

Introducción a

INJECTION

Trazimera[®]
trastuzumab-qyyp



INFORMACIÓN SELECTA DE SEGURIDAD

Posibles eventos adversos graves con TRAZIMERA

No todas las personas tienen eventos adversos graves, pero los efectos secundarios con medicamento de terapia de trastuzumab son frecuentes.

Aunque algunas personas pueden tener efectos secundarios potencialmente mortales, la mayoría no los sufren.

Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave.

TRAZIMERA no es adecuado para todas las personas. Asegúrese de comunicarse con su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

PROBLEMAS CARDÍACOS

Estos incluyen problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca congestiva o función del corazón reducida, con o sin síntomas. El riesgo y la gravedad de estos problemas cardíacos fueron más altos en las personas que recibieron el trastuzumab y un determinado tipo de quimioterapia (antraciclina). En un estudio de cáncer de mama (incipiente) adyuvante, una paciente murió debido a una debilidad significativa del miocardio. Su médico examinará que no haya signos de problemas cardíacos antes, durante y después del tratamiento con TRAZIMERA.

Consulte la Información de seguridad importante en las páginas 7 y 8, y la Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS, en las páginas 10-47.



¿Qué es TRAZIMERA?

TRAZIMERA (trastuzumab-qyyp) es un biosimilar* de Herceptin[®] (trastuzumab), aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA), que se utiliza para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer de mama y de estómago.

TRAZIMERA está aprobado por la FDA para ayudar a tratar[†]:



Cáncer de mama adyuvante

TRAZIMERA está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama en etapa inicial positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (Human Epidermal growth factor Receptor 2-positive [HER2+]) **y**

– que se ha extendido a los ganglios linfáticos, **O**
– que **no** se ha extendido a los ganglios linfáticos

Si **no** se ha extendido a los ganglios linfáticos,
– el cáncer debe ser negativo para el receptor de estrógenos/receptor de progesterona (RE/RP) **O**
– tener una característica de alto riesgo[‡]

TRAZIMERA se puede utilizar de varias formas:

- Como parte de un curso de tratamiento que incluye los medicamentos de quimioterapia doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
- Con los medicamentos de quimioterapia docetaxel y carboplatino
- Solo después del tratamiento con otras terapias múltiples, incluido un tratamiento que contiene una antraciclina (como doxorrubicina)



Cáncer de mama metastásico

TRAZIMERA tiene 2 usos aprobados en el cáncer de mama metastásico:

- TRAZIMERA, en combinación con el medicamento de quimioterapia paclitaxel, está aprobado para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico positivo para HER2
- TRAZIMERA solo está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2 en pacientes que han recibido uno o más cursos de quimioterapia para la enfermedad metastásica



Cáncer gástrico metastásico

TRAZIMERA está aprobado, en combinación con quimioterapia (cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo), para el tratamiento del cáncer metastásico positivo para HER2 de estómago o de la unión gastroesofágica (donde el esófago se une al estómago) en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Consulte la Información de seguridad importante en las páginas 7 y 8, y la Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS, en las páginas 10-47.

¿Qué son los biosimilares?

Los biosimilares son medicamentos muy parecidos a los medicamentos biológicos originales. Aunque es imposible producir una copia idéntica de un medicamento biológico, se debe demostrar que un biosimilar no muestra diferencias clínicamente significativas con respecto a un medicamento de referencia.

¿Tienen los biosimilares los mismos efectos secundarios y el mismo perfil de seguridad que los medicamentos de referencia?

Se debe demostrar que los biosimilares no tienen diferencias clínicamente significativas con respecto a sus medicamentos de referencia en términos de la seguridad y la eficacia. Se espera que funcionen de la misma forma que los medicamentos originales.

¿Durante cuánto tiempo han estado disponibles los biosimilares?

El primer biosimilar fue aprobado en Estados Unidos en 2015.

¿Cómo recibiré TRAZIMERA?

Su proveedor de atención médica le administrará los tratamientos con TRAZIMERA mediante infusiones intravenosas. Eso significa que usted recibirá TRAZIMERA a través de una aguja en una vena.

Antes de cada tratamiento con TRAZIMERA, su proveedor de atención médica o el personal de enfermería le harán preguntas sobre su salud general. Informe a su proveedor de atención médica o al personal de enfermería sobre cualquier síntoma nuevo.

*Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado en función de los datos que demuestran que es muy parecido a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia.

[†]Los pacientes se seleccionan para la terapia en función de una prueba aprobada por la FDA para los medicamentos de trastuzumab.

