

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trazimera Liofilizado para solución para perfusión 150 mg
Trazimera Liofilizado para solución para perfusión 440 mg, con solvente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El vial de 150 mg administra 150 mg de trastuzumab.¹
El vial de 440 mg contiene 440 mg de trastuzumab y administra 420 mg de trastuzumab.¹

3. FORMA FARMACÉUTICA

liofilizado para solución para perfusión

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas²

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trazimera está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2:

- como monoterapia en los pacientes que han recibido una o más pautas quimioterápicas previstas contra su enfermedad metastática;
- en politerapia con paclitaxel o docetaxel en los pacientes sin quimioterapia previa contra su enfermedad metastática;
- en politerapia con un inhibidor de la aromatasa en los pacientes que presenten carcinoma de mama metastásico con positividad de los receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

Trazimera está indicado para el tratamiento del cáncer de mama precoz (CMP)HER2 positivo.

- tras la cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si procede) (véase la sección 5.1).
- tras la quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en politerapia con paclitaxel o docetaxel.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Trazimera adyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado (incluido cáncer inflamatorio) o tumores de >2 cm de diámetro (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Trazimera solamente debe administrarse a pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2, según lo determinado por un ensayo exacto y validado (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

Cáncer gástrico avanzado

Trazimera en politerapia con capecitabina o 5-fluorouracilo i.v. y un derivado del platino está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2-positivo avanzado que no hayan recibido previamente tratamiento antineoplásico de su enfermedad metastásica.

Trazimera debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM) cuyos tumores sobre expresen HER2, definida por IHQ2+ y confirmada por un resultado SISH o FISH, o por un resultado IHQ3+. Se debe emplear un método exacto y validado (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y método de administración²

Antes de iniciar el tratamiento con Trazimera es obligatorio realizar una prueba de HER2 (véanse las secciones 4.4 y 5.1).

La sustitución por cualquier otro fármaco biológico requiere la aprobación del médico tratante. Se debe actuar con cautela cuando no se disponga de datos relativos al cambio de tratamiento que respalden la posibilidad de intercambiar Trazimera por un biosimilar dado.

Trazimera debe ser administrado por un profesional de la salud calificado.

La formulación intravenosa de Trazimera no está prevista para la administración subcutánea y **debe administrarse como perfusión intravenosa solamente**. Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse que se administra el producto con la información correcta tal como se ha calificado.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea Trazimera (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Trazimera IV no debe administrarse en inyección IV rápida o bolo IV.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Pauta semanal:

Dosis inicial: La dosis inicial (de carga) recomendada de Trazimera es de 4 mg/kg en perfusión iv de 90 minutos.

Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión (véase la sección 4.8). La interrupción de la perfusión puede facilitar el control de estos síntomas. Tras su remisión, puede reanudarse la perfusión.

Dosis siguientes: La dosis semanal recomendada de Trazimera es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos. Debe observarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la perfusión.

Pauta alternativa cada tres semanas:

Dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg al cabo de 3 semanas; a continuación, 6 mg/kg cada 3 semanas, en perfusión de aproximadamente 90 minutos. Si la dosis anterior se toleró bien, puede administrarse la siguiente en perfusión de 30 minutos.

Duración del tratamiento

- Los pacientes con CMM deben recibir tratamiento con Trazimera hasta la progresión de la enfermedad.
- Los pacientes con CMP deben recibir tratamiento durante 1 año o hasta la recidiva de la enfermedad, lo que ocurra primero. No es recomendado extender el tratamiento en CMP más allá de un año.
- Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben ser tratados con la formulación i.v. de Trazimera hasta la progresión tumoral.

Dosis no administradas

Si un paciente ha omitido una dosis de Trazimera por una semana o menos, debe administrarse lo antes posible la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg). No se debe esperar hasta el siguiente ciclo programado. Las dosis de mantenimiento siguientes de Trazimera (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración una vez por semana o cada tres semanas, respectivamente.

Si un paciente ha omitido una dosis de Trazimera por más de una semana, se le administrará una nueva dosis inicial de Trazimera durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada tres semanas: 8 mg/kg) lo antes posible. Las dosis de mantenimiento siguientes de Trazimera (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg respectivamente) deben administrarse 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración semanal o cada tres semanas, respectivamente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Reducción de la dosis

No se realizaron reducciones de la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante los periodos de mielo supresión reversible inducida por quimioterapia, pero se los debe monitorear cuidadosamente para detectar complicaciones por neutropenia durante este tiempo. Deben observarse las instrucciones específicas para la reducción o el mantenimiento de la dosis de quimioterapia.

Si el porcentaje de la fracción de eyección ventricular izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos desde el periodo inicial y hasta menos del 50%, el tratamiento debe suspenderse y debe realizarse una evaluación repetida de la FEVI en un plazo aproximado de 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado, se mantiene baja, o si desarrolla sintomatología de insuficiencia cardiaca, se debe considerar la interrupción del tratamiento con Trazimera, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para su evaluación y se les debe hacer un seguimiento.

Ancianos:

Los datos sugieren que la edad no altera la disposición farmacocinética de Trazimera. En ensayos clínicos, los pacientes ancianos no recibieron dosis reducidas de Trazimera.

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Trazimera en pacientes pediátricos.

Método de administración

Debe administrarse una dosis de carga de Trazimera como perfusión intravenosa de 90 minutos. No administre como pulso intravenoso o en bolo. Trazimera perfusión intravenosa debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para administrar anafilaxia y debe haber un kit de emergencias disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas después del inicio de la primera perfusión y durante dos horas después del inicio de las perfusiones posteriores para detectar síntomas como fiebre y escalofríos, u otros síntomas relacionados con la perfusión (véanse las secciones 4.4 y 4.8). La interrupción o reducción de la velocidad de perfusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. La perfusión puede reanudarse una vez que los síntomas disminuyan.

Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, las dosis posteriores pueden administrarse como perfusión de 30 minutos.

Consulte en la sección 6.6 las instrucciones para la reconstitución de Trazimera formulación intravenosa antes de la administración.

4.3 Contraindicaciones³

- Hipersensibilidad a trastuzumab, proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes.
- Disnea severa en reposo debido a complicaciones de la neoplasia maligna avanzada o que requiere oxigenoterapia complementaria.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso ³

Deben realizarse análisis de HER2 en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis (véase la sección 5.1).

Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes con exposición previa a Trazimera como tratamiento adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con productos de trastuzumab tienen mayor riesgo de desarrollar Insuficiencia Cardíaca Congestiva ICC (Clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se observaron en pacientes que recibieron tratamiento con productos de trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente después de quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos eventos pueden ser de moderados a severos y se han asociado con la muerte (véase la sección 4.8). Además, debe tenerse precaución al tratar pacientes con aumento del riesgo cardíaco, por ejemplo, pacientes con hipertensión, arteriopatía coronaria documentada, ICC, FEVI de <55% o adultos mayores.

Todos los candidatos para el tratamiento con Trazimera, pero especialmente aquellos con exposición previa a antraciclina o ciclofosfamida (AC), deben realizarse una evaluación cardíaca inicial que incluya antecedentes y examen físico, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o adquisición con ventanas múltiples (MUGA) o resonancia magnética. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que presentan disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, como la realizada en el periodo inicial, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de trastuzumab. Debe realizarse una evaluación del **beneficio/riesgo** cuidadosa antes de decidir tratar a los pacientes con Trazimera.

Trastuzumab puede permanecer en la circulación durante un máximo de 7 meses después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab, según el análisis de farmacocinética poblacional de todos los datos disponibles (véase la sección 5.2). Los pacientes que reciben antraciclina después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab pueden tener mayor riesgo de disfunción cardíaca. De ser posible, los médicos deben evitar el tratamiento basado en antraciclina durante un máximo de 7 meses después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. Si se administran antraciclina, la función cardíaca del paciente debe monitorearse cuidadosamente.

Debe considerarse realizar una evaluación cardiológica **más exhaustiva** en los pacientes **que presenten acontecimientos** cardiovasculares después de la selección en el periodo inicial. En todos los pacientes, debe monitorearse la función cardíaca durante el tratamiento (por ejemplo, cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que presentan disfunción cardíaca. Los pacientes que presentan disfunción cardíaca asintomática podrían beneficiarse con el monitoreo frecuente (por ejemplo, cada 6-8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continua en la función ventricular izquierda, pero siguen siendo asintomáticos, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento si no se observó ningún beneficio clínico con el tratamiento con Trazimera.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presentan disfunción cardíaca. Si el porcentaje de la FEVI desciende ≥ 10 puntos desde el periodo inicial y hasta menos del 50%, el tratamiento debe suspenderse y debe realizarse una evaluación repetida de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o si disminuye aún más, o si aparece ICC asintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para su evaluación y se les debe hacer un seguimiento.

