusión y durante por lo menos 90 minutos luego de la infusión inicial, debe controlarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otras reacciones asociadas con la infusión. Si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión, debe disminuirse o interrumpirse el ritmo de la infusión de Kadcyla®. Interrumpa la administración de Kadcyla® si observa reacciones a la infusión que pongan en peligro la vida del paciente. El lugar donde se realiza la infusión debe supervisarse cuidadosamente para la detección de posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración. Si las infusiones previas fueron toleradas adecuadamente, las dosis posteriores de Kadcyla® pueden administrarse en infusiones de 30 minutos. Los pacientes deben ser controlados durante las infusiones y por lo menos en los 30 minutos posteriores. No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo. Cuando el concentrado para la infusión se diluye con cloruro de sodio 0,9% es necesario usar un filtro en línea (sin adsorción de proteínas) de 0,2 µm para la infusión. Si se utiliza cloruro de sodio al 0,45% la solución puede infundirse sin filtro. No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para la reconstitución o dilución, ya que produce la agregación de la proteína. Es posible que el tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas requiera interrupción temporaria, reducción de la dosis o interrupción de Kadcyla®. La dosis de Kadcyla® no puede volver a aumentarse luego de una reducción de la misma. Si se omite una dosis programada, ésta se debe administrar lo antes posible, sin esperar hasta el siguiente ciclo programado. El esquema de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre cada dosis. Duración del tratamiento: Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Contraindicaciones: Hipersensibilidad a trastuzumab emtansina o a cualquiera de sus excipientes. Reacciones adversas: La seguridad de Kadcyla® ha sido evaluada en estudios clínicos. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes (>25%) con Kadcyla® fueron hemorragia (incluida epistaxis), transaminasas elevadas, fatiga, dolor músculo-esquelético y cefalea. La mayoría fueron Grado 1 o 2 de severidad. Las RAM serias más frecuentes fueron fiebre, trombocitopenia, vómitos, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, diarrea, disnea y neumonitis. Las RAM de Grados 3 o 4 más frecuentes (> 2%) fueron trombocitopenia, fatiga, transaminasas elevadas, anemia, hipopotasemia, dolor musculoesquelético y neutropenia. Reacciones adversas muy frecuentes (>1/10): trombocitopenia, anemia, infección del tracto urinario, hipopotasemia, insomnio, neuropatía periférica, cefalea, mareos, hemorragia, epistaxis, tos, disnea, estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal, erupción, dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia, fatiga, pirexia, astenia, escalofríos, transaminasas elevadas. Reacciones adversas frecuentes (>1/100 a <1/10): neutropenia, leucopenia, hipersensibilidad al medicamento, disgeusia, alteración de la memoria, sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo, disfunción ventricular izquierda, hipertensión, dispepsia, sangrado gingival, prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria, edema periférico, concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en sangre, reacciones relacionadas con la infusión. Reacciones adversas poco frecuentes (>1/1000 a <1/100: neumonitis, hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal, extravasación en la zona de inyección. Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Kadcyla® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0-800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llame a ANMAT responde al 0800-333-1234. Poblaciones especiales: Población pediátrica: La seguridad y eficacia de Kadcyla® en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas, ya que no existe una recomendación de uso específica en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM). Pacientes de edad avanzada: El análisis farmacocinético poblacional de Kadcyla® demostró que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se requiere un ajuste de la dosis de Kadcyla® en pacientes de 65 años o más. No se cuenta con los datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de Kadcyla® en aquéllos de 75 años o más. Pacientes con insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Kadcyla® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La posible necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal severa no puede determinarse debido a que no se cuenta con datos suficientes, y por lo tanto estos pacientes deben ser controlados estrechamente. Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación posológica específica. Fertilidad, embarazo y lactancia: las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kadcyla® y hasta 7 meses después de recibir la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes de sexo masculino o sus parejas de sexo femenino también deben utilizar métodos confiables de anticoncepción. No se recomienda utilizar trastuzumab emtansina durante el embarazo y se debe advertir a las mujeres antes de que se queden embarazadas sobre la posibilidad de que este medicamento cause daño fetal. Si se produce el embarazo, se debe consultar de inmediato con el médico. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyla®, se recomienda un estricto control realizado por equipo multidisciplinario. Las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Kadcyla® y pueden reanudarla 7 meses después de finalizar el mismo. Sobredosificación: No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe monitorear estrictamente al paciente para controlar la presencia de signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento adecuado para los síntomas. Se han informado casos de sobredosis durante el tratamiento de trastuzumab emtansina, la mayoría de los cuales estaban asociados con trombocitopenia e incluyeron una muerte. Incompatibilidades: la solución de dextrosa 5% no debe utilizarse para la reconstitución o la dilución, ya que produce la agregación de la proteína. Conservación: Viales: Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C. No congele la solución reconstituida. No congele la solución para infusión que contiene la solución reconstituida. Desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido con agua para inyectables debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, los viales reconstituidos pueden almacenarse durante un máximo de 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C, siempre que se hayan reconstituido en condiciones asépticas controladas y validadas, y se debe eliminar pasado ese tiempo. La solución reconstituida de Kadcyla® debe diluirse en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC. La solución de Kadcyla reconstituida diluida en cloruro de sodio al 0,9% o al 0,45 %, es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2° C y 8° C, siempre que haya sido preparada en condiciones asépticas controladas y validadas. Pueden observarse partículas en el almacenamiento si se la diluye en cloruro de sodio al 0,9%. Debe utilizarse un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,22 µm cuando el concentrado para infusión se diluya en solución de 9mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para infusión. Si se utiliza una infusión que contenga 0,45% de cloruro de sodio puede utilizarse sin un filtro en línea (sin adsorción de proteínas) de 0,22 µm. No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para la reconstitución o dilución, ya que produce la agregación de la proteína. Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Nota: "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica". Presentación: envase con 1 vial de 15 ml con 100 mg; envase con un vial de 20 ml con 160 mg.

Disp ANMAT 5082 29 jun 2015. RI + EMA + CDS: 4.0C

Si ocurre un embarazo durante el tratamiento con Kadcyla® o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de Kadcyla®, por favor reporte el embarazo inmediatamente a la línea de farmacovigilancia de Roche 0800-77-ROCHE (76243). Se requerirá información adicional durante un embarazo con exposición a Kadcyla® y durante el primer año de vida del bebé. Esto permitirá a Roche comprender mejor la seguridad de Kadcyla® y proveer información apropiada a las autoridades sanitarias, prestadores de salud y pacientes.

Anticoncepción en varones y mujeres Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban trastuzumab emtansina y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes varones o sus parejas femeninas también deben utilizar anticoncepción eficaz.

Embarazo No hay datos del uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de trastuzumab emtansina, puede causar daño fetal o muerte cuando se administra a mujeres embarazadas. En la etapa de post-comercialización, se han reportado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. Estudios en animales con maitansina, una entidad química estrechamente relacionada de la misma clase maitansinoide que DM1, sugieren que DM1, el componente citotóxico inhibidor de los microtúbulos de trastuzumab emtansine, se espera que sea teratogénico y potencialmente embriotóxico. No se recomienda la administración de trastuzumab emtansina a mujeres embarazadas, y debería informarse a las mujeres de la posibilidad de daño al feto antes de embarazarse. Las mujeres que queden embarazadas deben contactar a su médico de inmediato. Si una mujer embarazada es tratada con trastuzumab emtansina, se recomienda monitoreo estrecho mediante un equipo multidisciplinario.

Lactancia No se sabe si se excreta trastuzumab emtansina en la leche materna. Debido a que muchos productos medicinales se excretan en la leche humana y dado el potencial de reacciones adversas serias en niños lactantes, las mujeres deben discontinuar la lactancia antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Las mujeres pueden comenzar a amamantar 7 meses luego de concluir el tratamiento.

Fertilidad No se han conducido estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con trastuzumab emtansine.

Roche

3

3 razones:
eficacia, seguridad y calidad de vida

2

2da. línea
El momento indicado

1

producto:
Kadcyla®

El primer conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Kadcyla®
trastuzumab emtansine

Herceptin® Trastuzumab. **Indicaciones**: *Cáncer de mama*. Herceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 positivo: a) Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, excepto que éste no esté indicado. b) En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas. c) En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. d) En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab. Herceptin® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz en HER2 positivo: a) Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde). b) Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. c) En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. d) En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin® para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro. *Cáncer gástrico metastásico*. Herceptin® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2 positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para las metástasis. **Posología y formas de administración:** Antes de iniciar la terapia con Herceptin® es obligatorio realizar pruebas de HER2. El tratamiento con Herceptin® debe iniciarse únicamente por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud. Es importante revisar el Prospecto Información para Profesionales del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según se prescribió. Para evitar errores de medicación, es importante leer atentamente las etiquetas de los viales para asegurarse que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina. Dosis habitual: Pauta semanal (cáncer de mama): *Inicio:* Herceptin® 4mg/kg de peso corporal. *Dosis posteriores:* Herceptin® 2 mg/kg de peso corporal semanal. Pauta cada 3 semanas (cáncer de mama, cáncer gástrico metastásico): *Inicio:* Herceptin® 8mg/kg de peso corporal. *Dosis posteriores:* Herceptin® 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas. *Duración del tratamiento:* Los pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer gástrico metastásico deben ser tratados con Herceptin® hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin® durante 1 año (18 ciclos cada 3 semanas) o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero. Herceptin® se administra en infusión I.V. de solución de cloruro de sodio al 0,9% durante 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante al menos 6 horas tras el comienzo de la primera infusión, y durante 2 horas tras el inicio de las infusiones siguientes para detectar síntomas como fiebre o escalofríos u otras manifestaciones relacionadas con la infusión. La interrupción de la infusión puede ayudar a controlar esos síntomas. La infusión puede continuarse cuando los síntomas disminuyan. Si la dosis inicial es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos. Se debe disponer de un equipo de emergencias. Herceptin® no debe administrarse en inyección intravenosa rápida o en bolo. Conviene evitar utilizar soluciones de glucosa (5%). **Contraindicaciones**: Herceptin® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno. **Precauciones y advertencias**: Los pacientes tratados con Herceptin® tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Excepcionalmente se han observado reacciones adversas graves a la infusión con Herceptin®. Se han comunicado reacciones pulmonares graves y enfermedad pulmonar intersticial con el uso de Herceptin®. El agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el Herceptin® inyectable multidosis (presentación de 440 mg) contiene alcohol bencílico, por lo que en caso de pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico el polvo debe diluirse únicamente con agua para preparaciones inyectables, y emplearse sólo una dosis por frasco, descartando cualquier residuo no utilizado. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos siete meses después de concluido el mismo. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses después de su finalización. **Reacciones adversas:** entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin® se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la etapa de poscomercialización (tanto solo o en combinación con quimioterapia) son: infección, neumonía, sepsis neutropénica, cistitis, herpes zóster, gripe, nasofaringitis, sinusitis, infección cutánea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erisipelas, celulitis, sepsis, progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia, neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos / leucopenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, disminución de peso / pérdida de peso, anorexia, hiperpotasemia, ansiedad, depresión, insomnio, pensamiento anormal, temblor, vértigo, cefalea, neuropatía periférica, parestesia, hipertonía, somnolencia, disgeusia, ataxia, paresia, edema cerebral, conjuntivitis, lagrimeo aumentado, sequedad ocular, papiledema, hemorragia retinal, sordera, disminución de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, aleteo cardíaco, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca (congestiva), Taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía, derrame pericárdico, shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia, ritmo de galope, sofocos, hipotensión, vasodilatación, sibilancias, disnea, tos, epistaxis, rinorrea, asma, alteración pulmonar, faringitis, derrame pleural, neumonitis, fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, infiltración pulmonar, edema pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, broncoespasmo, hipoxia, disminución de la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, pancreatitis, hemorroides, sequedad de boca, lesión traumática hepatocelular, hepatitis, sensibilidad del hígado, ictericia, insuficiencia hepática, eritema, erupción cutánea, hinchazón de cara, alopecia, alteración en las uñas, acné, sequedad de piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicoclasia, dermatitis, urticaria, angioedema, artralgia, tensión muscular, mialgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en las extremidades, trastornos renales, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, insuficiencia renal, oligohidramnios, inflamación de la mama/mastitis, astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga, síntomas gripales, reacción relacionada con la administración, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico, malestar, edema, contusión.Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.**Poblaciones especiales:** los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin® no se altera con la edad o la insuficiencia renal. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos ni en pacientes con alteración renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la alteración renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab. No existe un uso relevante de Herceptin® en la población pediátrica. **Sobredosificación**: No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con seres humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de Herceptin solo. **Conservación**: *Viales:* Deben conservarse a 2-8° C. No debe congelarse la solución reconstituida. Solución para infusión: *Vial con 150 mg:* Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2° C - 8° C. La solución para infusión (de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto es física y químicamente estable durante 24 horas a temperatura de 2°C a 8 °C. Desde el punto de vista microbiológico, tanto la solución reconstituida como la solución para infusión intravenosa deben usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas. Vial con 440 mg: El contenido de un vial de Herceptin® reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables suministrada con el envase puede conservarse durante 28 días a una temperatura comprendida entre 2° C y 8° C. La solución reconstituida contiene un conservante y puede entonces utilizarse en administraciones repetidas. Cualquier resto de solución reconstituida deberá desecharse en un plazo de 28 días. Si se utiliza agua para preparaciones inyectables sin conservante, la solución de Herceptin® reconstituida deberá utilizarse en forma inmediata, sólo debe ser utilizada una dosis por vial, y cualquier porción no administrada debe ser descartada. Las soluciones para infusión (de cloruro de sodio al 0,9%) que contiene el producto reconstituido es física y químicamente estable durante 24 horas entre 2° C a 8° C. Desde el punto de vista microbiológico, la solución para infusión intravenosa de Herceptin debe usarse inmediatamente. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento previo al uso del medicamento que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución hayan tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Herceptin® no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. ***Nota:*** "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica". **Presentación**: vial con 440 mg + 1 vial con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables, vial de 150 mg.