[‡]El alto riesgo se define como un resultado positivo para el RE/RP con una de las siguientes características: tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años o tumor de grado 2 o 3.

INFORMACIÓN SELECTA DE SEGURIDAD

PROBLEMAS CARDÍACOS

Comuníquese con su médico de inmediato en cualquiera de los siguientes casos: nuevo inicio o empeoramiento de la disnea, la tos, hinchazón de los tobillos/piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o desmayos.

REACCIONES A LA INFUSIÓN, que incluyen:

- Fiebre y escalofríos
- Dolor de cabeza
- Sentirse mal del estómago (náuseas)
- Mareos
- Vómitos
- Disnea
- Dolor (en algunos casos, en el lugar donde está el tumor)

Estos signos suelen producirse en las 24 horas posteriores a la administración de los medicamentos de trastuzumab.



¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre TRAZIMERA?

Aunque algunas personas pueden tener efectos secundarios potencialmente mortales, la mayoría no los sufren.

Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave.

TRAZIMERA no es adecuado para todas las personas. Asegúrese de comunicarse con su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas:



Problemas cardíacos

Estos incluyen problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca congestiva o función del corazón reducida, con o sin síntomas. El riesgo y la gravedad de estos problemas cardíacos fueron más altos en las personas que recibieron el trastuzumab y un determinado tipo de quimioterapia (antraciclina). En un estudio de cáncer de mama (incipiente) adyuvante, una paciente murió debido a una debilidad significativa del miocardio. Su médico examinará que no haya signos de problemas cardíacos antes, durante y después del tratamiento con TRAZIMERA.

Comuníquese con su médico de inmediato en cualquiera de los siguientes casos: nuevo inicio o empeoramiento de la disnea, la tos, hinchazón de los tobillos/piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o desmayos.



Reacciones a la infusión, que incluyen:

- Fiebre y escalofríos
- Sentirse mal del estómago (náuseas)
- Vómitos
- Dolor (en algunos casos, en el lugar donde está el tumor)
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Disnea
- Presión arterial baja
- Erupción cutánea
- Debilidad

Estos signos suelen producirse en las 24 horas posteriores a la administración de los medicamentos de trastuzumab.

Asegúrese de ponerse en contacto con su médico si:



Es mujer y puede quedar embarazada o puede estarlo

El uso de medicamentos de trastuzumab puede provocar la muerte del feto o defectos congénitos. Deben usarse métodos anticonceptivos mientras esté recibiendo TRAZIMERA y durante 7 meses después de su última dosis de TRAZIMERA.



Tiene signos de problemas pulmonares graves, incluidos:

- Disnea grave
- Líquido en los pulmones o en torno a ellos
- Debilitamiento de la válvula que está entre el corazón y los pulmones
- Falta de oxígeno en el cuerpo
- Hinchazón de los pulmones
- Fibrosis pulmonar (cicatrización)

Su médico puede comprobar si hay signos de problemas pulmonares graves cuando le realice una exploración.



Tiene un recuento bajo de glóbulos blancos

Un recuento bajo de glóbulos blancos puede ser potencialmente mortal. Se observaron recuentos bajos de glóbulos blancos con más frecuencia en pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia que en pacientes que recibieron quimioterapia sola.

Su médico puede comprobar si hay signos de recuentos bajos de glóbulos blancos cuando le realice una exploración.

Consulte “¿Cuáles son los efectos secundarios observados con mayor frecuencia con TRAZIMERA?” en la siguiente página para obtener más información sobre los efectos secundarios.



¿Cuáles son los efectos secundarios observados con mayor frecuencia con TRAZIMERA?

Hubo pacientes que recibieron el trastuzumab y que tuvieron los efectos secundarios que se enumeran a continuación. Debe comunicarse con su médico de inmediato si tiene alguno de estos efectos secundarios.

Algunos pacientes que recibieron trastuzumab para el cáncer de mama tuvieron los siguientes efectos secundarios:



- Fiebre
- Sentirse mal del estómago (náuseas)
- Vómitos
- Reacciones a la infusión
- Diarrea
- Infecciones
- Aumento de la tos
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Disnea
- Erupción cutánea
- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos
- Dolor muscular

Hubo pacientes que recibieron el trastuzumab para el cáncer de estómago metastásico y que tuvieron los siguientes efectos secundarios:



- Recuento bajo de glóbulos blancos
- Diarrea
- Sensación de cansancio
- Recuento bajo de glóbulos rojos
- Hinchazón de la mucosa bucal
- Pérdida de peso
- Infecciones respiratorias de vías altas
- Fiebre
- Recuento de plaquetas bajo
- Hinchazón de las mucosas
- Hinchazón de la nariz y de la garganta
- Cambios en el sentido del gusto



¿Qué asistencia financiera puede estar disponible para mi receta de TRAZIMERA?