Si aparece insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera, debe tratarse con medicamentos estándares para la ICC. La mayoría de los pacientes que presentaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en los ensayos fundamentales mejoraron con el tratamiento estándar de la ICC con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de receptor de angiotensina (BRA), o un beta bloqueador. La mayoría de los pacientes que tuvieron síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab continuaron el tratamiento sin presentar eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse en combinación de manera concurrente para tratar el CMM.

Los pacientes con CMM que recibieron previamente antraciclinas también tienen riesgo de disfunción cardíaca con el tratamiento con trastuzumab, aunque el riesgo es menor que con la administración concurrente de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con CMP, las evaluaciones cardíacas, como la realizada en el periodo inicial, deben repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de trastuzumab. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas, se recomienda continuar el monitoreo, que debe realizarse anualmente hasta 5 años después de la última administración de trastuzumab o durante más tiempo si se observa una disminución continua de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes de ICC o ICC existente (Clase II-IV de la NYHA), FEVI de $< 55\%$, otra miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, cardiopatía valvular de importancia clínica, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con tratamiento médico estándar elegible) y derrame pericárdico con efectividad hemodinámica se excluyeron de los ensayos fundamentales de tratamiento adyuvante y neoadyuvante del CMP con trastuzumab y, por lo tanto, el tratamiento no puede recomendarse en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Los productos de trastuzumab y las antraciclinas no deben administrarse en combinación de manera concurrente como tratamiento adyuvante.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

En los pacientes con CMP, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando trastuzumab se administró después de la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino, y este aumento fue más marcado cuando trastuzumab se administró de manera concurrente con taxanos que cuando se administró de manera secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron en el plazo de los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos fundamentales realizados en los que estuvo disponible una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o de FEVI en los pacientes que recibieron trastuzumab de manera concurrente con un taxano después del tratamiento con antraciclinas de hasta 2,37% en comparación con aproximadamente 1% en los dos grupos comparadores (antraciclina más ciclofosfamida seguidos por taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro estudios grandes de tratamiento adyuvante incluyeron edad avanzada (>50 años), baja FEVI (<55%) en el periodo inicial, antes o después de iniciar el tratamiento con paclitaxel, disminución en la FEVI de 10-15 puntos y administración previa o concurrente de medicamentos antihipertensivos. En pacientes que recibieron trastuzumab después de finalizar la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca estuvo asociado con una mayor dosis acumulada de antraciclina administrada antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En los pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Trazimera debe administrarse de manera concurrente con antraciclinas solamente en pacientes sin quimioterapia previa y solamente con regímenes de bajas dosis de antraciclinas, es decir, dosis máximas acumuladas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes fueron tratados de manera concurrente con un curso completo de bajas dosis de antraciclinas y trastuzumab como tratamiento neoadyuvante, no debe administrarse quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión de administrar quimioterapia citotóxica adicional por necesidad se toma teniendo en cuenta factores individuales.

La experiencia de la administración concurrente de trastuzumab con regímenes de bajas dosis de antraciclinas actualmente se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).

En el ensayo fundamental MO16432, trastuzumab se administró por vía intravenosa de manera concurrente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulada de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta el 1,7%).

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

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la perfusión (RRI)

Se informaron RRI serias con respecto a la perfusión de trastuzumab, tales como: disnea, hipotensión, sibilancia, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, reducción de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (véase la sección 4.8). Puede

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

administrarse premedicación para reducir el riesgo de aparición de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren en el plazo de 2,5 horas desde el inicio de la primera perfusión o durante esta. En caso de que ocurra una reacción a la perfusión, esta debe interrumpirse o bien la velocidad debe reducirse y se debe monitorear al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados (véase la sección 4.2). Estos síntomas pueden tratarse con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes tuvieron resolución de los síntomas y, posteriormente, recibieron más perfusiones de trastuzumab. Las reacciones serias se trataron satisfactoriamente con tratamiento de apoyo como oxígeno, agonistas beta y corticosteroides. En pocos casos, estas reacciones se asocian con un curso clínico que tiene un desenlace mortal. Los pacientes que presentan disnea en reposo debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades pueden tener mayor riesgo de sufrir una reacción mortal a la perfusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Trazimera (véase la sección 4.3).

También se informaron mejoras iniciales seguidas por deterioro clínico y reacciones retardadas con rápido deterioro clínico. Ocurrieron muertes en cuestión de horas y hasta una semana después de la perfusión. En muy pocos casos, los pacientes presentaron aparición de síntomas a la perfusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la perfusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes sobre esta posibilidad de aparición tardía y se les debe recomendar que se comuniquen con su médico si presentan estos síntomas.

Eventos pulmonares

Se informaron eventos pulmonares severos con la administración de trastuzumab en la experiencia postcomercialización (véase la sección 4.8). Estos eventos ocasionalmente fueron mortales. Además, se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con enfermedad pulmonar intersticial incluyen tratamiento previo o concomitante con otros antineoplásicos que se sabe que están asociados con este, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden ocurrir como parte de una reacción relacionada con la perfusión o con una aparición retardada. Los pacientes que presentan disnea en reposo debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben recibir tratamiento con Trazimera (véase la sección 4.3). Debe tenerse precaución al tratar la neumonitis, especialmente en pacientes que reciben tratamiento concomitante con taxanos.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios formales de interacciones medicamentosas. No se observaron interacciones de importancia clínica entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes administrados en ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 realizados en mujeres con CMM positivo para HER2 indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil- paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se vio alterada en presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg cada 1 semana IV, respectivamente).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de doxorubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorrubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el efecto clínico del aumento de este metabolito fueron poco claros.

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

Los datos farmacocinéticos del Estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer positivo para HER2 inoperable metastásico o localmente avanzado indicaron que trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Al comparar las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (dosis de carga de 4 mg/kg/2 mg/kg cada 1 semana por vía IV) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 (estudio JP16003) no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concurrente de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios de Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de Fase III (H0648g) en el que los pacientes recibieron tratamiento concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios de Fase II en los que trastuzumab se administró como monoterapia (W016229 y MO16982), en mujeres con CMM positivo para HER-2 indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab individuales y medias variaron dentro de los estudios y entre ellos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab del Estudio M77004, en el que las mujeres con CMM positivo para HER-2 recibieron tratamiento concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina, con los datos farmacocinéticos de trastuzumab en estudios en los que trastuzumab se administró como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Estudio H0648g), indicaron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del Estudio H4613g/GO01305 señalaron que carboplatino no tuvo impacto sobre la farmacocinética de trastuzumab.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Trazimera y durante 7 meses después de concluido el tratamiento (véase la sección 5.2).

Embarazo

Se realizaron estudios de reproducción en monos *Cynomolgus* con dosis de hasta 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de trastuzumab formulación intravenosa y no revelaron evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la primera etapa (días 20 a 50 de gestación) y la última etapa (días 120 a 150 de gestación) del periodo de desarrollo fetal. Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad de reproducción. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son capaces de predecir la respuesta humana, la administración de trastuzumab debe evitarse durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

En la experiencia postcomercialización en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab, se informaron casos de deterioro del crecimiento y/o la función renal del feto en asociación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar mortal del feto. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de daño al feto. Si una mujer embarazada es tratada con Trazimera, o si una paciente queda embarazada mientras recibe Trazimera, o en el plazo de 7 meses después de la última dosis de Trazimera, se recomienda el monitoreo estrecho de un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio realizado en monos *Cynomolgus* en periodo de lactancia con dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de trastuzumab formulación intravenosa demostró que trastuzumab se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se asoció con ningún efecto adverso sobre su crecimiento ni desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Debido a que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y se desconoce la posibilidad de daño para el lactante, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Trazimera ni durante 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Trastuzumab tiene una influencia insignificante o inexistente sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que presentan síntomas relacionados con la perfusión (véase la sección 4.4) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

4.8 Reacciones adversas³

Resumen del perfil de seguridad

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Las reacciones adversas más serias y/o comunes informadas con la administración de trastuzumab hasta la fecha son: disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la perfusión, hematotoxicidad (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se informaron en asociación con la administración de trastuzumab por vía intravenosa solo o en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos fundamentales y en la experiencia postcomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en ensayos clínicos fundamentales.