Disp ANMAT 0207 12 ene 2015. RI + EMA + ANMAT C004/13 + CDS: 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3150 (B1610BAL) Ricardo Rojas, Tigre, Pcia. de Buenos Aires.
Para obtener información específica contactar vía correo electrónico a argentina.informacion_medica@roche.com
o al teléfono 0800-77-ROCHE (76243). Impreso en la República Argentina. 2015. Sin valor comercial.

Herceptin® trastuzumab

La mejor chance de cura en cáncer de mama HER2 positivo temprano[1, 2, 3, 4]

La experiencia en más de 1,5 millones de pacientes confirma la elección de Herceptin®[5]

Si ocurre un embarazo mientras una paciente se encuentra recibiendo Herceptin o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin, por favor reporte el embarazo inmediatamente a la línea de farmacovigilancia de Roche 0800-77 ROCHE (76243) o por mail a argentina.safety@roche.com

Se solicitará información adicional durante un embarazo expuesto a Herceptin y durante el primer año de vida del bebé. Esto le permitirá a Roche comprender mejor la seguridad de Herceptin y brindar información apropiada a autoridades regulatorias, profesionales de la salud, y pacientes.

Advertencias para mujeres embarazadas y potencialmente embarazadas

• Debe evitarse la terapia con Herceptin durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. Hay información limitada referida al uso de Herceptin en mujeres embarazadas, y no se ha establecido que el uso de Herceptin durante el embarazo y la lactancia sea seguro. • No hay datos disponibles de fertilidad. • En la etapa de post-comercialización, se han reportado casos de alteración en el crecimiento o la funcionalidad renal fetal asociados con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas recibiendo Herceptin. • Se debe verificar si la paciente se encuentra embarazada antes de iniciar el tratamiento con Herceptin. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin. • Se debe monitorear estrechamente a las pacientes que quedan embarazadas durante la terapia con Herceptin, o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin, para detectar oligohidramnios. • Se desconoce si Herceptin se excreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se excreta en la leche humana, y se desconoce el potencial daño para el bebé, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Herceptin y hasta 7 meses luego de la última dosis.

Referencia 1. Goldhirsch A, Piccart-Gebhart MJ, Procter M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Presentación oral en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio, Estados Unidos, 4 al 8 de diciembre de 2012 (S5–2). 2. Gelber RD, Goldhirsch A, Piccart M, et al. HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. Presentación oral en la Conferencia de la Sociedad Europea de Oncología Medica, Viena, Austria, 28 de septiembre al 2 de octubre de 2012. (Abstract LBA6). 3. Romond E., Suman V.J., Jeong J.-H, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for HER2-positive breast cancer: Final planned joint analysis of overall survival (OS) from NSABP B-31 and NCCTG N9831. Presentación oral en el Simposio de Cáncer de Mama de San Antonio, Texas, Estados Unidos, 4 al 8 de diciembre de 2012 (Abstract S5-5). 4. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet 2010; 375:377–384. 5. PSUR (PBRER) trastuzumab – 25th Sep. 2012 to 24th Mar. 2013 – F. Hoffmann-La Roche LTD Report Number 1053819.

Roche

Herceptin® trastuzumab
Precisión • Poder • Respuesta

La ciencia detrás de la **Inmuno-oncología**

Dedicado a la ciencia visionaria de Inmuno-Oncología, Bristol Myers Squibb está investigando un conjunto diverso de áreas clave en Inmuno-Oncología para aprovechar la inteligencia del sistema inmunológico para combatir el cáncer.

Para obtener más información, visite www.ImmunoOncology.com

Bristol-Myers Squibb

Inmuno-oncología

731AR15PR03084-01-01

Índice

EDITORIAL 17
Gianni Bonadonna precursor de la oncología moderna

El trastuzumab subcutáneo: una ventajosa formulación que cubre necesidades clínicas. Revisión de sus usos en el cáncer de mama Her2 positivo 19
Ernesto Korbenfeld

Medio ambiente y cáncer: aplicaciones prácticas de la encíclica ecológica papal para preservar nuestra salud 26
Mario Bruno

4.° Día de la Concientización de los Tumores Cerebrales en Argentina. Una década de trabajo: ¿Cómo empezaron y cómo continuamos? 28
Alejandra T. Rabadán

XI Jornadas Interdisciplinarias de Oncología Clínica del Interior-SAC 29

Caso clínico: PET-TC F18-colina en un paciente con recaída bioquímica de cáncer de próstata e imágenes convencionales negativas 30
Florencia Bambaci, Martín Eleta, David Polillo

La Revista Argentina de Cancerología es una publicación de la Sociedad Argentina de Cancerología, Asociación Civil.

Producción editorial, comercial y gráfica
Content Medicine
Content Medicine © 2015
tel./fax (5411) 3220-3380
e-mail: info@contentmedicine.com
http://contentmedicine.com/
Diagramación y diseño editorial: Andrés Bermejo Fernández

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, sin el permiso del editor y de los autores.

El contenido de los conceptos vertidos en los trabajos publicados en la presente edición es de exclusiva responsabilidad de los autores.

Hecho el depósito legal en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual 08856. ISSN 0325 -142X

www.socargcancer.org.ar

Laboratorio Internacional Argentino SA

LÍNEA ONCOLÓGICA

Desarrollamos y manufacturamos medicamentos con los más altos estándares de calidad del mercado y al alcance de toda la comunidad.

Datur
Imatinib

Holista
Pemetrexed

Prosterona
Acetato de abiraterona

Planta La Plata
Ruta Nac 2
Parque Ind. La Plata
Buenos Aires (CP 1900)
(0221) 491-5333

Planta Liniers
Madero 135
Buenos Aires (CP 1408)
(54-11) 4016-4200

Planta Pompeya
Tabaré 1641
Buenos Aires (CP 1437)
(54-11) 4918-8492/5757

Planta Pilar
Calle 8 N° 90 Pq. Ind. Pilar
Buenos Aires (CP 1629)
(0230) 4496109

Planta Quilmes
Av. 12 de Octubre 4444
Buenos Aires (CP 1879)
(54-11) 4200-5389

Laboratorio Internacional Argentino SA

EDITORIAL

Gianni Bonadonna precursor de la oncología moderna

A los 81 años, falleció el doctor Gianni Bonadonna, un precursor de la oncología actual. Será recordado por los avances terapéuticos en el linfoma de Hodgkin y por el cambio revolucionario del tratamiento para la cura del cáncer de mama al introducir la quimioterapia con criterio adyuvante, en un protocolo cuyos resultados se conocieron en 1976, en un artículo publicado en *The New England Journal of Medicine*.

Por más de treinta años, desarrolló su frondosa actividad en el Instituto Nacional de Tumores de la calle Giacomo Venezian, en Milán. En la publicación de su libro *Medici umani, pazienti, guerrieri* (Médicos, pacientes humanos, guerreros), reconstruye su biografía y cuenta cómo un derrame cerebral, mientras recorría la década de sus 60 años de edad, le produjo un bloqueo de su investigación, pero le abrió una nueva puerta destinada a profundizar el aspecto humanitario de la medicina, al ponerse en la piel de los pacientes. Decía en este libro: "En la escuela de médicos, se llega sin preparación en relación con el aspecto humanitario. Es el tiempo en el que la Facultad de Medicina debe brindar una nueva prueba para aquellos que deben cuidar de su pueblo: la de la humanidad". Su última obra, de hace un año, se llamó *Appuntamento col padreterno* (Cita con Dios Todopoderoso).

RIÑÓN

VIVIR MÁS Y MEJOR

BAYER

Sorafenib, seguridad y experiencia respaldadas por años de trayectoria en RCC avanzada.

Nexavar® (sorafenib)

0800-888-Nexo(6396)
www.bayer.com.ar

NEXAVAR
FÓRMULA Cada comprimido recubierto contiene: 200 mg de sorafenib. **ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antineoplásico. **INDICACIONES** Tratamiento de pacientes con carcinoma celular renal (CCR) avanzado. Tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no operable. **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN** Adultos: 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) tomados dos veces al día fuera de las comidas, por lo menos 1 hora antes ó 2 horas después de las mismas. Duración del tratamiento: El tratamiento debe continuarse hasta que ya no suponga ningún beneficio clínico para el paciente o hasta que se manifieste una toxicidad no aceptable. Pediatría: no se ha establecido la seguridad y eficacia de NEXAVAR en pacientes pediátricos. Ancianos (mayores de 65 años): sexo o peso corporal del paciente no exigen ningún ajuste de dosis. Pacientes con insuficiencia hepática: La exposición sistémica y datos de seguridad fueron comparables en pacientes con CHC con insuficiencia hepática Child-Pugh A y B. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no sometidos a diálisis. NEXAVAR no se ha estudiado en pacientes dializados. Pacientes con toxicidad cutánea: Esquema sugerido de modificación de dosis en pacientes con toxicidad cutánea: Grado 1: Adormecimiento, disestesia, parestesia, hormigueo, tumefacción indolora, eritema o falta de confort en manos o pies que no interrumpen la vida normal diaria: Toda aparición: Continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Grado 2: Eritema doloroso y tumefacción de manos o pies y/o falta de confort que afecta las actividades normales del paciente: 1° aparición: continuar con el tratamiento con NEXAVAR y considerar una terapia tópica para el alivio sintomático. Si no hay una mejora dentro de los siete días o hay una 2° ó 3° aparición: interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con sorafenib, disminuir la dosis diaria en 1 nivel (a 400 mg diarios o cada segundo día). 4° aparición: interrumpir el tratamiento con NEXAVAR. Grado 3: Descamación, ulceración, ampollas o dolores severos en manos y pies, o falta de confort severo que provoca que el paciente esté inhabilitado de trabajar o de realizar las actividades diarias. 1° o 2° aparición: Interrumpir el tratamiento con NEXAVAR hasta que la toxicidad disminuya a grado 0 o 1. Luego de reanudar el tratamiento con NEXAVAR, disminuir la dosis 1 nivel (400 mg diarios o 400mg cada segundo día). 3° aparición: discontinuar el tratamiento con NEXAVAR. **CONTRAINDICACIONES** NEXAVAR está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave conocida a sorafenib o a cualquiera de sus excipientes. **ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO** Embarazo: el sorafenib puede causar daño cuando es administrado a una mujer embarazada. Lactancia: no se sabe si el sorafenib es excretado por la leche humana. Hipertensión: en los pacientes tratados con sorafenib, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión. En general la hipertensión fue de leve a moderada, se produjo al inicio del tratamiento y fue controlable con una terapia antihipertensiva estándar. La presión sanguínea deberá controlarse durante las primeras seis semanas de la terapia con NEXAVAR y luego controlarse y tratarse en caso necesario, según las prácticas médicas estándar. En caso de hipertensión grave o persistente, o de crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe ser considerada la interrupción temporaria o permanente de NEXAVAR. Isquemia cardíaca y/o infarto: Se sopesará la interrupción temporal o permanente de NEXAVAR si el paciente presenta isquemia cardíaca o infarto de miocardio. Prolongación del intervalo QT: NEXAVAR ha demostrado prolongar el intervalo QT / QTc que puede conducir a un mayor riesgo de arritmias ventriculares. Cuando se utiliza NEXAVAR en estos pacientes debe ser considerado el control periódico con electrocardiogramas y electrolitos (magnesio, potasio, calcio) durante el tratamiento. Hemorragia: puede producirse un incremento del riesgo de sangrado después de la administración de sorafenib. Si un evento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de NEXAVAR. Perforación gastrointestinal: la perforación gastrointestinal es un evento adverso poco frecuente informado en menos del 1% de los pacientes medicados con NEXAVAR. Complicaciones en la cicatrización de heridas: no se han realizado estudios formales sobre el efecto de NEXAVAR en la cicatrización de heridas. En pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con NEXAVAR como medida de precaución. **REACCIONES ADVERSAS.** Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) entre los pacientes con carcinoma hepatocelular o carcinoma de células renales, que se consideraron relacionadas con NEXAVAR, comprenden fatiga, pérdida de peso, reacción cutánea en manos y pies, alopecia, diarrea, anorexia, náuseas, dolor abdominal, hipertensión, infección y hemorragia. Datos adicionales de varios ensayos clínicos. Los demás acontecimientos adversos y anomalías de laboratorio relacionadas con la medicación, que se exponen seguidamente, se notificaron en ensayos clínicos (muy frecuentes: 10% o más; frecuentes: desde el 1% hasta menos del 10%; poco frecuentes: del 0,1% hasta menos del 1%): Cardiovasculares: frecuentes: insuficiencia cardíaca congestiva, isquemia o infarto de miocardio; poco frecuentes: crisis hipertensiva, Raro: prolongación del intervalo QT. Dermatológicos: muy frecuentes: eritema; frecuentes: dermatitis exfoliativa, acné, rubefacción, foliculitis, queratoacantomas / carcinoma de células escamosas de piel, hiperqueratosis; poco frecuentes: eccema, eritema multiforme. Digestivos: muy frecuentes: aumento de la lipasa, aumento de la amilasa; frecuentes: mucositis, estomatitis (incluidos la sequedad de boca y glosodinia), dispepsia, disfagia, reflujo gastrointestinal; poco frecuentes: pancreatitis, gastritis, perforación gastrointestinal. Recuerde que las elevaciones de la lipasa son muy frecuentes (41%, ver más adelante); el diagnóstico de pancreatitis no se debe establecer únicamente sobre la base de unas cifras anormales de laboratorio. Trastornos hepatobiliares: raros: hepatitis inducida por fármacos. Trastornos generales: muy frecuentes: infección, hemorragia (incl. gastrointestinal y del aparato respiratorio así como casos poco frecuentes de hemorragia cerebral), astenia, dolor (incluidos el dolor de boca, tumoral y el dolor óseo), pirexia, disminución del apetito; frecuentes: trastorno seudogripal. Hematológicos: muy frecuentes: leucocitopenia, linfocitopenia; frecuentes: anemia, neutrocitopenia, trombocitopenia; poco frecuentes: valor anormal de INR. Hipersensibilidad: poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (entre ellas, reacciones cutáneas y urticaria); reacción anafiláctica. Metabólicos y nutricionales: muy frecuentes: hipofosfatemia; frecuentes: aumentos pasajeros de las transaminasas, hipocalcemia, hipocalemia, hiponatremia, hipotiroidismo; poco frecuentes: deshidratación, aumentos pasajeros de la fosfatasa alcalina, aumento de la bilirrubina (incluida la ictericia), hipertiroidismo, colecistitis, colangitis. Osteomusculares: muy frecuentes: artralgia; frecuentes: mialgias, espasmos musculares. Sistema nervioso y psiquiatría: frecuentes: depresión, disgeusia; poco frecuentes: acúfenos, leucoencefalopatía posterior reversible. Aparato Renal/Genitourinario: frecuentes: falla renal, proteinuria; raros: síndrome nefrótico. Aparato reproductor: frecuentes: disfunción eréctil; poco frecuentes: ginecomastia. Respiratorios: frecuentes: disfonía, rinorrea; poco frecuentes: eventos similares a la enfermedad pulmonar intersticial.* Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales. Tales acontecimientos son poco frecuentes o menos frecuentes que los acontecimientos poco frecuentes. Además, durante los ensayos clínicos con NEXAVAR se notificaron de manera infrecuente los siguientes acontecimientos adversos de interés médico: accidente isquémico transitorio, arritmia, tromboembolia. No se estableció la relación causal entre estos acontecimientos y NEXAVAR. Experiencias adversas post-comercialización: Se han identificado las siguientes reacciones farmacológicas adversas durante el uso postautorización de NEXAVAR®. Dermatológicos: dermatitis por respuesta anamnésica a radioterapia, síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis leucocitoclástica, necrólisis epidérmica tóxica Hipersensibilidad: angioedema. Músculoesqueléticos: rabdomiólisis. Respiratorios: eventos similares a una enfermedad pulmonar intersticial (que pueden hacer peligrar la vida o tener un desenlace mortal). * Estos acontecimientos pueden ser potencialmente mortales o mortales **PRESENTACION:** Envases con 112 comprimidos. VENTA BAJO RECETA. Fabricado por Bayer Schering Pharma AG. Leverkusen. Alemania. En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A. Especialidad medicinal autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 53.101.
Vers. CCDS 21
Fecha de revisión: 07/01/2014