En Pfizer Oncology Together™, tratamos sus necesidades individuales como una prioridad. Le ayudaremos a identificar las opciones de asistencia financiera para que pueda obtener su TRAZIMERA recetado, independientemente de su cobertura de seguro: comercial, emitido por Medicare/el gobierno o si no está asegurado.

Los pacientes elegibles pueden pagar tan solo
\$0
por tratamiento

- Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables
 - Los pacientes elegibles* con seguro comercial[†] pueden pagar tan solo \$ 0 por cada tratamiento con TRAZIMERA, independientemente de sus ingresos.[‡] Se aplican límites, términos y condiciones

PARA OBTENER ASISTENCIA PERSONALIZADA Y EN DIRECTO

Llame al **1-877-744-5675** (de lunes a viernes, de 8 A. M. a 8 P. M., hora del este) o visite PfizerOncologyTogether.com

***Términos y condiciones:** Al utilizar este programa, usted reconoce que actualmente cumple los requisitos de elegibilidad y cumplirá los términos y condiciones siguientes:

El Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables para TRAZIMERA[®] no es válido para los/as pacientes que están inscritos/as en un programa de seguros con financiamiento estatal o federal, incluidos, entre otros, Medicare, Medicaid, TRICARE, atención de la salud de Veterans Affairs, un programa de asistencia para fármacos de venta con receta o el Plan de Seguro Médico gubernamental disponible en Puerto Rico (conocido anteriormente como "La Reforma de Salud"). La oferta del programa no es válida para pacientes que pagan en efectivo. Con este programa, los pacientes elegibles pueden pagar un copago de tan solo \$ 0 por tratamiento con TRAZIMERA, sujeto a un beneficio máximo de \$ 25 000 por año de calendario por gastos en efectivo para TRAZIMERA, incluidos los copagos o coseguros. El monto de cualquier beneficio es la diferencia entre su copago y \$ 0. Después del máximo de \$ 25 000, usted será responsable de los gastos en efectivo mensuales restantes. El paciente debe tener un seguro privado con cobertura de TRAZIMERA. Esta oferta no es válida cuando el costo completo de su fármaco de venta con receta sea elegible para ser reembolsado por sus planes de seguro privado u otros programas de beneficios de salud o de farmacia privados. Debe deducir el valor de esta asistencia de cualquier solicitud de reembolso presentada a su plan de seguro privado, ya sea directamente por usted o en su nombre. Usted es responsable de reportar el uso del programa a cualquier aseguradora privada, plan de salud u otro tercero que pague o reembolse cualquier parte de la receta surtida mediante el uso del programa, según se requiera. No debe usar el programa si su aseguradora o plan de salud prohíbe el uso de programas de asistencia para copagos del fabricante. Este programa no es válido cuando lo prohíba la ley. Este programa no se puede combinar con ningún otro ahorro, ensayo gratuito ni oferta similar para la receta especificada. **La tarjeta de copago solo se aceptará en las farmacias participantes. Este programa no es un seguro de salud.** Este programa es válido solo en EE. UU. y en Puerto Rico. Este programa se limita a 1 por persona durante este periodo de oferta y no es transferible. No es necesario hacer ninguna otra compra. Los datos relacionados con su reembolso del programa de asistencia podrán recopilarse, analizarse y compartirse con Pfizer, para investigación de mercado y otros fines relacionados con la evaluación de los programas de Pfizer. Los datos compartidos con Pfizer se consolidarán y anonimizarán; se combinarán con los datos relacionados con otros reembolsos de asistencia y no lo identificarán. Pfizer se reserva el derecho de rescindir, revocar o enmendar este programa sin aviso previo. Es posible que este programa no esté disponible para los pacientes en todos los estados. Para obtener más información sobre Pfizer, visite www.pfizer.com. Para obtener más información sobre el Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, visite pfizeroncologytogether.com. Llame al 1-877-744-5675 o escriba al Programa de ahorros de copagos de Pfizer Oncology Together para inyectables, P.O. Box 220366, Charlotte, NC 28222. Los términos del programa y la oferta vencerán al final de cada año de calendario. Antes de que finalice el año de calendario, recibirá la información y los requisitos de elegibilidad para continuar participando.