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías respiratorias superiores	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Recuento disminuido de leucocitos/leucocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Pérdida de peso	Muy frecuente
	Peso aumentado	Muy frecuente
	Hiporexia	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos cardíacos	Fracción de eyección reducida	Muy frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	¹ Palpitaciones	Frecuente
Trastornos vasculares	Linfoedema	Muy frecuente
	Sofocos	Frecuente
	⁺¹ Hipotensión	Frecuente
	Hipertensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Silibancias	Poco frecuente
	⁺ Disnea	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor orofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	⁺ Derrame pleural	Frecuente
	Trastornos gastrointestinales	Diarrea
Vómitos		Muy frecuente
Náuseas		Muy frecuente
Dolor abdominal		Muy frecuente
Dispepsia		Muy frecuente
Estreñimiento		Muy frecuente
Estomatitis		Muy frecuente
Pancreatitis		Poco frecuente
Trastornos cutáneos y subcutáneos	Eritema	Muy frecuente
	Erupción cutánea	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad cutánea	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso Erupción maculopapular	Frecuente
	Onicopatía	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Artralgia	Muy frecuente	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Por órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Enfermedad de tipo gripal	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión y reacción relacionada con la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Inflamación de mucosa	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungual	Muy frecuente
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente

+ Denota reacciones adversas que se informaron en asociación con un desenlace mortal.

¹Denota reacciones adversas que se informan mayormente en asociación con reacciones relacionadas con la perfusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

* Se observaron en el tratamiento combinado después de las antraciclinas y en combinación con taxanos

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV de la NYHA) es una reacción adversa común asociada con la administración de trastuzumab y se ha asociado con un desenlace mortal (véase la sección 4.4). En los pacientes tratados con trastuzumab, se observaron signos y síntomas de disfunción cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope de S3 o reducción de la fracción de eyección ventricular (véase la sección 4.4).

En 3 ensayos clínicos fundamentales de trastuzumab neoadyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (específicamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

recibieron trastuzumab) y en los pacientes que recibieron trastuzumab de manera secuencial después de un taxano (0,3%-0,4%). La tasa fue más alta en pacientes que recibieron trastuzumab de manera concurrente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, es limitada la experiencia de la administración concurrente de trastuzumab y un régimen de bajas dosis de antraciclina (véase la sección 4.4).

Cuando trastuzumab se administró después de finalizar la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de Clase III-IV de la NYHA en el 0,6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC severa (Clase III y IV de la NYHA) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

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

En los ensayos clínicos metastásicos fundamentales de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca osciló entre el 9% y el 12% cuando se combinó con paclitaxel en comparación con el 1%-4% para paclitaxel solo. Para la monoterapia, la tasa fue del 6%-9%. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibieron trastuzumab de manera concurrente con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente superior que para antraciclina/ciclofosfamida sola (7%-10%). En un ensayo posterior con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue del 2,2% en los pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en los pacientes que recibieron docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que presentaron disfunción cardíaca en estos ensayos tuvieron una mejoría después de recibir tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la perfusión, reacciones de tipo alérgicas e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna forma de reacción relacionada con la perfusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la perfusión son de intensidad leve a moderada (sistema de clasificación de los NCI-CTC) y tienden a ocurrir al principio del tratamiento, es decir, durante las perfusiones uno, dos y tres, y con una menor frecuencia en las perfusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, reducción de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (véase la sección 4.4). La tasa de reacciones relacionadas con la perfusión de todos los grados varió entre los estudios, dependiendo de la indicación, la metodología de recopilación de datos y de si trastuzumab se administró junto con quimioterapia o como monoterapia.

Pueden producirse reacciones anafilácticas severas que requieren intervención adicional de inmediato, generalmente durante la primera o la segunda perfusión de trastuzumab (véase la sección 4.4) y se asociaron con un desenlace mortal.

Se observaron reacciones anafilactoides en casos aislados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Hematotoxicidad

Algunas reacciones que ocurrieron con mucha frecuencia fueron: neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentar ligeramente al administrar trastuzumab con docetaxel después del tratamiento con antraciclinas.

Eventos pulmonares

Se producen reacciones adversas pulmonares severas en asociación con la administración de trastuzumab y se asociaron con un desenlace mortal. Estas reacciones incluyen, entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (véase la sección 4.4).

Inmunogenicidad

En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP (BO22227), el 10,1 ~~8,1~~% (30 ~~24~~/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en el periodo inicial). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras obtenidas después del periodo inicial en 2 de 30 ~~24~~ pacientes tratados con trastuzumab intravenoso.

Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos; sin embargo, la farmacocinética, eficacia (determinada por la Respuesta Completa patológica [RCp]) y la seguridad, determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRA) de trastuzumab intravenoso no parecieron verse afectadas negativamente por estos anticuerpos.

No se dispone de datos sobre inmunogenicidad de trastuzumab en el cáncer gástrico.

TRAZIMERA ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR

Estudios Clínicos Comparativos de Trazimera

Los resultados del programa de ensayos clínicos de Trazimera indican que los perfiles de seguridad de Trazimera y Herceptin son comparables. (Véase la sección 5.1 Estudios Clínicos)⁴.

4.9 Sobredosis

No hay experiencias de sobredosis en ensayos clínicos realizados en seres humanos. En los ensayos clínicos, no se administraron dosis únicas de trastuzumab solo mayores a 10 mg/kg; en un ensayo clínico de pacientes con cáncer gástrico metastásico, se estudió una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 3 semanas después de una dosis de carga de 8 mg/kg. Las dosis hasta este nivel fueron bien toleradas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Se observa sobreexpresión del HER2 en el 20%-30% de los cánceres de mama primarios. Los estudios de las tasas de positividad al HER2 en cáncer gástrico (CG) donde se utilizó inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) o hibridación *in situ* cromogénica (CISH) demostraron que existe una gran variación de la positividad al HER2, que oscila entre el 6,8% y el 34,0% para la IHQ y entre el 7,1% y el 42,6% para la FISH. Los estudios indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan el HER2 tienen una menor supervivencia libre de enfermedad en comparación con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan el HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede introducirse en el torrente sanguíneo y medirse en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab a HER2 inhibe la señalización de HER2 independiente del ligando y previene la escisión proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como consecuencia, se demostró en ensayos *in vitro* y en animales que trastuzumab inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER2. Además, trastuzumab es un mediador potente de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). *In vitro*, se demostró que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células cancerígenas que sobreexpresan el HER2 en comparación con células cancerígenas que no sobreexpresan el HER2.

Detección de sobreexpresión del HER2 o de la \neq amplificación del gen HER2

Detección de sobreexpresión del HER2 y amplificación del gen HER2 en el cáncer de mama

Trastuzumab solamente debe administrarse a pacientes cuyos tumores tengan sobreexpresión de HER2 o amplificación del gen HER2, según lo determinado por un ensayo exacto y validado. La sobreexpresión del HER2 debe detectarse mediante una evaluación basada en inmunohistoquímica (IHQ) de bloques tumorales fijos (véase la sección 4.4). La amplificación del gen HER2 debe detectarse mediante hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH) o hibridación *in situ* cromogénica (CISH) de bloques tumorales fijos. Los pacientes son elegibles para recibir tratamiento con trastuzumab si presentan una sobreexpresión fuerte del HER2, según lo descrito por un puntaje 3+ de IHQ o un resultado positivo en la FISH o CISH.

Para garantizar que los resultados sean exactos y reproducibles, los análisis deben realizarse en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

En la Tabla 2, se presenta el sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHQ:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Tabla 2: Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción de IHQ en el Cáncer de Mama

Puntaje	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión del HER2
0	No se observa tinción, o se observa tinción de membrana en <10% de las células tumorales.	Negativa
1+	Se detecta tinción de membrana leve/apenas perceptible en >10% de las células tumorales. Las células solo están teñidas en una parte de la membrana.	Negativa
2+	Se detecta tinción de membrana completa débil a moderada en >10% de las células tumorales.	Dudosa Equívoca
3+	Se detecta tinción de membrana completa fuerte en >10% de las células tumorales.	Positiva

En general, el FISH se considera positivo si la razón entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es mayor o igual a 2, o si hay más de 4 copias del gen HER2 por célula tumoral y no se utiliza control de cromosoma 17.

En general, el CISH se considera positivo si hay más de 5 copias del gen HER2 por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Consultar las instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo en los prospectos de los ensayos de FISH y CISH validados. También pueden emplearse las recomendaciones oficiales sobre análisis de HER2.

Para cualquier otro método que se utilice para la evaluación de la proteína HER2 o la expresión del gen, los análisis solamente deben realizarse en laboratorios que proporcionen una ejecución de última generación de los métodos validados. Estos métodos deben ser muy precisos y lo suficientemente exactos para demostrar la sobreexpresión del HER2 y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión moderada (congruente con 2+) y fuerte (congruente con 3+) del HER2.