LAR-SIN-052015-0376

Artículo Original 19-25
Revista Argentina de Cancerología
Volumen XLIII • N.º 2 - 2015

El trastuzumab subcutáneo: una ventajosa formulación que cubre necesidades clínicas. Revisión de sus usos en el cáncer de mama Her2 positivo

Ernesto Korbenfeld

Introducción

El trastuzumab (Herceptin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 cuyo mecanismo de acción es ejercido a través de la unión a su blanco terapéutico, el receptor de membrana Her2. El trastuzumab ha modificado radicalmente el curso del cáncer de mama Her2+ desde su aprobación como tratamiento en la enfermedad avanzada prolongando la sobrevida y con criterio adyuvante en la enfermedad temprana aumentando la posibilidad de curación.[1-5] Hasta recientemente, la vía endovenosa era la única ruta de administración del trastuzumab.

Los pacientes con enfermedad temprana Her2+, deben acudir al hospital de día para la infusión endovenosa de trastuzumab durante 90 minutos (dosis de carga) y luego durante 30 a 60 minutos (dosis de mantenimiento) cada 3 semanas generalmente por un año. El novedoso desarrollo de la formulación subcutánea es otro paso importante en el cuidado de estos pacientes dado que simplifica el tratamiento y alivia a los pacientes de las reiteradas infusiones endovenosas.[6]

El trastuzumab subcutáneo en un régimen de dosis fijas de 600 mg ha sido aprobado en Europa por la EMA (*European Medicines Agency*) en septiembre del 2013 para su uso como terapias adyuvante y neoadyuvante en el cáncer de mama localizado Her2+ y también en la enfermedad avanzada[7], así como en nuestro país por el ANMAT el 12 de junio del corriente año.

Desarrollo del Trastuzumab subcutáneo

Inicialmente, el trastuzumab comenzó a utilizarse en infusiones endovenosas semanales de 4 mg/kg de peso como dosis de carga seguido de dosis de mantenimiento de 2 mg/kg de peso. Rápidamente el régimen cada 3 semanas de 8 mg/kg como dosis de carga y 6 mg/kg en dosis subsecuentes demostró su equivalencia en términos de eficacia y tolerabilidad permitiendo la administración conjunta de trastuzumab con esquemas trisemanales de quimioterapia en la práctica clínica.[6]

El desarrollo de la formulación de trastuzumab subcutáneo se basó en un esquema de administración cada 3 semanas que requiere gran volumen de solución para administrar una dosis adecuada (5 ml). La capa subcutánea contiene una matriz de fibras de ácido hialurónico y colágeno que restringen el volumen de administración subcutánea a 1-2 ml. La enzima hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) permite una degradación local y temporal del ácido hialurónico resultando en un área subcutánea de mayor dispersión y facilita la mayor entrega de fluidos en forma subcutánea. Luego de la administración subcutánea, el tejido celular subcutáneo retorna a su normalidad debido a un remodelamiento fisiológico.[8,9] La rHuPH20 fue

aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration)* para su utilización junto con otras drogas como anticuerpos o morfina posibilitando la coadministración de fármacos en forma subcutánea. La formulación de trastuzumab subcutáneo contiene dosis adecuadas de 10.000 u de rHuPH20 como excipiente en concordancia al volumen a ser administrado (5 ml).[6,10-11]

Consideraciones Farmacocinéticas

Un régimen de dosis fijas fue desarrollado con los objetivos de ahorrar tiempo en la reconstitución así como evitar cálculo de dosis y potenciales errores.

La dosis de los anticuerpos monoclonales se calculan habitualmente de acuerdo a la superficie corporal (mg/m^2) como con el cetuximab y el rituximab o el peso corporal (mg/kg) como con el bevacizumab y el trastuzumab endovenoso. Sin embargo, otros anticuerpos monoclonales se pueden administrar en dosis fijas, especialmente con anticuerpos que poseen una gran ventana terapéutica como por ejemplo con el denosumab y alemtuzumab. En estos casos, las variaciones en la superficie corporal no determinarían falta de eficacia y/o mayor toxicidad.

En estas situaciones, adecuados estudios deben realizarse para demostrar que pacientes con gran superficie corporal no sean subdosificados y pacientes con pequeña superficie corporal no sean sobredosificados en esquemas con dosis fijas.[6]

Habitualmente los anticuerpos monoclonales se extravasan por convección y son eliminados por catabolismo y/o depuración mediado por su blanco terapéutico.

Su distribución y eliminación es por lo tanto pobremente afectado por la superficie corporal.[12] Wang y col. publicaron un trabajo donde concluyeron que algunos anticuerpos monoclonales incluyendo el trastuzumab endovenoso podrían administrarse en dosis fijas dada la muy poca variabilidad farmacocinética, con similar distribución del área bajo la curva (AUC) y concentración máxima plasmática (Cmax), entre pacientes de diferente tamaño corporal.[13]

Un inicial estudio Fase I/Ib con trastuzumab subcutáneo tuvo como objetivo alcanzar concentraciones de trastuzumab séricas similares a las alcanzadas con trastuzumab endovenoso con dosis de 6 mg/kg de peso. Se incluyeron 22 sujetos varones sanos en una primera etapa y luego 42 pacientes mujeres con cáncer Her2+ con dosis crecientes de trastuzumab subcutáneo de 6, 8, 10 y 12 mg/kg de peso. El AUC y la concentración mínima (Cmin) en pacientes que recibieron trastuzumab subcutáneo 8 mg/kg de peso fue comparable con aquellos pacientes que recibieron trastuzumab endovenoso 6 mg/kg de peso. En este estudio no se reportaron muertes ni eventos adversos serios ni se modificaron las dosis por toxicidad. De los 58 participantes que recibieron trastuzumab subcutáneo, 18 reportaron reacciones adversas locales que incluyeron eritema, decoloración, inflamación y dolor en el sitio de inyección, todas de grado leve excepto en 2 casos que fue de grado moderado. Se registraron menores reacciones relacionadas con la infusión.

Finalmente la dosis fija de trastuzumab subcutánea de 600 mg cada 3 semanas fue determinada utilizando modelos farmacocinéticos y simulaciones que permitieron alcanzar concentraciones plasmáticas mayores a 20 µg/ml después de la primera dosis para evitar la dosis de carga, concentraciones plasmáticas plateau >20 µg/ml para asegurar la eficacia y comparables AUC con las dosis de trastuzumab endovenoso de 8 mg/kg de peso (dosis de carga) seguidos de 6 mg/kg de peso (dosis de mantenimiento).[14]

Eficacia Clínica y Tolerancia: Estudio HannaH

El estudio HannaH publicado en el *Lancet Oncology* es un estudio fase III, abierto, randomizado e internacional conducido en pacientes con cáncer de mama Her2 + localizado o locorregionalmente avanzado tratadas con terapia (neo)adyuvante de trastuzumab endovenoso o subcutáneo.[15]

El estudio incluyó 596 pacientes con cáncer de mama Her2+, con estadios I a IIIC, con tumores de más de 1 cm, ECOG 0 o 1 y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) basal ≥ 55 %. Las pacientes se randomizaron en 2 ramas en una proporción 1:1 y se estratificaron según tumor

operable vs localmente avanzado vs inflamatorio y status de los receptores hormonales. La rama control con 298 pacientes recibió trastuzumab endovenoso con dosis de 8 mg/kg de peso (dosis de carga) seguidos de 6 mg/kg de peso (dosis de mantenimiento) cada 3 semanas. El brazo experimental con 297 pacientes recibió trastuzumab subcutáneo 600 mg dosis fija (sin dosis de carga) en un volumen de 5 ml (incluyendo 10.000 u de rHuPH20) cada 3 semanas con una jeringa y aguja subcutáneas en cada muslo alternativamente durante aproximadamente 5 minutos realizado por un equipo de enfermería previamente capacitado. En ambos brazos, la quimioterapia neoadyuvante incluyó 4 ciclos de docetaxel de 75 mg/m^2 cada 21 días seguidos de 4 cursos con el esquema FEC (5Fluoruracilo 500 mg/m^2, epirrubicina 75 mg/m^2 y ciclofosfamida 500 mg/m^2) concurrente con trastuzumab (Figura 1). La cirugía del tumor primario fue realizada de acuerdo a las prácticas locales así como la radioterapia y hormonoterapia adyuvante. Luego de la cirugía, las pacientes completaron 1 año de trastuzumab endovenoso o subcutáneo según la rama previamente asignada por randomización. Ambos brazos de control estaban balanceados de acuerdo a las características demográficas y del tumor primario. La intensidad de dosis relativa de trastuzumab en ambos grupos de tratamiento estuvo por encima del 96 %.[15]

Los objetivos primarios del estudio incluyeron la tasa de respuesta completa patológica (RCp) definida como la ausencia de carcinoma infiltrante en el tumor primario y la Concentración mínima (Cmin) de trastuzumab previo a la cirugía (predosis del ciclo 8).

La tasa de RCp fue de 40,7 % y 45,4 % (RCp total de 34,2 % y 39,2 %) en las ramas endovenosas y subcutáneas respectivamente (Ver Figura 2). La C min predosis ciclo 8 fue de 51,8 µg/ml en el brazo de trastuzumab endovenoso y 69,0 µg/ml en la rama de trastuzumab subcutánea respectivamente, con similares porcentajes de variación (52,5 % vs. 55,8 %). Ambos objetivos primarios del estudio alcanzaron los predefinidos criterios de no inferioridad.