¿Hay otros recursos de apoyo para el paciente disponibles?

En Pfizer Oncology Together, nuestros Campeones de la Atención (Care Champions), que tienen experiencia en trabajo social, pueden proporcionarle recursos que podrían ayudarle con algunos de sus retos cotidianos[§]:



Conexiones con recursos para apoyo emocional

Conexiones con organizaciones independientes que ayudan a los pacientes elegibles a encontrar transporte y hospedaje gratuitos para citas relacionadas con el tratamiento



Información educativa sobre salud física y mental, alimentación y TRAZIMERA

Información para ayudarle a prepararse para dejar el trabajo o volver al trabajo



[†]En el caso de pacientes elegibles para el Programa de copagos de inyectables para TRAZIMERA, deben tener un seguro comercial que cubra a TRAZIMERA y no pueden estar inscritos/as en un programa de seguro con financiamiento estatal o federal. En el momento en que se pague el beneficio, se determinará si el copago es elegible para el beneficio del Programa de copagos de inyectables para TRAZIMERA. Los gastos de copagos deben estar relacionados con una reclamación pagada por separado para TRAZIMERA administrado en el entorno ambulatorio.

[‡]El Programa de copagos de inyectables para TRAZIMERA pagará el copago por TRAZIMERA hasta el límite de asistencia anual de \$ 25 000 por año de calendario por paciente.

[§]Algunos servicios se proporcionan a través de organizaciones externas que operan de forma independiente y no están controladas por Pfizer. La disponibilidad de los servicios y los requisitos de elegibilidad son determinados únicamente por estas organizaciones.

Consulte la Información de seguridad importante en las páginas 7 y 8, y la Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS, en las páginas 10-47.



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE E INDICACIONES

Posibles eventos adversos graves con TRAZIMERA

No todas las personas tienen eventos adversos graves, pero los efectos secundarios con medicamento de terapia de trastuzumab son frecuentes.

Aunque algunas personas pueden tener efectos secundarios potencialmente mortales, la mayoría no los sufren.

Su médico suspenderá el tratamiento si se produce algún efecto secundario grave.

TRAZIMERA no es adecuado para todas las personas. Asegúrese de comunicarse con su médico si experimenta alguno de los siguientes síntomas:

PROBLEMAS CARDÍACOS

Estos incluyen problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca congestiva o función del corazón reducida, con o sin síntomas. El riesgo y la gravedad de estos problemas cardíacos fueron más altos en las personas que recibieron el trastuzumab y un determinado tipo de quimioterapia (antraciclina). En un estudio de cáncer de mama (incipiente) adyuvante, una paciente murió debido a una debilidad significativa del miocardio. Su médico examinará que no haya signos de problemas cardíacos antes, durante y después del tratamiento con TRAZIMERA.

Comuníquese con su médico de inmediato en cualquiera de los siguientes casos: nuevo inicio o empeoramiento de la disnea, la tos, hinchazón de los tobillos/piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o desmayos.

REACCIONES A LA INFUSIÓN, que incluyen:

- Fiebre y escalofríos
- Sentirse mal del estómago (náuseas)
- Vómitos
- Dolor (en algunos casos, en el lugar donde está el tumor)
- Dolor de cabeza
- Mareos
- Disnea

Estos signos suelen producirse en las 24 horas posteriores a la administración de los medicamentos de trastuzumab.

Asegúrese de ponerse en contacto con su médico si:

Es mujer y puede quedar embarazada o puede estarlo

Consulte la Información de seguridad importante e Indicaciones en la página siguiente, y la [Información de prescripción completa](#), incluido el **RECUADRO DE ADVERTENCIAS**, en las páginas 10-47.

El uso de medicamentos de trastuzumab puede provocar la muerte del feto o defectos congénitos. Deben usarse métodos anticonceptivos mientras esté recibiendo TRAZIMERA y durante 7 meses después de su última dosis de TRAZIMERA.

Tiene signos de **PROBLEMAS PULMONARES GRAVES**, incluidos:

- Disnea grave
- Líquido en los pulmones o en torno a ellos
- Debilitamiento de la válvula que está entre el corazón y los pulmones
- Falta de oxígeno en el cuerpo
- Hinchazón de los pulmones
- Fibrosis pulmonar (cicatrización)

Su médico puede comprobar si hay signos de problemas pulmonares graves cuando le realice una exploración.