Detección de la sobreexpresión del HER2 o la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico

Solamente debe utilizarse un ensayo exacto y validado para detectar la sobreexpresión del HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda IHQ como primera modalidad de análisis y, en los casos en los que también se requiera el estado de la amplificación del gen HER2, se debe aplicar la técnica de hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, la tecnología de SISH se recomienda para permitir la evaluación en paralelo de la histología y morfología del tumor. Para garantizar la validación de los procedimientos de análisis y la generación de resultados exactos y reproducibles, los análisis del HER2 deben realizarse en un laboratorio con personal capacitado. Las instrucciones completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados deben consultarse en el folleto de información del producto suministrado con los ensayos de análisis de HER2 utilizados.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores fueron positivos en IHQ3+ o FISH se definieron como positivos para HER2 y, por lo tanto, se incluyeron en el ensayo. Según los resultados de los ensayos clínicos, los efectos benéficos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

sobreexpresión de la proteína HER2, definida como un puntaje de 3+ en IHQ o un puntaje de 2+ en IHQ y un resultado positivo en la FISH.

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

La sobreexpresión del HER2 debe detectarse con una evaluación basada en inmunohistoquímica (IHQ) de bloques tumorales fijos; la amplificación del gen HER2 debe detectarse con hibridación *in situ* mediante SISH o FISH en los bloques tumorales fijos.

En la Tabla 3, se presenta el sistema de puntuación recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHQ:

Tabla 3: Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción de IHQ en el Cáncer Gástrico

Puntaje	Muestra quirúrgica - patrón de tinción	Muestra de biopsia - patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión del HER2
0	No hay reactividad ni reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	No hay reactividad ni reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativa
1+	Reactividad membranosa leve/apenas perceptible en $\geq 10\%$ de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa leve/apenas perceptible independientemente del porcentaje de células tumorales	Negativa
2+	Reactividad membranosa completa, vasolateral o lateral débil a moderada en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa completa, vasolateral o lateral moderada independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Dudosa Equívoca
3+	Reactividad membranosa completa, vasolateral o lateral fuerte en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa completa, vasolateral o lateral fuerte independientemente del porcentaje de células tumorales teñidas.	Positiva

En general, la SISH o FISH se considera positiva si la razón entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral y el número de copias del cromosoma 17 es mayor o igual a 2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Eficacia clínica y seguridad

Cáncer de mama metastásico

Trastuzumab se utilizó en ensayos clínicos como monoterapia en pacientes con CMM que tienen tumores que sobreexpresan el HER2 y que fracasaron en uno o más regímenes de quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).

Trastuzumab también se utilizó en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de pacientes que no recibieron quimioterapia para tratar su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas fueron tratados con paclitaxel (perfusión de 175 mg/m² durante 3 horas) con o sin trastuzumab. En el ensayo fundamental de docetaxel (perfusión de 100 mg/m² durante 1 hora) con o sin trastuzumab, el 60% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia adyuvante basada en antraciclinas. Los pacientes recibieron tratamiento con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad.

No se ha estudiado la eficacia de trastuzumab en combinación con paclitaxel en pacientes que no recibieron previamente antraciclinas adyuvantes. Sin embargo, la combinación de trastuzumab más docetaxel fue eficaz en los pacientes, hubieran recibido o no antraciclinas adyuvantes previamente.

El método de análisis para la sobreexpresión del HER2 utilizado para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos fundamentales de monoterapia con trastuzumab y de trastuzumab más paclitaxel empleó tinción inmunohistoquímica para HER2 o material fijo de tumores de mama con los anticuerpos monoclonales CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación realizado en un laboratorio central empleó una escala del 0 al 3+. Los pacientes clasificados con tinción de 2+ o 3+ se incluyeron, mientras que aquellos con tinción de 0 o 1+ se excluyeron. Más del 70% de los pacientes inscritos tuvieron sobreexpresión de 3+. Los datos indican que los efectos benéficos fueron mayores en los pacientes con mayores niveles de sobreexpresión del HER2 (3+).

El método de análisis principal usado para determinar la positividad para HER2 en el ensayo clínico fundamental de docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Una minoría de pacientes se analizó mediante hibridación *in-situ* con sondas fluorescentes (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes inscritos tenían enfermedad que era IHQ3+, y el 95% de los pacientes inscritos tenía enfermedad que era IHQ3+ y/o positiva para la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH).

Dosificación semanal en cáncer de mama metastásico

En la Tabla 4, se resumen los resultados de eficacia procedentes de los estudios de monoterapia y terapia de combinación:

Tabla 4: Resultados de Eficacia de los Estudios de Monoterapia y Terapia de Combinación

Parámetro	Monoterapia	Terapia de Combinación			
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab más paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab más docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Tasa de respuesta (IC del 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

Parámetro	Monoterapia		Terapia de Combinación		
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab más paclitaxel ²	Paclitaxel ²	Trastuzumab más docetaxel ³	Docetaxel ³
	N = 172	N = 68	N = 77	N = 92	N = 94
Duración mediana de respuesta (meses) (IC del 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
TTP mediano (meses) (IC del 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Supervivencia Mediana (meses) (IC del 95%)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no se pudo estimar o todavía no se alcanzó.

1. Estudio H0649g: Subconjunto de pacientes IHQ3+
2. Estudio H0648g: Subconjunto de pacientes IHQ3+
3. Estudio M77001: Conjunto de análisis completo (intención de tratar), resultados de 24 meses

Tratamiento de combinación con trastuzumab y anastrozol

Trastuzumab se ha estudiado en combinación con anastrozol para el tratamiento de primera línea de CMM en pacientes posmenopáusicas que sobreexpresan HER2 y son positivas para receptores hormonales (es decir, receptor estrogénico (ER) y/o receptor progesterónico [PR]). La supervivencia libre de progresión se duplicó en el grupo de trastuzumab más anastrozol comparado con anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). En los otros parámetros, las mejoras observadas para la combinación fueron para respuesta en general (16,5% en comparación con 6,7%); tasa de beneficio clínico (42,7% frente a 27,9%); tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). Para el tiempo hasta la respuesta y duración de la respuesta no se pudo registrar ninguna diferencia entre los grupos. La supervivencia en general mediana se extendió en 4,6 meses para las pacientes del grupo de la combinación. La diferencia no tuvo importancia estadística; sin embargo, después de la progresión de la enfermedad, más de mitad de las pacientes del grupo de anastrozol solo realizó la transición a un régimen que contenía trastuzumab.

Dosificación cada tres semanas en cáncer de mama metastásico

En la Tabla 5, se resumen los resultados de eficacia procedentes de los estudios no comparativos de monoterapia y terapia de combinación:

Tabla 5: Resultados de Eficacia Procedentes de los Estudios No Comparativos de Monoterapia y Terapia de Combinación

Parámetro	Monoterapia		Terapia de Combinación	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab más paclitaxel ³	Trastuzumab más docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
Tasa de respuesta (IC del 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Duración mediana de respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

Parámetro	Monoterapia		Terapia de Combinación	
	Trastuzumab ¹	Trastuzumab ²	Trastuzumab más paclitaxel ³	Trastuzumab más docetaxel ⁴
	N = 105	N = 72	N = 32	N = 110
TTP mediano (meses) (IC del 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Supervivencia Mediana (meses) (IC del 95%)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no se pudo estimar o todavía no se alcanzó.

1. Estudio WO16229: dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de un cronograma de 6 mg/kg cada 3 semanas
2. Estudio MO16982: dosis de carga de 6 mg/kg semanales x 3; seguida de un cronograma de 6 mg/kg cada 3 semanas
3. Estudio BO15935
4. Estudio MO16419

Lugares de progresión

La frecuencia de progresión en el hígado se redujo significativamente en pacientes tratados con la combinación de trastuzumab y paclitaxel, comparada con paclitaxel solo (21,8% frente a 45,7%; $p = 0,004$). Más pacientes tratados con trastuzumab y paclitaxel progresaron en el sistema nervioso central que los tratados con paclitaxel solo (12,6% frente a 6,5%; $p = 0,377$).

Cáncer de mama precoz (entorno adyuvante)

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

En el entorno del tratamiento adyuvante, se investigó trastuzumab en 4 ensayos grandes multicéntricos y aleatorizados.