Los resultados de los objetivos secundarios del estudio incluyeron un 98,7 % de pacientes en la rama endovenosa y un 97 % de las pacientes en la rama de trastuzumab subcutánea que alcanzaron la C min mayor de 20 µg/ml así como una AUC media día 0 a 21 similar entre la administración endovenosa (1,978 µg/ml día) y la subcutánea (2,108 µg/ml día). La tasa de respuestas globales, parciales y completas tampoco tuvieron diferencias significativas entre ambos grupos. En la rama endovenosa fueron de 88,8 %, 67,7 % y 21,2 % y en la rama subcutánea de 87,2 %, 65,5 % y 21,7 % respectivamente. La mediana del tiempo a la respuesta fue de 6 semanas en ambos brazos.

FIGURA 1. Diseño del estudio HannaH.

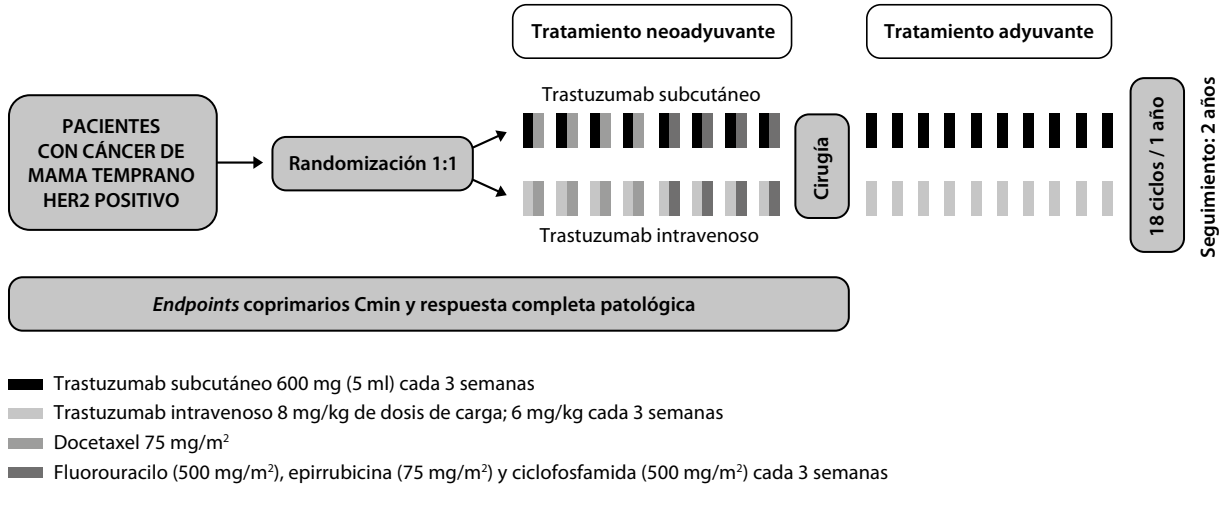
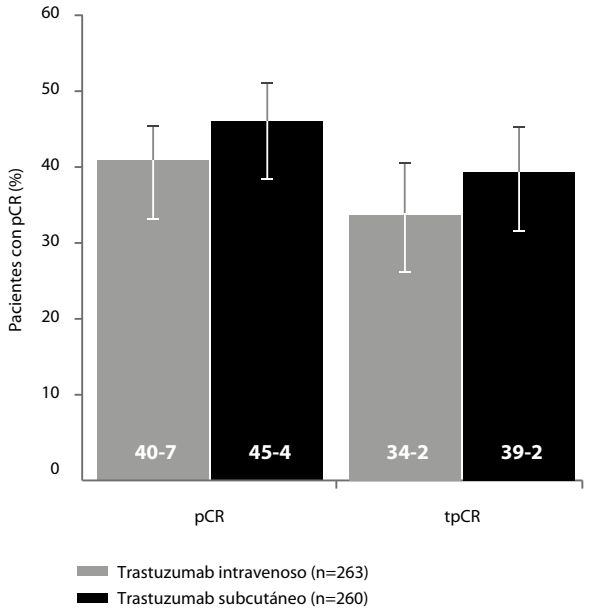


FIGURA 2. Proporción de pacientes que alcanzan respuesta completa patológica (RCp)



En cuanto al perfil de toxicidades, los eventos adversos más comunes fueron alopecia (62,8 % vs. 62,6 %), náuseas (48,7 % vs. 48,5 %), neutropenia (46,3 % vs. 44,1 %), diarrea (36,6 % vs. 33,7 %) y astenia (25,2 % vs. 24, %) en las ramas endovenosas y subcutánea respectivamente. La misma proporción de pacientes experimentaron eventos adversos severos (Grado III, IV y V) (52 %) en ambos grupos; los más comunes fueron neutropenia, leucopenia y neutropenia febril. Hubo 4 eventos adversos serios que condujeron a la muerte, uno en la rama endovenosa y 3 participantes en el brazo subcutáneo. La incidencia de eventos adversos serios fue menor en el grupo endovenoso (12,4 %) comparado con el grupo subcutáneo (20,9 %) atribuible a mayor reporte de infecciones, con y sin neutropenia, con trastuzumab subcutáneo.

Se reportaron como eventos adversos serios mayor proporción de eventos adversos grado 3 en la rama con trastuzumab subcutánea que en el brazo endovenoso, quizás por una actitud más conservadora por parte del equipo de investigación en la rama experimental (por ejemplo a través de mayor número de internaciones). No se reportaron infecciones en el sitio de inyección con trastuzumab subcutáneo.

No hubo casos de insuficiencia cardíaca congestiva grado III/IV de la NYHA; sólo 2 casos tuvieron falla cardíaca congestiva grado II de la NYHA en la rama subcutánea y ninguno de la rama endovenosa. El 2,1 % (6 pacientes) del brazo endovenoso y el 2,4 % (7 pacientes) del brazo subcutáneo tuvieron caída de la FEVI ≥ 10 puntos porcentuales del basal y < a 50 %.

En el grupo subcutáneo, 33 pacientes (el 11,1 %) manifestaron reacción en el sitio de inyección, todos fueron de grado I, excepto 2 casos considerados de grado moderado de intensidad.

En 10 pacientes (3,4 %) de la rama endovenosa y en 20 pacientes (6,8 %) del brazo subcutáneo se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab, sin embargo la presencia de los anticuerpos no tuvieron efecto en la tasa de RCp ni en la C min predosis ciclo 8. Además no se detectaron anticuerpos neutralizantes contra trastuzumab o contra rHuPH20.[15]

Se reportó la ausencia de correlación entre el peso corporal y la severidad o la seriedad de los eventos adversos en las pacientes tratadas con la formulación subcutánea.

Las pacientes con menos de 51 kg tuvieron un perfil de seguridad similar al resto de la población tratada con trastuzumab subcutáneo y a las pacientes de trastuzumab endovenoso.[16] Finalmente tampoco existió correlación entre el peso corporal y la tasa de RCp, especialmente en la población obesa (el trastuzumab no se distribuye en la grasa).[17]

Los datos de la sobrevida global (SG) aún no se reportaron por falta de madurez de los datos analizados, pero sí la sobrevida libre de enfermedad (SLE).18 La duración mediana de seguimiento fue de 12,2 meses en la rama de trastuzumab y 12,4 meses en el grupo subcutáneo.[15]

Preferencia por parte de las pacientes: Estudio PrefHer

La preferencia de las pacientes entre trastuzumab subcutáneo o endovenoso fue evaluado en el estudio clínico PrefHer.[19]

El estudio es prospectivo, multicéntrico, abierto de 2 brazos y se enrolaron 248 pacientes con cáncer de mama temprano Her2+ operadas del tumor mamario, sin evidencia de enfermedad residual, una vez finalizada

la quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante), con ECOG de 0 o 1 y FEVI basal ≥ 55 %.

Las pacientes se randomizaron en proporción 1:1 en la rama A que recibió 4 ciclos con trastuzumab subcutáneo seguido de 4 ciclos con trastuzumab endovenoso y la rama B que recibió la secuencia inversa como parte del tratamiento standard de trastuzumab adyuvante (Figura 3). Las características demográficas basales, del tumor primario y la historia del tratamiento previo se encontraban balanceadas en ambas ramas. Se estratificaron en pacientes vírgenes de trastuzumab o que recibieron trastuzumab endovenoso en forma secuencial o concurrente a la quimioterapia pero con al menos 8 (de los 18 ciclos standard planificados) de trastuzumab pendientes a ser administrados previo al enrolamiento.[19]

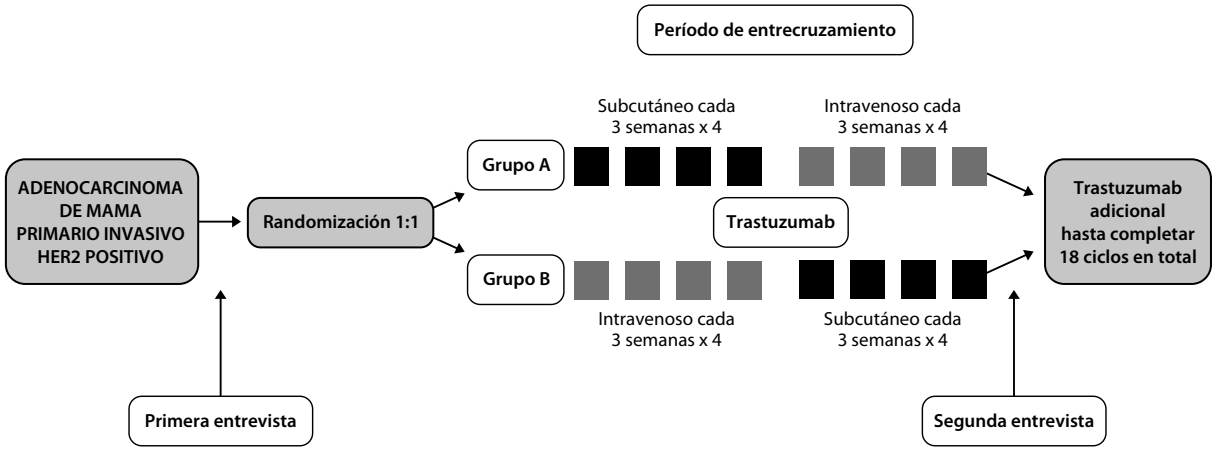
El trastuzumab endovenoso se administró cada 3 semanas con dosis de 8mg/kg de peso (dosis de carga) seguidos de 6 mg/kg de peso (dosis de mantenimiento). El trastuzumab subcutáneo se aplicó con 600 mg dosis fija (sin dosis de carga) en un volumen de 5 ml (incluyendo 10.000 u de rHuPH20) cada 3 semanas y en cada muslo alternativamente durante aproximadamente 5 minutos realizado por un equipo de enfermería previamente capacitado.

Las pacientes en la rama subcutánea se dividieron en 2 cohortes. La cohorte 1 administró el trastuzumab subcutáneo a través de un dispositivo inyectable colocado sobre el muslo (capaz de ser activado por el propio paciente) mientras que la cohorte 2 utilizó la administración de trastuzumab inyectado a través de una jeringa y aguja operados en forma manual. Wynne y col. publicaron un estudio randomizado en varones sanos en el que compararon ambas formas de administración del trastuzumab subcutáneo con similares parámetros farmacocinéticos.[20]

La elección de la ruta de administración, los motivos de la elección y la fuerza de la preferencia fue evaluada a través de 2 entrevistas telefónicas de personal independiente previamente capacitado. La primera entrevista se realizó previa a la randomización con 37 preguntas y duración de aproximadamente 15 minutos, la segunda se realizó al finalizar el período de crossover y constó de 61 preguntas y duración aproximada de 25 minutos.[19]

Globalmente, el 91,5 % de las pacientes prefirió el trastuzumab subcutáneo (95 % IC 87,2-94,7 %), sólo el 6,8 % el trastuzumab endovenoso (95 % IC 3,9-10, 8 %) y el 1,7 % no manifestó preferencias por ninguna forma de administración (95 % IC 0,5-4,3 %). La preferencia por el trastuzumab subcutáneo fue considerada muy fuerte en el 67,4 % de las pacientes (95 % IC 61,0-73,3 %), moderadamente fuerte en el 19,1% y poco fuerte en el 5,1 %. Las principales razones de la elección fueron el ahorro de tiempo y la reducción del dolor y disconfort (Tabla 1). La preferencia de la vía de administración fue evaluada

FIGURA 3. Diseño del estudio PrefHer.



en 103 profesionales de la salud a través de un cuestionario. El 73,8 % prefirió el trastuzumab subcutáneo (95 % IC 64,2-82,0 %), sólo el 1,9% la vía endovenosa y el 24,3 % no expresó preferencia por ninguna. En definitiva, la administración subcutánea de trastuzumab parece ser la vía preferida por los pacientes y el equipo de salud.[19]

TABLA 1. Razones primarias de la elección de los pacientes de la vía de administración

Preferencia subcutánea n=216	N.º
Ahorro de tiempo	95
Menor dolor/disconfort	88
Conveniencia para el paciente	35
Fácil de administrar	33
Problemas con la vía endovenosa	25
Menor stress/ansiedad	15
Otras razones	6
Preferencia endovenosa n=16	**N.º**
Menos dolor, inflamación e irritación	11
Otras	5
Staff de salud	2
Eficacia percibida	1
Consideraciones ecológicas	1

Discusión

La formulación de trastuzumab subcutánea en dosis fijas de 600 mg, en aproximadamente 5 minutos ha demostrado la misma eficacia, similares perfiles farmacocinéticos y comparable tolerabilidad en el ensayo clínico HannaH.[21]

El estudio SafeHer es un estudio prospectivo, internacional, que completó el enrolamiento recientemente con 2500 pacientes con cáncer de mama Her2+ temprano y cuyo objetivo es determinar la seguridad y tolerabilidad del trastuzumab subcutáneo administrado con carácter adyuvante. Se incluyeron 2 cohortes de pacientes, una con el dispositivo inyectable y la otra con una jeringa y aguja operada en forma manual. El seguimiento por un período de 5 años permitirá evaluar la seguridad a largo plazo.[22]

La ruta subcutánea ofrece numerosas ventajas para el paciente, el sistema de salud y la sociedad.