Tiene un **RECuento BAJO DE GLÓBULOS BLANCOS**

Un recuento bajo de glóbulos blancos puede ser potencialmente mortal. Se observaron recuentos bajos de glóbulos blancos con más frecuencia en pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia que en pacientes que recibieron quimioterapia sola.

Su médico puede comprobar si hay signos de recuentos bajos de glóbulos blancos cuando le realice una exploración.

Efectos secundarios observados con mayor frecuencia con los medicamentos de trastuzumab

Algunos pacientes que recibieron trastuzumab para el cáncer de mama tuvieron los siguientes efectos secundarios:

- Fiebre
- Sentirse mal del estómago (náuseas)
- Vómitos
- Reacciones a la infusión
- Diarrea
- Infecciones
- Aumento de la tos
- Dolor de cabeza
- Sensación de cansancio
- Disnea
- Erupción cutánea
- Recuento bajo de glóbulos rojos y blancos
- Dolor muscular



INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE E INDICACIONES (CONTINUACIÓN)

Efectos secundarios observados con mayor frecuencia con los medicamentos de trastuzumab (continuación)

Hubo pacientes que recibieron el trastuzumab para el cáncer de estómago metastásico y que tuvieron los siguientes efectos secundarios:

- Recuento bajo de glóbulos blancos
- Diarrea
- Sensación de cansancio
- Recuento bajo de glóbulos rojos
- Hinchazón de la mucosa bucal
- Pérdida de peso
- Infecciones respiratorias de vías altas
- Fiebre
- Recuento de plaquetas bajo
- Hinchazón de las mucosas
- Hinchazón de la nariz y de la garganta
- Cambios en el sentido del gusto

Debe comunicarse con su médico de inmediato si tiene alguno de los efectos secundarios mencionados anteriormente.

INDICACIONES

Cáncer de mama adyuvante

TRAZIMERA está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama en etapa inicial positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (**HER2+**) que se ha extendido a los ganglios linfáticos, o es positivo para HER2 y no se ha extendido a los ganglios linfáticos. Si no se ha extendido a los ganglios linfáticos, el cáncer debe ser negativo para el receptor de estrógenos/receptor de progesterona (RE/RP) o presentar una característica de alto riesgo.* TRAZIMERA se puede utilizar de varias formas:

- Como parte de un curso de tratamiento que incluye los medicamentos de quimioterapia doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
- Con los medicamentos de quimioterapia docetaxel y carboplatino
- Solo después del tratamiento con otras terapias múltiples, incluido un tratamiento que contiene una antraciclina (como doxorrubicina)

Los pacientes se seleccionan para la terapia en función de una prueba aprobada por la FDA para los medicamentos de trastuzumab.

*El alto riesgo se define como un resultado positivo para el RE/RP con una de las siguientes características: tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años o tumor de grado 2 o 3.

Cáncer de mama metastásico

TRAZIMERA tiene 2 usos aprobados en el cáncer de mama metastásico:

- TRAZIMERA, en combinación con el medicamento de quimioterapia paclitaxel, está aprobado para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (**HER2+**)
- TRAZIMERA solo está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama positivo para HER2 en pacientes que han recibido uno o más cursos de quimioterapia para la enfermedad metastásica

Los pacientes se seleccionan para la terapia en función de una prueba aprobada por la FDA para los medicamentos de trastuzumab.

Cáncer gástrico

TRAZIMERA está aprobado, en combinación con quimioterapia (cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo), para el tratamiento del cáncer metastásico positivo para HER2 de estómago o de la unión gastroesofágica (donde el esófago se une al estómago) en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Los pacientes se seleccionan para la terapia en función de una prueba aprobada por la FDA para los medicamentos de trastuzumab.

Consulte la Información de seguridad importante en la página anterior, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#), en las páginas 10-47.

Introducción a



Para obtener más información,
visite [TRAZIMERA.com](https://www.TRAZIMERA.com)

Consulte la Información de seguridad importante en las páginas 7 y 8, y la [Información de prescripción completa, incluido el RECUADRO DE ADVERTENCIAS](#), en las páginas 10-47.

La información médica contenida en este folleto solo tiene fines educativos y no pretende reemplazar las conversaciones con su proveedor de atención médica. Todas las decisiones sobre la atención de los pacientes se deben tomar junto con el proveedor de atención médica, teniendo en cuenta las características únicas de cada paciente.

La información sobre el medicamento proporcionada en este folleto está dirigida solo a residentes en los Estados Unidos. Los medicamentos aquí descritos podrían tener etiquetas diferentes del producto en distintos países.