- El estudio BO16348 se diseñó para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas frente a la observación en pacientes de CMP positivos para HER2 después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si correspondía). Además, se realizó la comparación de dos años de tratamiento de trastuzumab frente a un año de tratamiento de trastuzumab. A los pacientes destinados a recibir trastuzumab se les administró una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 que comprenden el análisis conjunto se diseñaron para investigar la utilidad clínica de combinar el tratamiento de trastuzumab con paclitaxel después de la quimioterapia AC; además, el estudio NCCTG N9831 también investigó la adición secuencial de trastuzumab a la quimioterapia AC→P en pacientes de CMP positivos para HER2 después de la cirugía.
- El estudio BCIRG 006 se diseñó para investigar la combinación del tratamiento de trastuzumab con docetaxel después de la quimioterapia AC o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes de CMP positivos para HER2 después de la cirugía.

El cáncer de mama precoz en el ensayo HERA se limitó a adenocarcinoma de mama invasivo, primario y operable, positivo para ganglios axilares o negativo para ganglios axilares si los tumores tenían al menos 1 cm de diámetro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable de alto riesgo, definido como positivo para HER2 y positivo para ganglios linfáticos axilares o positivo para HER2 y negativo para ganglios linfáticos axilares con características de alto riesgo (tamaño tumoral >1 cm y negativo para ER o tamaño tumoral >2 cm, independientemente del estado hormonal).

En el estudio BCIRG 006, el CMP positivo para HER2 se definió como pacientes positivos para ganglios linfáticos o negativas de alto riesgo para ganglios sin compromiso de los ganglios linfáticos (pN0) y al menos 1 de los factores siguientes: tamaño tumoral mayor que 2 cm, negativas para receptores estrogénicos y receptores progesterónicos, calificación histológica y/o nuclear de 2-3, o edad <35 años.

En la Tabla 6, se resumen los resultados de eficacia procedentes del ensayo BO16348 después de 12 meses* y 8 años** de seguimiento mediano:

Tabla 6 Resultados de Eficacia del Estudio BO16348

Parámetro	Seguimiento mediano de 12 meses*		Seguimiento mediano de 8 años**	
	Observación N = 1693	Trastuzumab 1 Año N = 1693	Observación N = 1697***	Trastuzumab 1 Año N = 1702***
Supervivencia libre de enfermedad				
- Cant. de pacientes con eventos	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- Núm. de pacientes sin eventos	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valor p frente a Observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de Riesgos Instantáneos frente a Observación	0,54		0,76	
Supervivencia libre de recurrencia				
- Cant. de pacientes con eventos	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- Núm. de pacientes sin eventos	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Valor p frente a Observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de Riesgos Instantáneos frente a Observación	0,51		0,73	
Supervivencia distante libre de enfermedad				
- Cant. de pacientes con eventos	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- Núm. de pacientes sin eventos	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Tabla 6 Resultados de Eficacia del Estudio BO16348

	Seguimiento mediano de 12 meses*		Seguimiento mediano de 8 años**	
Valor p frente a Observación	<0,0001		<0,0001	
Cociente de Riesgos Instantáneos frente a Observación	0,50		0,76	
Supervivencia en general (muerte)				
- Cant. de pacientes con eventos	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Núm. de pacientes sin eventos	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Valor p frente a Observación	0,24		0,0005	
Cociente de Riesgos Instantáneos frente a Observación	0,75		0,76	

*El criterio coprimario de valoración de SLE de 1 año frente a observación cumplió el límite estadístico predefinido

**Análisis final (incluida la transición del 52% de las pacientes del grupo de observación a trastuzumab)

***Existe una discrepancia en el tamaño general de la muestra debido a un pequeño número de pacientes que se aleatorizaron después de la fecha de corte para el análisis de seguimiento mediano de 12 meses

Los resultados de eficacia del análisis intermedio de eficacia cruzó el límite estadístico preespecificado del protocolo para la comparación de 1 año de trastuzumab frente a observación. Después de un seguimiento mediano de 12 meses, el cociente de riesgos instantáneos (HR, por sus siglas en inglés) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue 0,54 (IC del 95% 0,44; 0,67), lo que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 2 años, de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente a 78,2%) a favor del grupo de trastuzumab.

Después de un seguimiento mediano de 8 años, se realizó un análisis final, que mostró que el tratamiento de 1 año de trastuzumab está asociado con una reducción del riesgo del 24% comparado con la observación solamente (HR = 0,76, IC del 95% 0,67; 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de supervivencia libre de enfermedad de 8 años, de 6,4 puntos porcentuales a favor del tratamiento de 1 año de trastuzumab.

En este análisis final, la extensión del tratamiento de trastuzumab por una duración de dos años no mostró un beneficio adicional sobre el tratamiento durante 1 año [HR de SLE en la población de intención de tratar (IDT) de 2 años frente a 1 año = 0,99 (IC del 95%: 0,87; 1,13), valor p = 0,90 y HR de OS = 0,98 (0,83; 1,15); valor p = 0,78].

La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento de 2 años (8,1% frente a 4,6% en el grupo de tratamiento de 1 año). Más pacientes experimentaron al menos un evento adverso de grado 3 o 4 en el grupo de tratamiento de 2 años (20,4%) comparado con el grupo de tratamiento de 1 año (16,3%).

En los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, trastuzumab se administró en combinación con paclitaxel después de la quimioterapia AC.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Doxorubicina y ciclofosfamida se administraron concurrentemente de la manera siguiente:

- pulso intravenoso de doxorubicina, a 60 mg/m², administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, a 600 mg/m² durante 30 minutos, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- paclitaxel intravenoso, 80 mg/m² como perfusión intravenosa continua, administrado cada semana durante 12 semanas.
- o
- paclitaxel intravenoso, 175 mg/m² como perfusión intravenosa continua, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

En la Tabla 7, se resumen los resultados de eficacia procedentes del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 al momento del análisis definitivo de SLE*. La duración mediana del seguimiento fue 1,8 años para las pacientes del grupo AC→P y 2,0 años para las pacientes del grupo AC→PH.

Tabla 7 Resumen de los Resultados de Eficacia Procedentes del Análisis Conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 al momento del análisis definitivo de SLE*.

Parámetro	AC→P (n = 1679)	AC→PH (n = 1672)	Cociente de Riesgos Instantáneos frente a AC→P (IC del 95%) valor p
Supervivencia libre de enfermedad Cant. de pacientes con eventos (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001
Recurrencia Distante Cant. de pacientes con eventos	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p <0,0001
Muerte (evento OS): Cant. de pacientes con eventos	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p = 0,014**

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

*A la duración mediana del seguimiento de 1,8 años para las pacientes del grupo AC→P y 2,0 años para las pacientes del grupo AC→PH.

**El valor p para OS no cruzó el límite estadístico preespecificado para la comparación de AC→PH frente a AC→P

Para el criterio primario de valoración, SLE, la adición de trastuzumab a la quimioterapia de paclitaxel produjo una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. El cociente de riesgos instantáneos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de las estimaciones de la tasa de supervivencia libre de enfermedad de 3 años, de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente a 75,4%) a favor del grupo AC→PH (trastuzumab).

Al momento de una actualización de seguridad después de un seguimiento mediano de 3,5 a 3,8 años, un análisis de SLE vuelve a confirmar la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de SLE. A pesar de la transición a trastuzumab en el grupo del control, la adición de trastuzumab a la quimioterapia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

paclitaxel produjo una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de trastuzumab a la quimioterapia de paclitaxel también produjo una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final preplanificado de OS procedente del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando se habían producido 707 muertes (seguimiento mediano de 8,3 años en el grupo AC→PH). El tratamiento con AC→PH produjo una mejora de importancia estadística en OS comparado con AC→P (HR estratificado = 0,64; IC del 95% [0,55; 0,74]; valor p en la prueba de log-rango <0,0001). A los 8 años, la tasa de supervivencia se estimó en 86,9% en el grupo AC→PH y 79,4% en el grupo AC→P, un beneficio absoluto de 7,4% (95% del IC 4,9%; 10,0%).

En la Tabla 8, se resumen los resultados finales de OS procedentes del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831:

Tabla 8 Análisis Final de Supervivencia General procedente del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N = 2032)	AC→PH (N = 2031)	valor p frente a AC→P	Cociente de Riesgos Instantáneos frente a AC→P (IC del 95%)
Muerte (evento OS): Cant. de pacientes con eventos (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; H: trastuzumab

El análisis de SLE también se realizó en el análisis final de OS procedente del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831. Los resultados actualizados del análisis de SLE (HR estratificado = 0,61; IC del 95% [0,54; 0,69]) mostró un beneficio de SLE similar comparado con el análisis de SLE primario definitivo, a pesar del 24,8% de los pacientes del grupo AC→P que efectuaron la transición para recibir trastuzumab. A los 8 años, la tasa de supervivencia libre de enfermedad se estimó en 77,2% (IC del 95%: 75,4; 79,1) en el grupo AC→PH, un beneficio absoluto del 11,8% comparado con el grupo AC→P.