En primer lugar, la administración subcutánea permite una importante reducción en el tiempo de administración. En el estudio HannaH, el tiempo medio de aplicación de trastuzumab subcutáneo fue de sólo 3,3 minutos comparado con los 90,5 minutos en la dosis de carga y 42,9 minutos en las dosis de mantenimiento con trastuzumab endovenoso. Esto determina el ahorro de tiempo tanto para el paciente como para el equipo de salud. Además se considera a la administración subcutánea menos invasiva que la vía endovenosa.[6]

En segundo lugar, la administración en dosis fijas evita el potencial error en el cálculo de dosis y su transcripción. Además, la formulación lista para utilizar reduce el tiempo de preparación y reconstitución de la droga por parte del staff de farmacia. Todas estas ventajas señaladas resultan en una reducción en el costo del tratamiento.[6]

En un estudio realizado en Gran Bretaña, el tiempo del paciente incluyendo la administración y monitoreo fue reducido en un 40 % en las pacientes tratadas con trastuzumab subcutáneo por sobre la administración endovenosa (56 minutos vs 95 minutos). El tiempo del personal de salud fue reducido dramáticamente (16 minutos vs 92 minutos) conformando una reducción del 82,7 % también a favor de la formulación subcutánea. Finalmente, la reducción de los costos fue de un 77,2 % incluyendo desde la preparación en la farmacia hasta la administración del paciente y su monitoreo (£ 33,03 trastuzumab subcutáneo vs £144,96 trastuzumab endovenoso).[23]

Conclusiones

La administración de trastuzumab subcutáneo en dosis fijas de 600 mg durante aproximadamente 5 minutos cada 3 semanas constituye una alternativa válida en términos de eficacia y seguridad en las pacientes con cáncer de mama Her2+. La corta duración de la preparación y administración del trastuzumab subcutáneo por sobre el endovenoso permite un ahorro de tiempo para el paciente y el staff médico, de farmacia y enfermería. Esta nueva formulación y forma de administración del trastuzumab constituye un paso significativo en el mejor cuidado de las pacientes con cáncer de mama Her2+, especialmente en aquellas con pobres accesos venosos.

Referencias

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S *et al* (2001) Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 344: 783–792.

2. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D *et al* (2005) Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 Study Group. *J Clin Oncol* 23: 4265–4274.

3. Smith I, Procter M, Gelber RD *et al* (2007) 2-Year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 369: 29–36.

4. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M *et al* (2012) HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. European Society of Medical Oncology Congress 2012; Vienna, Austria: Abstract LBA6.

5. Goldhirsch A, Piccart M, Procter M *et al* (2012) HERA TRIAL: 2 years versus 1 year of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in women with HER2-positive early breast cancer at 8 years of median follow up. In: San Antonio breast cancer symposium 2012; San Antonio, TX, USA: Abstract S5-2.

6. Launay-Vacher V. An appraisal of subcutaneous trastuzumab: a new formulation meeting clinical needs. Cancer Chemother Pharmacol (2013) 72: 1361-1367.

7. Roche Products Limited (2013) Roche's new timesaving formulation of Herceptin approved in Europe for the treatment of HER2-positive breast cancer [media release]. www.roche.com/media/media_ releases/med-cor-2013-09-02.htm

8. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF, von Gunten CF (2007) Assessing the role of human recombinant hyaluronidase in gravity driven subcutaneous hydration: the INFUSE-LR study. *J Palliat Med* 10(6): 1312–1320.

9. Frost GI (2007) Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv* 4(4): 427–440.

10. Harb G, Lebel F, Battikha J, Thackara JW (2010) Safety and pharmacokinetics of subcutaneous ceftriaxone administered with or without recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) versus intravenous ceftriaxone administration in adult volunteers. *Curr Med Res Opin* 26(2): 279–288.

11. Thomas JR, Wallace MS, Yocum RC, Vaughn DE, Haller MF, Flament J (2009) The INFUSEMorphine study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneously administered morphine in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage* 38(5): 663–672.

12. Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP (2004) Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 93(11): 2645–2668.

13. Wang DD, Zhang S, Zhao H, Men AY, Parivar K (2009) Fixed dosing versus body size-based dosing of monoclonal antibodies in adult clinical trials. *J Clin Pharmacol* 49(9): 1012–1024.

14. Wynne C, Harvey V, Schwabe C, Waaka D, McIntyre C, Bittner B (2012) Comparison of subcutaneous and intravenous administration of trastuzumab: a phase I/Ib trial in healthy male volunteers and patients with HER2-positive breast cancer. *J Clin Pharmacol* 2012 Feb 22.

15. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S *et al* (2012) Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomized trial. *Lancet Oncol* 13(9): 869–878.

16. Jackisch C, Dank M, Frasci G, *et al.* (2012) Additional safety results of HannaH: a phase III randomised, open-label, international study of the subcutaneous formulation of trastuzumab (H) in HER2-positive early breast cancer patients. European Society of Medical Oncology Congress 2012; Vienna, Austria: Abstract 271P.

17. Melichar B, Stroyakovskiy D, Seok Ahn J *et al* (2012). Pathological complete response to trastuzumab subcutaneous fixed-dose formulation in the HannaH study: Subgroup analysis of patient demographics and tumour characteristics and influence of body weight and serum trough concentration of trastuzumab. European Society of Medical Oncology Congress 2012; Vienna, Austria: Abstract 254PD.

18. Jackisch C, Kim S-B, Semiglazov V, *et al.* Subcutaneous versus intravenous formulation of trastuzumab for HER2-positive early breast cáncer: updated results from the phase III HannaH study. *Ann Oncol.* 2015;26: 320-325.

19. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, Curigliano G, Semiglazov V, López-Vivanco G, Jenkins V, Scotto N, Osborne S, Fallowfield L (2013) Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open label randomised study; for the PrefHer Study Group. *Lancet Oncol*;14 (10): 962-9.

20. Wynne CJ, Ellis-Pegler RB, Waaka DS *et al* (2013) Comparative pharmacokinetics of subcutaneous trastuzumab administered via handheld syringe or proprietary single-use injection device in healthy males. *Cancer Chemother Pharmacol* 72(5): 1079–108.

21. Sanford M. Subcutaneous trastuzumab: a review of its use in HER"-positive breast cancer. *Targ Oncol.* (2014)9: 85-94.

22. Gligorov J, Azim HA, Ataseven B *et al* Safeher: A study of assisted and self-administered subcutaneous trastuzumab (H-SC) as adjuvant therapy in patients with early HER2- positive breast cancer (EBC).

23. Samanta K, Nawaz S, Lord S, McNamara S, Diment V (2013) Cost savings with Herceptin® (trastuzumab) subcutaneous vs intravenous administration: a time & motion study. In: St Gallen international breast cancer conference, St Gallen, Switzerland, 2013. Poster no. 282.

Artículo Original 26-27

Revista Argentina de Cancerología
Volumen XLIII • N.º 2 - 2015

Medio ambiente y cáncer: aplicaciones prácticas de la encíclica ecológica papal para preservar nuestra salud

Mario Bruno

Es altamente conocida la relación entre medio ambiente y salud. En nuestra disciplina, sabemos que algunos tipos de cánceres tienen una estrecha relación con el medio ambiente. La disminución de la capa de ozono y el cáncer de piel, y los gases de combustión y el cáncer de pulmón son solo dos ejemplos de ella.

El tema es de tanta trascendencia que el Papa, habitualmente abocado a problemas espirituales, redactó una encíclica, titulada *Laudato Si'*, en la que, además de advertir las consecuencias y sugerir medidas esenciales a las autoridades responsables, nos muestra que cada uno de nosotros tiene en sus manos herramientas para reducir la contaminación. El pasado 18 de junio, a través de una conferencia de prensa de excelente nivel, el Papa Francisco presentó la tan esperada encíclica orientada a preservar la familia humana y su hogar, la tierra. En esta dice textualmente: "La crisis ecológica actual es una manifestación externa de la crisis ética, cultural y espiritual de la modernidad". La encíclica está dirigida a todos los habitantes del planeta, sean o no católicos, e invita a un "cambio radical en el comportamiento de la humanidad". Francisco refiere que "Hoy no podemos dejar de reconocer que un verdadero planteo ecológico se convierte siempre en planteo social, que debe integrar la justicia en las discusiones sobre el ambiente, para escuchar tanto el clamor de la tierra como el clamor de los pobres. Nunca hemos maltratado y lastimado nuestra casa común como en los últimos dos siglos". Además expresa que "Nadie pretende volver a la época de las cavernas, pero sí es indispensable aminorar la marcha para mirar la realidad de otra manera, recoger los avances positivos y sostenibles y, a la vez, recuperar los valores y los grandes fines arrasados por un desenfreno megalómano".

En varias partes del documento, establece la relación entre el aspecto económico y los problemas ecológicos: "Los poderes económicos continúan justificando el actual sistema mundial, en el que priman una especulación y una búsqueda de la renta financiera que tienden a ignorar todo contexto y los efectos sobre la dignidad y el medio ambiente", y afirma que "de ese modo se manifiesta que la degradación ambiental y la degradación humana y ética están íntimamente unidas". Y completa la idea con una fuerte denuncia: "La salvación de los bancos a toda costa, haciendo pagar el precio a la población, sin la firme decisión de revisar y reformar el entero sistema, reafirma un dominio absoluto de las finanzas que no tiene futuro y que solo podrá generar nuevas crisis después de una larga, costosa y aparente curación".

También enuncia que "Hoy, cualquier cosa que sea frágil, como el medio ambiente, queda indefensa ante los intereses del mercado divinizado, convertido en regla absoluta" y advierte que "Es previsible que ante el agotamiento de algunos recursos, se vaya creando un escenario favorable para nuevas guerras,

disfrazadas detrás de nobles reivindicaciones". Si bien el calentamiento global es el eje central, no por eso deja de hacer referencia a las diversas formas de contaminación, el constante crecimiento del nivel del mar, los eventos meteorológicos extremos, el agotamiento de recursos vitales como el agua potable y la disminución de selvas, bosques y biodiversidad. El Papa asegura que "Se ha vuelto urgente que la emisión de anhídrido carbónico y de otros gases altamente contaminantes sea reducida drásticamente" y llama a la utilización de fuentes de energía limpias y renovables. Bergoglio menciona "la pobreza del agua" y afirma rotundamente que "en realidad, el acceso al agua potable y segura es un derecho humano básico".

Con independencia de la acción de los gobiernos y de las entidades nacionales e internacionales, cada uno de nosotros, en nuestra vida diaria, podemos tomar medidas que, empleadas masivamente, contribuirán en tener un planeta que no pierda sus condiciones naturales y permitirán preservar la salud de los que lo habitamos. Estas medidas son las siguientes: *Calefacción*. Aconseja abrigarse, en lugar de prender la calefacción, a fin de reducir el consumo de energía y sus deshechos. *Papel y plástico*. De preferencia, reducirlos paulatinamente hasta evitar el uso de estos materiales. *Agua*. Es un punto clave. Hay que reducir drásticamente su consumo, evitar el derroche diario, como por ejemplo tener la canilla abierta mientras enjabonamos los utensilios o limpiamos el auto. *Residuos*. Es trascendente separar la basura en elementos reciclables y en aquellos que, al no serlo, pueden transformarse en energía, evitando el uso de los combustibles fósiles. *Comida*. Cocinar solo lo que se va a comer para evitar los residuos orgánicos. Seres vivos. Preservar toda vida animal y vegetal para conservar la ecología. *Autos*. Usar menos los autos y más el transporte público, para reducir la emisión de gases y el uso de combustible fósil. *Árboles*. Plantarlos ayuda a mejorar la calidad del medio ambiente. *Luces*. Apagar las que no se usen para reducir el consumo de energía. *Aires acondicionados*. Moderar su uso es un aporte fundamental.

Todas las acciones citadas son medidas prácticas, al alcance de nuestra mano.

Revista Argentina de Cancerología
Volumen XLIII • N.º 2 - 2015

4.° Día de la Concientización de los Tumores Cerebrales en Argentina. Una década de trabajo: ¿Cómo empezaron y cómo continuamos?

Alejandra T. Rabadán

Este año, festeja su primera década el Capítulo de Neurooncología de la Sociedad Argentina de Cancerología-AMA. Fue fundado en 2005 por iniciativa de quien les habla y con el muy especial apoyo de la Presidente de la SAC en aquel momento, la recordada Dra. Silvia Jovtis.

Nuestro objetivo ha sido impulsar la integración de las especialidades y subespecialidades que se ocupan de los tumores cerebrales en nuestro país, mediante el trabajo académico, con el fin de alentar el desarrollo de las disciplinas intervinientes, lo que sabemos promueve un beneficio que impacta en lo asistencial y en la investigación.

Hemos trabajado incansablemente para favorecer la interrelación con la Asociación Argentina de Neurocirugía (AANC), el Capítulo de Neurooncología de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Neurocirugía (FLANC), la Sociedad de Neurooncología Latinoamericana (SNOLA) y la *Section on Tumors de la American Association of Neurological Surgeons* (AANS/CNS). Sus frutos han sido la realización sin interrupciones, desde 2005 hasta el presente, de cursos anuales con profesores nacionales e internacionales, congresos y seminarios, y publicaciones.

En el año 2012, el Capítulo de Neurooncología de la Sociedad Argentina de Cancerología también fue incorporado a la *International Brain Tumor Alliance* (IBTA), una ONG que ampara a organizaciones de todo el mundo que se ocupan de la neurooncología y del cuidado de los pacientes con tumores cerebrales.

A partir de 2012, durante la última semana de octubre, cada año realizamos el "Día de la Concientización de los Tumores Cerebrales en Argentina", en sintonía con el resto del mundo. Se llevan a cabo diversas actividades académicas del Capítulo de Neurooncología de la Sociedad Argentina de Cancerología-AMA y la difusión en los medios de comunicación para alertar sobre la detección precoz y para dar a conocer los tratamientos actuales.

En el marco del 4.° Día de la Concientización de los Tumores Cerebrales, el 27 de octubre de 2015, presentaremos los resultados de la Encuesta sobre Accesibilidad de Recursos para el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Cerebrales en Argentina.

Queremos agradecer a la Sociedad Argentina de Cancerología–AMA, que nos abrió sus puertas, y a la IBTA, en las figuras de los doctores Dennis Stragman y Kathy Oliver, que nos apoyaron desde el primer momento. Esperamos seguir contando con todos ustedes para que estas reuniones de intercambio redunden en los beneficiarios finales de todos nuestros esfuerzos educacionales: el/la paciente con un tumor cerebral y sus familias.

XI Jornadas Interdisciplinarias de Oncología Clínica del Interior-SAC

Los días 7 y 8 de agosto, en Santiago del Estero, tuvo lugar una nueva jornada, que la Sociedad Argentina de Cancerología desarrolla a través de su Capítulo del Interior, a cargo de los doctores Mónica Repetto y Guillermo Streich. Con el excelente marco del nuevo Centro de Convenciones Fórum, contó con el auspicio de autoridades provinciales (Cámara de Diputados, Ministerio de Salud), universitarias (Consejo Superior, Facultad de Ciencias Médicas y Facultad de Humanidades, Ciencias Sociales y de la Salud de la Universidad Nacional de Santiago del Estero) y de entidades médicas (Consejo y Colegio Médico de Santiago del Estero).

Durante los dos días, se recorrieron distintos puntos de aplicación práctica en cuanto al diagnóstico y tratamiento de las patologías oncológicas de mayor incidencia en la zona. Hubo sesiones especiales dedicadas a la prevención, a la importancia de la comunicación de la noticia médica, a la nutrición y a la psicooncología. La enfermería oncológica tuvo una sesión especial referida al manejo de los catéteres implantables y al manejo de las toxicidades producidas por los nuevos medicamentos biológicos. El evento tuvo una amplia repercusión en los medios de comunicación y además de numerosos profesionales locales, contó con la presencia de especialistas de las provincias de Tucumán, Salta, Corrientes, Misiones, Santa Fe y Córdoba.

La Sociedad Argentina de Cancerología agradece la destacada organización local del evento, especialmente la encomiable labor de dos oncólogos locales: los doctores Martín Paskevicius y Cristina Rusz Maidana.

Revista Argentina de Cancerología
Volumen XLIII • N.º 2 - 2015

Caso clínico: PET-TC F18-colina en un paciente con recaída bioquímica de cáncer de próstata e imágenes convencionales negativas

Florencia Bambaci, Martín Eleta, David Polillo

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en hombres y la segunda causa de mortalidad en hombres de América del Norte y Europa[1].

La recurrencia se detecta por una elevación del PSA que puede preceder en meses o años a la detección clínica[2].

La elevación del PSA es muy sensible, aunque no permite localizar la recidiva. En aproximadamente la mitad de los pacientes, esta es local, pero en el resto, existe enfermedad a distancia, con o sin recurrencia local[3].

Las localizaciones más frecuentes de enfermedad a distancia son la infiltración ganglionar y las metástasis óseas. La mejor opción terapéutica se modifica en estas situaciones, ya que la recidiva local puede tratarse con radioterapia o cirugía, mientras que la sistémica requiere de hormonoterapia[4].

Para la detección de la recidiva ganglionar, la sensibilidad de la TAC y la RM son muy variables, del 30% al 80%, y depende en gran parte del tamaño de las lesiones[5-6]. Asimismo, la detección de secundarismo óseo es bastante variable en las series que contemplan la centellografía ósea y la TC. La sensibilidad de la resonancia es mayor, aunque limitada por tener que ser dirigida a una área específica de estudio, lo que resulta difícil de determinar cuando el paciente no presenta sintomatología.

El PET-TC F18-glucosa es una técnica ampliamente reconocida para valorar tumores sólidos. No obstante, está descripta una menor sensibilidad para los procesos neoformativos prostáticos, dada la baja avidez de estos tumores por el radiotrazador y su uroexcreción[7].

La colina es un aminoácido necesario para formar fosfatidilcolina, un elemento esencial para los fosfolípidos de la membrana celular. Algunos tumores malignos, como el carcinoma de próstata, muestran una alta proliferación celular con incremento del metabolismo de la membrana celular, lo que aumenta la captación de colina. Esto hace eficaz la utilización de este trazador para la detección de recurrencia del cáncer de próstata.

El PET-TC F18-colina presenta una tasa mayor de hallazgos positivos en pacientes con un PSA superior a 5ng/ml, pero también aporta beneficios en los pacientes con un PSA menor a 5ng/ml[8].

Caso clínico

Paciente masculino de 63 años, diagnóstico de cáncer de próstata hace 19 meses (punción biopsia randomizada). Al momento del diagnóstico presentaba un PSA de 60,9 ng/ml. Realizó estadificación imagenológica con TC de tórax, abdomen y pelvis, y centellografía ósea, ambas negativas para evidencia de secundarismo. Realizó radioterapia (RT) y hormonoterapia, con un PSA

pos-RT de 0,6 ng/ml. En control evolutivo posterior, a los 18 meses del diagnóstico inicial, se elevó el PSA a 8,6 ng/ml. Se solicitó TC de abdomen y pelvis, y centellograma óseo, ambos estudios con informes negativos para hallazgos vinculados a la enfermedad de base. Se decidió solicitar PET-TC con F18-colina para valorar la recaída bioquímica (Figura 1).

En el estudio PET-TC F18-colina, se le realizó una adquisición dinámica a nivel pelviano (valoración de la próstata) y una adquisición tardía corporal total. El estudio demostró la presencia de imágenes hipermetabólicas atribuibles a actividad del proceso neoformativo prostático conocido en un foco proyectado sobre el sector anterior del lóbulo prostático derecho (visible en el *scan* dinámico y con persistencia en el registro tardío), una lesión ósea heterogénea que se asienta en el hueso ilíaco derecho y pequeñas adenopatías (sin rango morfológico de adenomegalia) ubicadas en el retroperitoneo y en la cadena obturatriz pelviana izquierda. Además, se evidenció un ganglio mediastinal levemente hipermetabólico, con características morfológicas conservadas (hilio graso), motivos por lo que fue interpretado con un probable origen inflamatorio-reactivo. (Figuras 2-5)

Figura N.º 1: Centellograma óseo que no demuestra la presencia de áreas hipercaptantes.

Figura N.º 2: PET-TC F18-colina (adquisición tardía). Persistencia del foco hipermetabólico ya visualizado en el scan dinámico, a nivel del sector anterior del lóbulo prostático izquierdo.

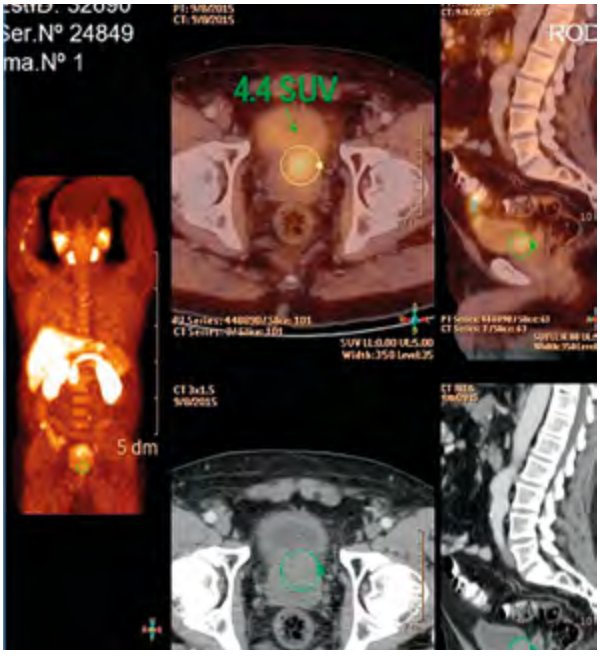
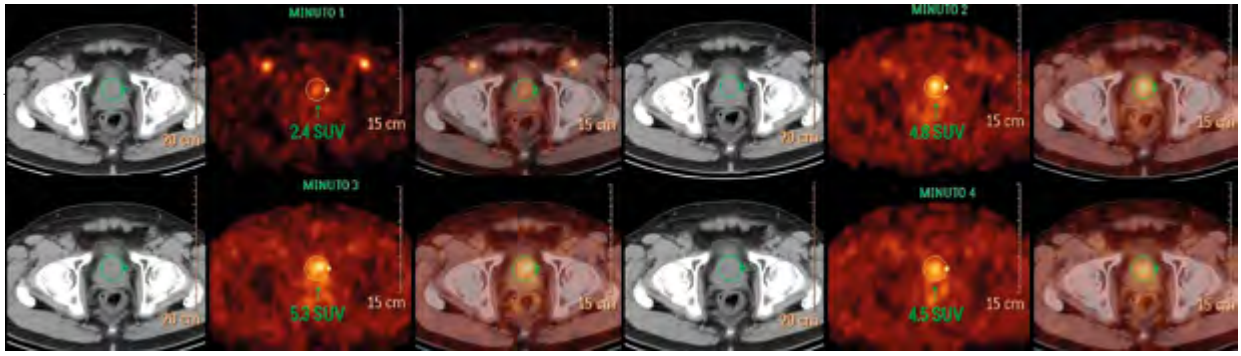


Figura N.º 3: PET-TC F18-colina (scan dinámico): Presencia de un foco hipermetabólico proyectado sobre el sector anterior del lóbulo prostático derecho, compatible con recidiva local.



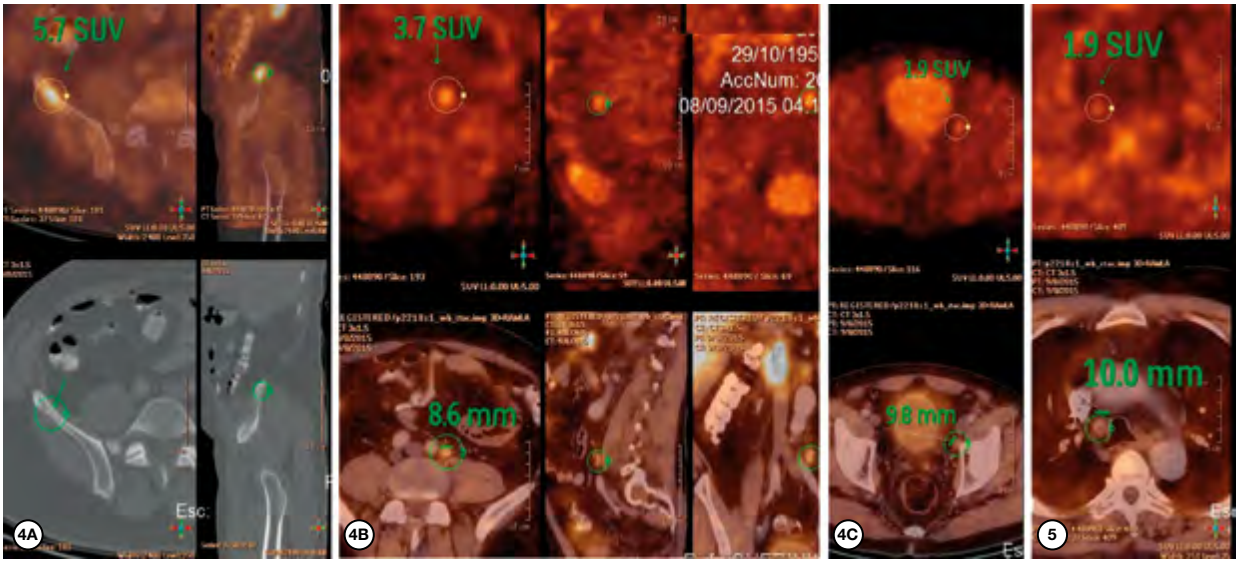


Figura N.º 4: PET-TC F18-colina (adquisición tardía). A) Presencia de un foco con marcada avidez por el radiotrazador en proyección de una pequeña lesión ósea, con escasa traducción morfológica en la TC, ubicada en el alerón ilíaco derecho. B y C) Adenopatías hipermetabólicas ubicadas en la cadena ilíaca primitiva izquierda y en la cadena obturatriz homolateral, estas no presentan rango morfológico de adenomegalia.