En el estudio BCIRG 006, trastuzumab se administró en combinación con docetaxel, después de la quimioterapia AC (AC→DH) o en combinación con docetaxel y carboplatino (DCarbH).

Docetaxel se administró de la manera siguiente:

- docetaxel intravenoso: 100 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, después día 1 de cada ciclo siguiente)
- o
- docetaxel intravenoso: 75 mg/m² como perfusión intravenosa durante 1 hora, administrada cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, después día 1 de cada ciclo subsiguiente)

seguido de:

- carboplatino: al ABC objetivo = 6 mg/mL/minuto administrado mediante perfusión intravenosa durante 30

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

a 60 minutos y repetido cada 3 semanas por un total de seis ciclos

Trastuzumab se administró semanalmente con la quimioterapia y después cada 3 semanas durante un total de 52 semanas.

En las Tablas 9 y 10, se resumen los resultados de eficacia procedentes de BCIRG 006. La duración mediana del seguimiento fue 2,9 años en el grupo AC→D y 3,0 años en cada uno de los grupos AC→DH y DCarbH.

Tabla 9: Resumen de los Análisis de Eficacia BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetro	AC→D (n = 1073)	AC→DH (n = 1074)	Cociente de Riesgos Instantáneos frente a AC→D (IC del 95%) valor p
Supervivencia libre de enfermedad Cant. de pacientes con eventos	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001
Recurrencia distante Cant. de pacientes con eventos	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p <0,0001
Muerte (evento OS) Cant. de pacientes con eventos	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024

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

Tabla 10: Resumen de los Análisis de Eficacia BCIRG 006 AC→D frente a DCarbH

Parámetro	AC→D (n = 1073)	DCarbH (n = 1074)	Cociente de Riesgos Instantáneos frente a AC→D (IC del 95%)
Supervivencia libre de enfermedad Cant. de pacientes con eventos	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Recurrencia distante Cant. de pacientes con eventos	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p = 0,0008
Muerte (evento OS) Cant. de pacientes con eventos	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182

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

En el estudio BCIRG 006 para el criterio primario de valoración, SLE, el cociente de riesgos instantáneos se traduce en un beneficio absoluto, en términos de las estimaciones de la tasa de supervivencia libre de enfermedad de 3 años, de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente a 80,9%) a favor del grupo AC→DH

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

(trastuzumab) y 4,6 puntos porcentuales (85,5% frente a 80,9%) a favor del grupo DCarbH (trastuzumab) comparado con AC→D.

En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes del grupo DCarbH (TCH), 221/1074 pacientes del grupo AC→DH (AC→TH) y 217/1073 del grupo AC→D (AC→T) tuvieron una valoración funcional de Karnofsky ≤ 90 (80 o 90). En este subgrupo de pacientes no se notó ningún beneficio de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (cociente de riesgos instantáneos = 1,16, IC del 95% [0,73; 1,83] para DCarbH (TCH) frente a AC→D (AC→T); cociente de riesgos instantáneos 0,97, IC del 95% [0,60, 1,55] para AC→DH (AC→TH) frente a AC→D.

Además, se realizó un análisis exploratorio a posteriori en los conjuntos de datos procedentes del análisis conjunto (JA, por sus siglas en inglés) de los estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 que combinan eventos de SLE y eventos cardíacos sintomáticos, y se resumen en la Tabla 11:

Tabla 11: Resultados del Análisis Exploratorio A Posteriori Procedentes del Análisis Conjunto de los Estudios Clínicos (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 que Combinan Eventos de SLE y Eventos Cardíacos Sintomáticos

	AC→PH (frente a AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente a AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente a AC→D) (BCIRG 006)
Análisis de eficacia primario Cociente de riesgos instantáneos de SLE (IC del 95%) valor p	0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p = 0,0003
Análisis de eficacia del seguimiento a largo plazo ** Cociente de riesgos instantáneos de SLE (IC del 95%) valor p	0,61 (0,54; 0,69) p <0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p <0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p = 0,0011
Análisis exploratorio a posteriori con eventos de SLE y cardíacos sintomáticos Seguimiento a largo plazo** Cocientes de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

A: doxorubicina; C: ciclofosfamida; P: paclitaxel; D: docetaxel; Carb: carboplatino; H: trastuzumab

IC = intervalo de confianza

* Al momento del análisis definitivo de SLE. La duración mediana del seguimiento fue 1,8 años en el grupo AC→P y 2,0 años en el grupo AC→PH.

** La duración mediana del seguimiento a largo plazo para los estudios clínicos del Análisis Conjunto fue 8,3 años (rango: 0,1 a 12,1) para el grupo AC→PH y 7,9 años (rango: 0,0 a 12,2) para el grupo AC→P; la duración mediana del seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue 10,3 años en los grupos AC→D (rango: 0,0 a 12,6) y DCarbH (rango: 0,0 a 13,1), y fue 10,4 años (rango: 0,0 a 12,7) en el grupo AC→DH

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Cáncer de mama precoz (entorno neoadyuvante-adyuvante)

Hasta ahora no se dispone de resultados que comparen la eficacia de trastuzumab administrado con la quimioterapia en el entorno adyuvante con la obtenida en el entorno neoadyuvante/adyuvante.

En el entorno del tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se diseñó el estudio MO16432, un ensayo multicéntrico aleatorizado, para investigar la eficacia clínica de la administración concurrente de trastuzumab con la quimioterapia neoadyuvante incluidos una antraciclina y un taxano, seguido de trastuzumab adyuvante, hasta una duración total del tratamiento de 1 año. El estudio reclutó a pacientes de CMP recién diagnosticado y localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio. Los pacientes con tumores HER2+ se aleatorizaron para recibir la quimioterapia neoadyuvante concurrentemente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante, o quimioterapia neoadyuvante sola.

En el estudio MO16432, se administró trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg, seguida de mantenimiento de 6 mg/kg cada 3 semanas) concurrentemente con 10 ciclos de quimioterapia neoadyuvante

de la manera siguiente:

- Doxorubicina 60 mg/m² y paclitaxel 150 mg/m², administrada cada 3 semanas durante 3 ciclos,

lo cual fue seguido de

- Paclitaxel 175 mg/m² administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

lo cual fue seguido de

- CMF en los días 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos

lo cual fue seguido después de la cirugía de

- ciclos complementarios de trastuzumab adyuvante (para completar 1 año de tratamiento)

En la Tabla 12, se resumen los resultados de eficacia procedentes del estudio MO16432. La duración mediana del seguimiento en el grupo de trastuzumab fue 3,8 años.

Tabla 12: Resultados de Eficacia procedentes de MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n = 115)	Quimio solamente (n = 116)	
Supervivencia libre de eventos			Cociente de Riesgos Instantáneos
Cant. de pacientes con eventos	46	59	(IC del 95%) 0,65 (0,44; 0,96) p = 0,0275
Respuesta completa patológica total* (IC del 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p = 0,0014
Supervivencia en general			Cociente de Riesgos Instantáneos
Cant. de pacientes con eventos	22	33	(IC del 95%) 0,59 (0,35; 1,02)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

		p = 0,0555
--	--	------------

* definido como ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios axilares

Se estimó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo trastuzumab en términos de tasa de supervivencia libre de eventos de 3 años (65% frente a 52%).

Cáncer gástrico metastásico

Trastuzumab se ha investigado en un ensayo ToGA (BO18255) abierto y aleatorizado de fase III, en combinación con la quimioterapia frente a quimioterapia sola.

La quimioterapia se administró de la manera siguiente:

- capecitabina: 1000 mg/m² oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas durante 6 ciclos (tarde del día 1 a mañana del día 15 de cada ciclo)
- o
- 5-fluorouracilo intravenoso: 800 mg/m²/día como perfusión intravenosa continua durante 5 días, administrada cada 3 semanas durante 6 ciclos (días 1 a 5 de cada ciclo)

Cada uno se administró con:

- cisplatino: 80 mg/m² cada 3 semanas durante 6 ciclos en el día 1 de cada ciclo.