Figura N.º 5: Imagen ganglionar mediastinal con leve incremento metabólico. En la TC, se aprecia la presencia de hilio graso conservado.

Conclusiones

El PET-TC F18-colina es un método diagnóstico de gran utilidad para la evaluación de pacientes con recaída bioquímica de cáncer de próstata. Complementa la información de una TC multislice corporal total (según tecnología disponible) con la información metabólica que proporciona el PET. Tiene significativas ventajas con respecto a las imágenes convencionales (TC, centellograma óseo, RMI, etc.), ya que, además de poseer una mayor sensibilidad, puede valorar la recaída local y a distancia, así como la recaída ósea, ganglionar o en otras localizaciones menos frecuentes, en un mismo procedimiento.

Referencias

1. Jernal A, Murray T, Ward E, Murray T, Xu J, Smigdal C, *et al.* Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30.

2. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zingke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 576-581.

3. Bott SR. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2004; 7: 211-216.

4. Loblaw D, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben Josef E, *et al.* American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 2: 2927-2941.

5. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJ. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization prepared rapid gradient echo sequence. AJR. *Am J Roent-genol.* 1996; 167: 1503-1507.

6. Oyen RH, Vam Poppel HP, Ameye FE, Van de Voorde WA, Baert AL, Baert LV. Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*. 1994; 190: 315-322.

7. Sanz G, Rioja J, Zudaire JJ, Berian JM, Richter JA. PET and prostate cancer. *World J Urol*. 2004; 22: 351-352.

8. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteger W. Positron Emission Tomography/Computed Tomography with F-18-fluorocholine for Restaging of Prostate Cancer Patients: Meaningful at PSA G 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol.* 2006; 8: 43Y48.

Notas

Notas

Notas

Herceptin® S.C. Trastuzumab. La formulación de Herceptin subcutáneo contiene hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20), una enzima usada para aumentar la dispersión y absorción de los medicamentos coadministrados cuando se emplean subcutáneamente. **Indicaciones:** *Cáncer de mama.* Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. a) Como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido por lo menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido por lo menos una antraciclina y un taxano, excepto que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. (Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal, excepto que éste no esté indicado. b) En combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas. c) En combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. d) En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab. Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con *cáncer de mama precoz* en HER2 positivo: a) Después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si corresponde). b) Después de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. c) En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. d) En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con Herceptin para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro. **Posología y formas de administración:** El reemplazo por cualquier otro agente biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor. Antes de iniciar la terapia con Herceptin es obligatorio realizar pruebas de HER2. El tratamiento con Herceptin debe iniciarse únicamente por un especialista con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica y debe ser administrado solamente por un profesional de la salud. Es importante revisar el Prospecto Información para Profesionales del producto para asegurar que se está administrando la formulación correcta (intravenosa o subcutánea) al paciente, según se prescribió. La formulación de Herceptin subcutáneo no está prevista para la administración intravenosa y se debe emplear solamente por vía subcutánea. Actualmente se dispone de información limitada acerca del cambio de una formulación a otra. Para evitar errores de medicación, es importante leer atentamente las etiquetas de los viales para asegurarse que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina. Herceptin formulación subcutánea es una solución lista para usar que no debe mezclarse o diluirse con otros productos. Dosis habitual: La dosis recomendada de la formulación subcutánea de Herceptin (vial) es 600 mg/5 ml, independientemente del peso corporal. No se requiere dosis de carga. Esta dosis debe ser administrada subcutáneamente durante 2 - 5 minutos cada tres semanas. El lugar de administración debe ser alternado entre el muslo derecho y el izquierdo. Las nuevas inyecciones deben ser aplicadas al menos a 2,5 cm del sitio de la inyección anterior, en piel sana y nunca en áreas en donde la piel está roja, sensible, endurecida o presenta hematomas. Durante el curso del tratamiento con Herceptin formulación subcutánea se recomienda utilizar sitios diferentes para inyectar otros medicamentos por vía subcutánea. Los pacientes deben ser observados durante seis horas después de la primera inyección y dos horas luego de las inyecciones siguientes por signos o síntomas de reacciones relacionadas con la administración. *Duración del tratamiento:* Los pacientes con cáncer de mama metastásico deben ser tratados con Herceptin hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) deben ser tratados con Herceptin durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero. Si al paciente no se le administra alguna dosis de la formulación subcutánea de Herceptin, se recomienda administrar la siguiente dosis de 600 mg/5 ml (es decir, la dosis omitida) lo antes posible. El intervalo entre las administraciones posteriores de Herceptin formulación subcutánea no debe ser inferior a tres semanas. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes. Disnea grave en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno. **Precauciones y advertencias:** Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto debe estar claramente registrado (o mencionado) en la historia clínica del paciente. Los pacientes tratados con Herceptin tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Ocurren reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de Herceptin formulación subcutánea. Se puede utilizar premedicación para reducir los riesgos de aparición de este tipo de reacciones. Se han comunicado reacciones pulmonares graves y enfermedad pulmonar intersticial con el uso de Herceptin. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Herceptin y durante al menos siete meses después de concluido el mismo. Dado que la IgG humana se secreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante el tratamiento con Herceptin y durante los 7 meses después de su finalización. **Reacciones adversas:** Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes comunicadas hasta la fecha con el uso de Herceptin (formulaciones intravenosa y subcutánea) se encuentran disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la administración, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y acontecimientos adversos pulmonares. El perfil de seguridad de Herceptin formulación subcutánea fue en general similar al perfil de seguridad conocido de la formulación intravenosa. Las reacciones adversas severas se distribuyeron equitativamente entre ambas formulaciones (52,3% en la intravenosa en comparación con 53,5% en la subcutánea). Los siguientes acontecimientos/reacciones adversas se reportaron con una frecuencia mayor en la formulación subcutánea: reacciones adversas serias, infecciones de heridas posoperatorias, reacciones relacionadas con la administración, hipertensión. Las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos y en la etapa de poscomercialización con el uso de Herceptin intravenoso (tanto solo o en combinación con quimioterapia) son: infección, neumonía, sepsis neutropénica, cistitis, herpes zóster, gripe, nasofaringitis, sinusitis, infección cutánea, rinitis, infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, erisipelas, celulitis, sepsis, progresión de la neoplasia maligna, progresión de la neoplasia, neutropenia febril, anemia, neutropenia, disminución del recuento de glóbulos blancos / leucopenia, trombocitopenia, hipoprotrombinemia, hipersensibilidad, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, disminución de peso / pérdida de peso, anorexia, hiperglucemia, ansiedad, depresión, insomnio, pensamiento anormal, temblor, vértigo, cefalea, neuropatía periférica, parestesia, hipertonía, somnolencia, disgeusia, ataxia, parestesia, edema cerebral, conjuntivitis, lagrimeo aumentado, sequedad ocular, papiledema, hemorragia retinal, sordera, disminución de la presión sanguínea, aumento de la presión sanguínea, latido irregular del corazón, palpitaciones, aleteo cardíaco, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca (congestiva), Taquiarritmia supraventricular, cardiomiopatía, derrame pericárdico, shock cardiogénico, pericarditis, bradicardia, signo de galope, soplos, hipotensión, vasodilatación, sofocaciones, disnea, tos, epistaxis, rinorrea, asma, alteración pulmonar, faringitis, derrame pleural, neumonitis, fibrosis pulmonar, dificultad respiratoria, insuficiencia respiratoria, infiltración pulmonar, edema pulmonar agudo, síndrome de dificultad respiratoria aguda, broncoespasmo, hipoxia, disminución de la saturación de oxígeno, edema laríngeo, ortopnea, edema pulmonar, diarrea, vómitos, náuseas, hinchazón labial, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, pancreatitis, hemorroides, sequedad de boca, lesión traumática hepatocelular, hepatitis, sensibilidad del hígado, ictericia, insuficiencia hepática, eritema, erupción cutánea, hinchazón de cara, alopecia, alteración en las uñas, acné, sequedad de piel, equimosis, hiperhidrosis, erupción maculopapular, prurito, onicodistrofia, dermatitis, urticaria, angioedema, astralgia, tensión muscular, mialgia, artritis, dolor de espalda, dolor óseo, espasmos musculares, dolor de cuello, dolor en las extremidades, trastornos renales, glomerulonefritis membranosa, glomerulonefropatía, insuficiencia renal, oligohidramnios, inflamación de la mama/mastitis, astenia, dolor torácico, escalofríos, fatiga, síntomas gripales, reacción relacionada con la administración, dolor, fiebre, inflamación de la mucosa, edema periférico, malestar, edema, contusión. Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de efectos adversos severos asociados con el uso de Herceptin al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243). En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234. **Poblaciones especiales:** los datos indican que la biodisponibilidad de Herceptin no se altera con la edad o la insuficiencia renal. No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en ancianos ni en pacientes con alteración renal o hepática. Sin embargo, en un análisis farmacocinético de la población, la edad y la alteración renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab. No existe un uso relevante de Herceptin® en la población pediátrica. **Sobredosificación:** Se han administrado dosis únicas de hasta 960 mg de la formulación subcutánea de Herceptin sin notificación de efectos inesperados. **Conservación:** Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz. Una vez que Herceptin formulación subcutánea es retirado de la heladera debe ser administrado dentro de las 6 horas y mantenerse a una temperatura inferior a 25° C. El medicamento es física y químicamente estable durante 48 horas a 2°C a 8°C una vez transferido desde el vial a la jeringa, y posteriormente, 6 horas a temperatura ambiente (inferior a 25°C) con luz natural difusa. Como Herceptin no contiene ningún conservante antimicrobiano, desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De lo contrario, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por una tapa de cierre de jeringa para evitar el secado de la solución en la aguja y que no afecte la calidad del medicamento. La aguja hipodérmica debe ajustarse inmediatamente a la jeringa antes de la administración seguida por el ajuste del volumen a 5 ml. Herceptin formulación subcutánea es de uso único. Herceptin no deberá utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. ***Nota:*** "Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica". **Presentación:** *Vial de 6 ml*, con 5 ml de solución para inyección subcutánea, con 600 mg (120 mg/ml) de trastuzumab. Disp ANMAT 4727 15 jun 2015. NP + EMA + ANMAT CO04/13 y rcp + CDS: 12.0C + 13.0C + 13.1C + 14.0C + 15.0C.

Si ocurre un embarazo mientras una paciente se encuentra recibiendo Herceptin® o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin®, por favor reporte el embarazo inmediatamente a la línea de farmacovigilancia de Roche 0800-77-ROCHE (76243) o por mail a argentina.safety@roche.com.

Se solicitará información adicional durante un embarazo expuesto a Herceptin® y durante el primer año de vida del bebé. Esto le permitirá a Roche comprender mejor la seguridad de Herceptin® y brindar información apropiada a autoridades regulatorias, profesionales de la salud, y pacientes.

Advertencias para mujeres embarazadas y potencialmente embarazadas

- Debe evitarse la terapia con Herceptin® durante el embarazo salvo que el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo potencial para el feto. Hay información limitada referida al uso de Herceptin® en mujeres embarazadas, y no se ha establecido que el uso de Herceptin® durante el embarazo y la lactancia sea seguro.
- No hay datos disponibles de fertilidad.
- En la etapa de post-comercialización, se han reportado casos de alteración en el crecimiento o la funcionalidad renal fetal asociados con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas recibiendo Herceptin®.
- Se debe verificar si la paciente se encuentra embarazada antes de iniciar el tratamiento con Herceptin®. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Herceptin® y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Herceptin®.
- Se debe monitorear estrechamente a las pacientes que quedan embarazadas durante la terapia con Herceptin®, o dentro de los 7 meses luego de la última dosis de Herceptin®, para detectar oligohidramnios.
- Se desconoce si Herceptin® se excreta en la leche humana. Como la IgG1 humana se excreta en la leche humana, y se desconoce el potencial daño para el bebé, las mujeres no deben amamantar durante la terapia con Herceptin® y hasta 7 meses luego de la última dosis.

Herceptin® SC

Menos tiempo de aplicación, **más tiempo para disfrutar**

Ahora disponible en su nueva formulación subcutánea, Herceptin®, el estándar de atención, puede ser administrado en tan solo 2 a 5 minutos.[1] Con un perfil de eficacia y seguridad similar al de la vía de administración IV, Herceptin® SC es una opción terapéutica que requiere menos tiempo y es potencialmente más práctica para los profesionales de la salud, al mismo tiempo que simplifica la experiencia general para los pacientes.[2,3]

Referencias: 1. Ismael G, *et al.* Lancet Oncol 2012;13(9):869-78. **2.** Jackisch C, *et al.* Geburtshilfe Frauenheilkd 2015;75(6):566-573.**3.** Pivot X, *et al.* Lancet Oncol 2013;14(10):962-70.

Herceptin® SC
trastuzumab
subcutáneo

INDICACIONES

Cáncer de mama metastásico

ABRAXANE® se administra cada 3 semanas en 30 minutos

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE ABRAXANE® EN CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO

Administrar por vía Intravenosa a una dosis de 260 mg/m2

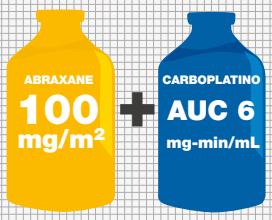
ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

Cáncer de pulmón no microcítico avanzado

ABRAXANE® se administra en FORMA SEMANAL

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + CARBOPLATINO



Administrar por vía Intravenosa a una dosis de 100 mg/m2

ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

ADMINISTRAR EN DÍAS 1, 8 y 15 DE CADA CICLO DE 21 DIAS

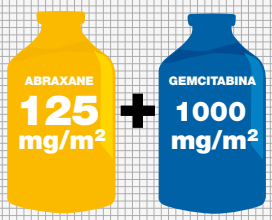
sem 1	1	2	3	4	5	6	7
	1	2	3	4	5	6	7
sem 2	8	9	10	11	12	13	14
	8	9	10	11	12	13	14
sem 3	15	16	17	18	19	20	21
	15	16	17	18	19	20	21

La frecuencia de administración recomendada es cada 3 semanas

ABRAXANE® se administra en infusión intravenosa durante 30 minutos a una dosis de 100 mg/m2 en los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La administración de carboplatino se realiza por vía intravenosa a una dosis AUC = 6 mg-min/ml en el día 1 de cada ciclo de 21 días, comenzando inmediatamente después de finalizada la infusión de ABRAXANE®.

Cáncer de páncreas

ESQUEMA DE ADMINISTRACIÓN DE RECOMENDADO PARA ABRAXANE® + GEMCITABINA



Administrar por vía Intravenosa a una dosis de 125 mg/m2

ABRAXANE® se administra durante 30 minutos

ADMINISTRAR EN DÍAS 1, 8 y 15 DE CADA CICLO DE 21 DIAS

sem 1	1	2	3	4	5	6	7
	1	2	3	4	5	6	7
sem 2	8	9	10	11	12	13	14
	8	9	10	11	12	13	14
sem 3	15	16	17	18	19	20	21
	15	16	17	18	19	20	21
sem 4	22	23	24	25	26	27	28
	22	23	24	25	26	27	28

- **La dosis reomendada de ABRAXANE® es 125 mg/m2 administrado en infusión intravenosa durante 30 minutos los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días. La dosis recomendada de gemcitabina es 1000 mg/m2 administrado en infusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21 días, inmediatamente luego de administrar ABRAXANE®.**

- **NO suele necesitarse la premedicación para prevenir reacciones de hipersensibilidad. La premedicación puede requerirse en pacientes que han presentado hipersensibilidad a ABRAXANE® previamente.**

Presentación

- **Frasco ampolla por 100mg de paclitaxel - albúmina**

Abraxane®

polvo liofilizado para suspensión inyectable

Paclitaxel - Albúmina

ABRAXANE® es una marca registrada de Celgene Corporation.

www.raffo.com.ar

INFORMACIÓN DISPONIBLE PARA PROFESIONALES: Departamento Médico Raffo: Tel (011) 4509-7100.

Complejo Urbana I - Int. Cnel. Amaro Avalos 2829 - 3° Piso - (B1605 EBQ) Munro / Vte. López / Pcia. de Bs. As.

Celgene

RAFFO

www.yervoyLA.com

Toda la información de YERVOY (ipilimumab) a un solo clic de distancia

Regístrese en forma gratuita
y acceda a:

- **Información científica**
  de la patología y el producto
- **Materiales de descarga**
  para usted y sus pacientes
- **Interacción con colegas**
  e intercambio de experiencias

Para mayor información contactarse al:
Departamento de Información Médica
Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L.
Av. del Libertador 77/101, piso 6.°, Vicente López,
Pcia. de Buenos Aires.
Tel: 0800-666-1179
infomedicalatam@bms.com
www.b-ms.com.ar

Bristol-Myers Squibb

YERVOY®
(ipilimumab)

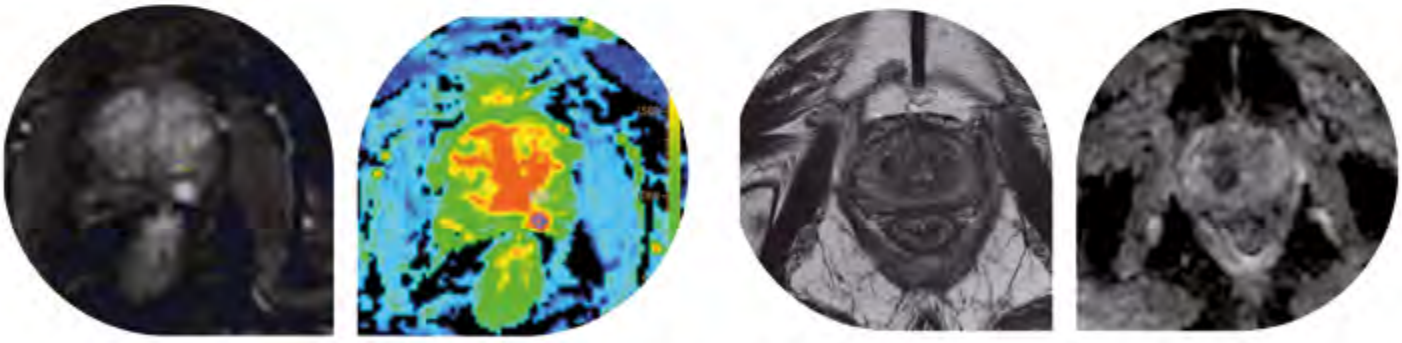
YERVOY® es una especialidad medicinal registrada por Bristol-Myers Squibb Argentina S.R.L. Certificado ANMAT N° 56.490.

731AR15PR03307-01

RESONANCIA
MAGNÉTICA DE PROSTATA

Representa uno de los mayores avances en las aplicaciones clínicas de la RM de mayor impacto en la actualidad.

Dada la alta prevalencia que el cáncer de próstata tiene en la población masculina adulta y la dificultad en la toma de decisiones que surge del variable comportamiento que esta enfermedad puede presentar, la evaluación mediante RM permite, mediante su capacidad para diagnosticar, caracterizar biológicamente y estadificar al cáncer de próstata, actuar como una poderosa herramienta guía en el manejo del paciente.



Ejemplo de cancer de prostata en la zona periferica del lado izquierdo visible en imágenes morfologicas (T") y confirmado mediante tecnicas funcionales (difusion y dinamicas pos contraste)

CENTRO DE DIAGNÓSTICO
DR. ENRIQUE ROSSI

www.cdrossi.com - www.cdrossieducacion.com
Central única de turnos (011) 4011- 8080
Atención general (011) 4011-8000

@CentroRossi /centrorossi

/CentroRossi @CentroRossi

CENTRO DE DIAGNÓSTICO DR. ENRIQUE ROSSI

La excelencia en el diagnóstico

Hoy, CDR es el Centro de Diagnóstico de alta complejidad más grande del país, y cuenta con una infraestructura en continua actualización de equipamiento para cubrir toda la metodología diagnóstica.

• BELGRANO • BARRIO NORTE • ABASTO • MICROCENTRO • ESMERALDA 141 • SUB SEDE ARENALES • SANATORIO FINOCHIETTO

CDR@CDROSSI.COM - WWW.CDROSSI.COM
WWW.CDROSSIEDUCACION.COM
CENTRAL ÚNICA DE TURNOS: (011) 4011- 8080
ATENCIÓN GENERAL: (011) 4011-8000

Imágenes en Oncología

ESPECIALISTAS EN PET -TC

IMAXE

NUEVOS SERVICIOS

- Resonancia Magnética
- PET-TC-RM
- Ecografía
- Intervencionismo

Av. Córdoba 2340 » Buenos Aires » Argentina
Tel/Fax:(+5411) 4959-0100
consultas@imaxe.com.ar »www.imaxe.com.ar

citrak®

Pazopanib

75 Gador 1940-2015

NUEVO

Un mejor futuro para sus pacientes.

- En carcinoma de células renales avanzado.[1]
- En el tratamiento de determinados subtipos de Sarcoma de Tejidos Blandos (STB) avanzado.[1]

1 TOMA DIARIA

Presentaciones:
200 y 400 mg x 30 comprimidos

Gador en Oncología
Sumando vida a la vida

Gador
Al Cuidado de la Vida
http://www.gador.com.ar

Referencia: 1) Prospecto CITRAK. GADOR SA. FUR ANMAT: Jul-2014.

Stivarga®

(regorafenib) comprimidos 40 mg

Ahora aprobado por ANMAT para el tratamiento de Tumores del Estroma Gastrointestinal o GIST

STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado, irresecable o metastásico que han sido tratados previamente con imatinib y sunitinib. También está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal (CCR) metastásico que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan, y un agente anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con un agente anti-EGFR.

STIVARGA® 40 mg. Composición: cada comprimido recubierto tiene: Regorafenib 40 mg. **Acción terapéutica:** grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, inhibidor de proteínas cinasas. **Indicaciones:** STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal Metastásico (CRC) que fueron tratados previamente con quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan, y anti-VEGF, y, si presentan el gen KRAS de tipo silvestre, terapia con anti-EGFR. STIVARGA® está indicado para el tratamiento de pacientes con tumor del estroma gastrointestinal (GIST) localmente avanzado no resecable o metastásico, que han sido tratados previamente con imatinib y sunitinib. **Acción farmacológica:** el Regorafenib es un agente oral de desactivación tumoral que bloquea de manera potente múltiples proteínas cinasas, incluidas las cinasas que intervienen en la angiogénesis tumoral (VEGFR 1, -2, -3, TIE2), en la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF y BRAFV600E) y en el microambiente tumoral (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas [PDFGR]), receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR). **Posología y forma de administración:** la dosis recomendada es de 160 mg de Regorafenib (4 comprimidos de STIVARGA® cada uno con 40 mg de Regorafenib), tomado por vía oral una vez por día durante 3 semanas de terapia seguidas de 1 semana sin terapia para completar un ciclo de 4 semanas. El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. Modificación de la dosis: es posible que se requieran interrupciones y/o reducciones de la dosis en función de la seguridad y la tolerabilidad individuales. Las modificaciones de la dosis se aplicarán en pasos de 40 mg (un comprimido). La dosis diaria más baja recomendada es de 80 mg. La dosis diaria máxima es de 160mg. Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida al principio activo Regorafenib o a cualquiera de los excipientes. No se conocen otras contraindicaciones hasta el momento. **Reacciones adversas:** se observaron reacciones adversas **muy frecuentes:** infección, trombocitopenia, anemia, disminución del apetito, cefalea, hemorragia, hipertensión, disfonía, diarrea, estomatitis, vómitos, náuseas, hiperbilirrubinemia, reacción cutánea de manos y pies, erupción, alopecia, fatiga, dolor, fiebre, inflamación de las mucosas, pérdida de peso. **Frecuentes:** leucopenia, hipotiroidismo, hipocalemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, temblores, trastornos del gusto, boca seca, reflujo gastroesofágico, gastroenteritis, aumento de las transaminasas, piel seca, erupción exfoliativa, rigidez músculo esquelética, proteinuria, aumento de la amilasa, aumento de la lipasa, índice internacional normalizado anormal. **Poco frecuentes:** reacciones de hipersensibilidad, infarto de miocardio, isquemia de miocardio, crisis hipertensiva, perforación gastrointestinal, fístula gastrointestinal, lesión hepática grave, trastorno de las uñas, eritema multiforme. **Raras:** carcinoma cutáneo de células escamosas, síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica. **Reacciones adversas hematológicas:** disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de plaquetas, disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de linfocitos, disminución del calcio, disminución del potasio, disminución del fosfato, bilirrubina elevada, aumento de ALT y AST, proteinuria, aumento del índice internacional normalizado, aumento de la lipasa, aumento de la amilasa. **Advertencias y precauciones:** Tenga especial cuidado con Stivarga: si tiene algún problema hepático; si tuvo o tiene problemas de sangrado y si está tomando warfarina o algún otro medicamento que haga que la sangre sea menos espesa para prevenir coágulos de sangre; si tiene dolor torácico o problemas cardíacos; si tiene presión arterial alta; si tiene problemas graves de estómago o intestinos; si experimenta problemas en la piel; si ha tenido recientemente o tendrá un procedimiento quirúrgico. **Sobredosificación:** no existe un antídoto específico para la sobredosis de STIVARGA®. En caso de que se sospeche una sobredosis, debe interrumpirse inmediatamente el STIVARGA®. Un profesional médico debe implementar el mejor cuidado de apoyo, y el paciente debe quedar en observación hasta su estabilidad clínica. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: En Argentina: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas. Tel: (011) 4654-6648/4658-7777. Centro de Asistencia Toxicológica La Plata - Tel.: (0221) 451-5555. **Presentación:** Stivarga®: caja con 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos y caja con 3 frascos con 28 comprimidos recubiertos cada uno. ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA. Consérvese a temperatura ambiente no mayor a 25 °C. Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. Importado y distribuido por: BAYER S.A. Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EMD) Munro, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado No.57215. Fecha de última revisión: 6.2015 ccds v5.0. Venta bajo receta archivada.

Bayer HealthCare

Bayer Argentina S.A. | Ricardo Gutierrez 3652 | Munro, Provincia de Buenos Aires | 4762-7000/7902 | 0800-888-8020

LAR.MKT.SM.07.2015.0479