En la Tabla 13, se resumen los resultados de eficacia procedentes del estudio BO18225:

Tabla 13: Resultados de Eficacia procedentes de BO18225

Parámetro	FP N = 290	FP +H N = 294	HR (IC del 95%)	valor p
Supervivencia General, Mediana, meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Supervivencia Libre de Progresión, Mediana, meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tiempo hasta la Progresión de la Enfermedad, Mediana, meses	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Tasa de Respuesta General, %	34,5%	47,3%	1,70a (1,22; 2,38)	0,0017
Duración de la Respuesta, Mediana meses	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + H: Fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

^a Cociente de posibilidades

En el ensayo se reclutaron pacientes no tratados previamente por adenocarcinoma recurrente y/o metastásico positivo para HER2, inoperable y localmente avanzado del estómago o unión gastroesofágica e inadecuado para la terapia curativa. El criterio primario de valoración fue la supervivencia en general, que se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Al momento del análisis, había muerto un total de 349 pacientes aleatorizados: 182 pacientes (62,8%) del grupo de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

control y 167 pacientes (56,8%) del grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

Los análisis a posteriori de los subgrupos indican que los efectos positivos del tratamiento se limitan a tratar los tumores con niveles más elevados de proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ o IHQ 3+). La supervivencia general mediana para el grupo de alta expresión de HER2 fue 11,8 meses frente a 16 meses, el HR de 0,65 (IC del 95% 0,51-0,83) y la supervivencia mediana libre de progresión fue 5,5 meses frente a 7,6 meses, HR 0,64 (IC del 95% 0,51-0,79) para FP frente a FP + H, respectivamente. Para la supervivencia general, el HR fue 0,75 (IC del 95% 0,51-1,11) en el grupo IHQ 2+/FISH+ y el HR fue 0,58 (IC del 95% 0,41-0,81) en el grupo IHQ 3+/FISH+.

En un análisis exploratorio de subgrupos realizado en el ensayo TOGA (BO18255), no hubo ningún beneficio aparente en la supervivencia general con la adición de trastuzumab en pacientes con ECOG PS 2 en la enfermedad en el periodo inicial [HR 0,96 (IC del 95% 0,51-1,79)], no medible [HR 1,78 (IC del 95% 0,87-3,66)] y localmente avanzada [HR 1,20 (IC del 95% 0,29-4,97)].

Estudios Clínicos de Trazimera

El programa de desarrollo clínico biosimilar para Trazimera incluyó un total de dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados por principio activo que se realizaron en pacientes adultos (n = 933) con la administración de trastuzumab intravenoso en combinación con la quimioterapia⁵.

El estudio B3271002 fue un ensayo que comparó Trazimera con Herceptin-UE cuando se administró en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER-2. El criterio primario de valoración para este estudio fue la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés) lograda a la Semana 25 de acuerdo con RECIST 1.1 sobre la base de las evaluaciones de una revisión radiológica central. El análisis del criterio primario de valoración cumplió el criterio de equivalencia preespecificado⁶.

El estudio B3271004 fue un ensayo que comparó Trazimera con Herceptin-UE cuando se administró en combinación con Taxotere y carboplatino en pacientes con cáncer de mama positivo para HER-2 operable en el entorno neoadyuvante. Los criterios de valoración secundarios del estudio incluyeron la tasa de respuesta completa patológica (RCp, por sus siglas en inglés) definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama y los ganglios linfáticos, seguridad e inmunogenicidad. El porcentaje de pacientes que lograron RCp, en función de un patólogo local calificado, fue comparable en los 2 grupos de tratamiento⁷.

En ambos estudios, los resultados de seguridad e inmunogenicidad respaldan perfiles de seguridad comparables para Trazimera y Herceptin-UE. No hay diferencia clínicamente significativa en eficacia ni seguridad entre Trazimera y el producto de referencia Herceptin-UE cuando se administran por vía intravenosa en sujetos con cáncer de mama positivo para HER-2⁸⁻¹⁰.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de modelo farmacocinético poblacional usando datos combinados de 1582 sujetos, que incluían pacientes de CMM positivo para HER2, CMP y CGA, u otros tipos de tumor, y voluntarias sanas, en 18 ensayos de Fase I, II y III que recibieron trastuzumab IV. El

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

perfil concentración-tiempo de trastuzumab se describió mediante un modelo de dos compartimentos con eliminación paralela lineal y no lineal a partir del compartimento central. Debido a la eliminación no lineal, la depuración total aumentó al disminuir la concentración. Por lo tanto, no pueden deducirse valores constantes para la vida media de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye al disminuir la concentración dentro de un intervalo posológico (consulte la Tabla 16). Los pacientes de CMM y CMP tuvieron parámetros PK similares (p. ej., depuración [CL], volumen del compartimento central [V_c] y exposiciones en el estado de equilibrio predichas por el modelo poblacional (C_{\min} , C_{\max} y ABC). La depuración lineal fue 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA. Los valores del parámetro de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{\max}) y 8,92 $\mu\text{g/mL}$ para la constante de Michaelis-Menten (K_m) para las pacientes de CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue 2,62 L para los pacientes de CMM y CMP y 3,63 L para los pacientes de CGA.

En el modelo PK poblacional final, además del tipo de tumor primario, se identificó al peso corporal, la aspartato aminotransferasa y la albúmina séricas como covariable de importancia estadística que afectan la exposición de trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición de trastuzumab sugiere que es poco probable que estas covariables tengan un efecto clínico significativo en las concentraciones de trastuzumab.

En la Tabla 14 (Ciclo 1), Tabla 15 (estado de equilibrio) y Tabla 16 (parámetros PK), se muestran los valores de exposición PK predichos por el modelo poblacional (mediana con percentiles 5.º a 95.º) y valores de parámetros PK a concentraciones de relevancia clínica (C_{\max} y C_{\min}) para pacientes de CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes de dosificación aprobados por semana y cada 3 semanas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

Tabla 14: Valores de Exposición PK Predichos por el Modelo Poblacional del Ciclo 1 (mediana con percentiles 5.º a 95.º) para Regímenes de Dosificación de trastuzumab IV en Pacientes con CMM, CMP y CGA

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

Tabla 15: Valores de Exposición PK Predichos por el Modelo Poblacional del Estado de Equilibrio (mediana con percentiles 5.º a 95.º) para Regímenes de Dosificación de trastuzumab IV en Pacientes con CMM, CMP y CGA

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

*C_{min,ss} – C_{min} en el estado de equilibrio

**C_{max,ss} = C_{max} en el estado de equilibrio

*** tiempo hasta el 90% del estado de equilibrio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE

Tabla 16: Valores de Parámetros PK Predichos por el Modelo Poblacional en el Estado de Equilibrio para Regímenes de Dosificación de trastuzumab IV en Pacientes de CMM, CMP y CGA

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

Periodo de lavado de trastuzumab

Después de la administración intravenosa cada semana o cada 3 semanas, se evaluó el periodo de lavado de trastuzumab mediante el modelo PK poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzará concentraciones $<1 \mu\text{g/mL}$ (aproximadamente 3% de la $C_{\min,ss}$ predicha por el modelo poblacional, o aproximadamente el 97% de lavado) a los 7 meses.

ECD de HER2 liberado a circulación

Los análisis exploratorios de covariables con información en solamente un subconjunto de pacientes sugirieron que los pacientes con el máximo nivel del ECD de HER2 liberado tuvo una depuración no lineal más rápida (menor K_m) ($P < 0,001$). Hubo una correlación entre el antígeno liberado y los niveles de SGOT/AST; parte del efecto del antígeno liberado en la depuración puede haberse explicado por los niveles de SGOT/AST.

Los niveles del periodo inicial del ECD de HER2 liberado observados en pacientes de CGM fueron comparables a los de los pacientes de CMM y CMP, y no se observó ningún efecto aparente en la depuración de trastuzumab.

Estudios Farmacocinéticos Comparativos de Trazimera

La comparabilidad farmacocinética de Trazimera y Herceptin se evaluó en el Estudio B3271001 en 105 sujetos adultos sanos en un estudio en tres grupos paralelos, doble ciego, aleatorizado (1:1:1) y de dosis única que comparó Trazimera, Herceptin-UE y Herceptin-EE. UU. administradas por vía intravenosa¹¹.

Los IC del 90% para los cocientes prueba-referencia de C_{\max} , ABC_t , y ABC_{inf} se mantuvieron dentro de los límites de aceptación preespecificados de 80% a 125% para las comparaciones de Trazimera con Herceptin-EE. UU. y Trazimera con Herceptin-UE. Los cocientes prueba-referencia (IC del 90% de los cocientes) de las medias geométricas ajustadas de C_{\max} , ABC_t , y ABC_{inf} fueron 97,41% (90,71%; 104,62%), 99,94% (93,08%; 107,31%) y 99,83% (93,06%; 107,09%), respectivamente, para la comparación Trazimera con Herceptin-EE. UU.; y 91,49% (85,32%; 98,09%), 92,66% (86,44%; 99,34%) y 92,15% (86,03%; 98,69%), respectivamente, para la comparación Trazimera con Herceptin-UE¹².

En el estudio B3271004 en pacientes con cáncer de mama precoz tratados con Trazimera o Herceptin-UE en combinación con Taxotere y carboplatino, el criterio primario de valoración del estudio fue el porcentaje de pacientes con C_{valle} del Ciclo 5 (concentración de trastuzumab predosis del Ciclo 6) $>20 \mu\text{g/mL}$. El análisis del criterio primario de valoración cumplió el criterio de ausencia de inferioridad. El estudio

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

demonstró un porcentaje comparable de pacientes con C_{valle} en el estado de equilibrio (Ciclo 5) $>20 \mu\text{g/mL}$ de Trazimera y Herceptina-UE¹³.

5.3 Datos de seguridad preclínica

No hubo evidencia de toxicidad aguda ni relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses, ni toxicidad reproductiva en estudios de teratología, fertilidad femenina o toxicidad gestacional tardía/transfereencia placentaria con trastuzumab. El trastuzumab no es genotóxico.

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinógeno de trastuzumab, o determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ambas presentaciones: Según lo aprobado en registro sanitario

Composición del diluyente agua bacteriostática para inyección (BWFI) (Para Trazimera 440 mg):

Según lo aprobado en registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos, excepto los mencionados en la sección 6.6.

No diluir con soluciones de dextrosa ni glucosa.

6.3 Periodo de validez Según lo aprobado en registro sanitario

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento : Según lo aprobado en registro sanitario

6.5 Naturaleza y contenido del envase: Según lo aprobado en registro sanitario

Trazimera liofilizado para solución para perfusión 150 mg:

Trazimera liofilizado para solución para perfusión 440 mg, con solvente:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y manipulación adicional**Presentación de 440 mg:**

Debe usarse la técnica aséptica adecuada. Cada vial de 440 mg de Trazimera se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyección (BWFI), que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservante (no suministrado). Esto produce una solución multidosis que contiene 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0.

En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin preservante para producir una solución monodosis.

Trazimera debe manipularse cuidadosamente durante la reconstitución. Si durante la reconstitución se produce la formación excesiva de espuma o se agita la solución reconstituida, es posible que se presenten problemas con la cantidad de Trazimera que puede retirarse del vial.

La solución reconstituida no debe congelarse.

Instrucciones para la reconstitución:

- 1) Con una jeringa estéril, inyectar lentamente los 20 mL de diluyente en el vial que contiene el liofilato de Trazimera.
- 2) Agitar suavemente el vial para facilitar la reconstitución. **¡NO AGITAR!**

No es inusual una formación ligera de espuma del producto tras la reconstitución. Dejar reposar el vial durante aproximadamente 5 minutos. Trastuzumab reconstituido es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a color amarillo pálido-marrón, y debe estar esencialmente libre de materia particulada visible¹⁵.

Almacenar Trazimera reconstituido entre 2 °C y 8 °C.

- Si Trazimera se reconstituye con BWFI, desechar el Trazimera no usado después de 28 días.
- Si Trazimera se reconstituye con SWFI sin preservante, la solución reconstituida es fisicoquímicamente estable durante 48 horas entre 2 °C y 8 °C. Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. La solución reconstituida restante debe desecharse¹⁶.

Determinar el volumen requerido de la solución:

- en función de una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o una dosis semanal subsiguiente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

- en función de una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o una dosis subsiguiente cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

La cantidad adecuada de solución debe retirarse del vial y añadirse a una bolsa para perfusión que contiene 250 mL de solución de cloruro sódico al 0,9%. No usar con soluciones que contienen dextrosa ni glucosa (consultar la sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

No se han observado incompatibilidades entre Trazimera y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o etileno-acetato de vinilo, o frascos de vidrio para IV.

Las soluciones para perfusión intravenosa son fisicoquímicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etileno-acetato de vinilo o frascos de vidrio para IV que contienen una solución para inyección de 9 mg/mL de cloruro sódico (0,9%) durante 24 horas a temperaturas que no excedan los 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida (si se usa SWFI) y la solución para perfusión deben usarse inmediatamente. El producto no está destinado a almacenarse después de la dilución, a menos que esto haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario¹⁶.

Antes de la administración, debe realizarse una inspección visual de los medicamentos parenterales en busca de material particulado y decoloración.

Los medicamentos no usados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Presentación de 150 mg:

Debe usarse la técnica aséptica adecuada. Cada vial de 150 mg de Trazimera se reconstituye con 7,2 mL de SWFI (no suministrado). Debe evitarse el uso de otros solventes de reconstitución.

Esto produce una solución monodosis de 7,4 mL, que contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,0. Un sobrellenado de volumen del 4% garantiza que pueda retirarse de cada vial la dosis etiquetada de 150 mg.

Trazimera debe manipularse cuidadosamente durante la reconstitución. Si durante la reconstitución se produce la formación excesiva de espuma o se agita la solución reconstituida, es posible que se presenten problemas con la cantidad de Trazimera que puede retirarse del vial.

La solución reconstituida no debe congelarse.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

Instrucciones para la reconstitución:

- 1) Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 mL de SWFI en el vial que contiene el trastuzumab liofilizado.
- 2) Agitar suavemente el vial para facilitar la reconstitución. **¡NO AGITAR!**

No es inusual una formación ligera de espuma del producto tras la reconstitución. Dejar reposar el vial durante aproximadamente 5 minutos. El trastuzumab reconstituido es una solución de transparente a ligeramente opalescente y de incolora a color amarillo pálido-marrón, y debe estar esencialmente libre de materia particulada visible.

Después de la reconstitución con SWFI, la solución reconstituida es fisicoquímicamente estable durante 48 horas entre 2 °C y 8 °C; sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. La solución reconstituida restante debe desecharse.

Determinar el volumen requerido de la solución:

- en función de una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o una dosis semanal subsiguiente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- en función de una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o una dosis subsiguiente cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

La cantidad adecuada de solución debe retirarse del vial y añadirse a una bolsa para perfusión que contiene 250 mL de solución de cloruro sódico al 0,9%. No usar con soluciones que contienen dextrosa ni glucosa (consultar la sección 6.2). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

No se han observado incompatibilidades entre Trazimera y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o etileno-acetato de vinilo, o frascos de vidrio para IV.

Las soluciones para perfusión intravenosa son fisicoquímicamente estables en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etileno-acetato de vinilo o frascos de vidrio para IV que contienen una solución para inyección de 9 mg/mL de cloruro sódico (0,9%) durante 24 horas a temperaturas que no excedan los 30 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión deben usarse inmediatamente. El producto no está destinado a almacenarse después de la reconstitución y dilución, a

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

menos que esto haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario¹⁶.

Antes de la administración, debe realizarse una inspección visual de los medicamentos parenterales en busca de material particulado y decoloración.

Trazimera es únicamente para un solo uso, ya que el producto no contiene preservantes. Los medicamentos no usados o el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Documento de referencia utilizado para la actualización: CDSv2.0

Para mayor información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Depto. Médico.
Cerro el Plomo 5680, Torre 6, Piso 16, Las Condes, Santiago.
Teléfono: 2-22412035

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TRAZIMERA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 440 mg,
CON SOLVENTE**

7. Referencias

1. Módulo 3, Sección 3.2.P.5.1
2. Módulo 2.5 Resumen Clínico para PF-05280014, 2017-05, Sección 2.5.1.2
3. Módulo 2.5 Resumen Clínico para PF-05280014, 2017-05
4. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Secciones 2.7.4.1.1.2.1, 2.7.4.1.1.2.2, 2.7.4.1.1.2.3, 2.7.4.1.1.2.4
5. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Tabla 1
6. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Secciones 2.7.3.1.2.1, 2.7.3.1.2.3.2, 2.7.3.3.2.1.1
7. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Secciones 2.7.3.1.2.1, 2.7.3.1.2.3.2, 2.7.3.3.2.2.1
8. Módulo 2.7.4 Resumen de Seguridad Clínica, Secciones 2.7.4.1.1.2.3, 2.7.4.1.1.2.4
9. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.4.1
10. Módulo 2.7.3 Resumen de Eficacia Clínica, Secciones 2.7.3.2.1, 2.7.3.2.2
11. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Sección 2.7.2.2.1.1
12. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Tabla 2, sección 2.7.2.2.1.1
13. Módulo 2.7.2 Resumen de los Estudios de Farmacología Clínica, Tabla 4, sección 2.7.2.2.1.3
14. Módulo 3, Sección 3.2.P.8
15. Módulo 3, Sección 3.2.P.5.1
16. Módulo 3, Sección 3.2.P.2.6
17. Módulo 2.5 Resumen Clínico para la actualización de CDS: Pancreatitis, 2018-07