TRAZIMERA es una marca comercial registrada de Pfizer Inc.
Herceptin® (trastuzumab) es una marca comercial registrada de Genentech, Inc.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE RECETA
Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar TRAZIMERA de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de TRAZIMERA.

TRAZIMERA™ (trastuzumab-qyyp) para inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2019

TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) es biosimilar* a HERCEPTIN (trastuzumab).

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, REACCIONES A LA INFUSIÓN, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR

Consulte toda la información de prescripción para ver la advertencia completa en el recuadro.

Miocardopatía: El trastuzumab puede provocar insuficiencia cardíaca subclínica y clínica que se manifiesta como ICC y disminución de la FEVI, con mayor riesgo cuando se administran de forma concomitante con antraciclinas. Evalúe la función cardíaca durante el tratamiento y antes de él. Interrumpa TRAZIMERA por miocardopatía. (2.3, 5.1)

Reacciones a la infusión, toxicidad pulmonar: Interrumpa TRAZIMERA por anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda. (5.2, 5.4)

Toxicidad embriofetal: La exposición al trastuzumab durante el embarazo puede provocar oligohidramnios, en algunos casos agravado por hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Informe a los pacientes sobre estos riesgos y la necesidad de utilizar métodos anticonceptivos eficaces. (5.3, 8.1, 8.3)

AMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Posología y administración; preparación para la administración (2.4) 11/2020

INDICACIONES Y USO

TRAZIMERA es un antagonista del receptor HER2/neu indicado para:

- El tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2. (1.1, 1.2)
- El tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico con sobreexpresión de HER2. (1.3)

Seleccione pacientes para la terapia con base en un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para el trastuzumab (1, 2.1).

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para infusión intravenosa (IV). No administre como pulso intravenoso o bolo. (2.2)

No sustituya TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) con ado-trastuzumab emtansina. (2.2)

Realice las pruebas de HER2 utilizando pruebas aprobadas por la FDA de laboratorios con competencia demostrada. (1, 2.1)

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 (2.2)

Administre en

- Dosis inicial de 4 mg/kg durante 90 minutos de infusión intravenosa, luego 2 mg/kg durante 30 minutos de infusión intravenosa semanal durante 12 semanas (con paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (con

docetaxel y carboplatino). Una semana después de la última dosis semanal de TRAZIMERA, administre 6 mg/kg como infusión intravenosa durante 30-90 minutos cada tres semanas para completar un total de 52 semanas de terapia, o

- Dosis inicial de 8 mg/kg durante 90 minutos de infusión intravenosa, luego 6 mg/kg durante 30 a 90 minutos de infusión intravenosa cada tres semanas durante 52 semanas.

Cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (2.2)

- Dosis inicial de 4 mg/kg como infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis semanales posteriores de 2 mg/kg como infusiones intravenosas de 30 minutos.

Cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión de HER2 (2.2)

- Dosis inicial de 8 mg/kg durante 90 minutos de infusión intravenosa, seguida de 6 mg/kg durante 30 a 90 minutos de infusión intravenosa cada 3 semanas.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Para la inyección: 150 mg de polvo liofilizado en un vial de dosis única para la reconstitución (3)
- Para la inyección: 420 mg de polvo liofilizado en un vial de dosis múltiple para la reconstitución (3)

CONTRAINDICACIONES

- Ninguna. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia. (5.5, 6.1)

REACCIONES ADVERSAS

Cáncer de mama adyuvante

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) son dolor de cabeza, diarrea, náuseas y escalofríos. (6.1)

Cáncer de mama metastásico

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) son fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, infección, insuficiencia cardíaca congestiva, insomnio, tos y erupción cutánea. (6.1)

Cáncer gástrico metastásico

- Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) son neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones de las vías respiratorias superiores, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. (6.1)

Para notificar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Pfizer Inc. al 1-800-438-1985 y www.Pfizer.com o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres y hombres con capacidad reproductiva: Verifique el estado de embarazo de las mujeres antes del inicio de TRAZIMERA (8.3).

Consulte la sección 17 para conocer la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.

***Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado en función de los datos que demuestran que es muy parecido a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biosimilar y el medicamento de referencia. Se ha demostrado la biosimilitud de TRAZIMERA para las condiciones de uso (p. ej., indicaciones, régimen de administración de dosis), concentraciones, formas farmacéuticas y vías de administración descritas en la información de prescripción completa.**

Revisado: 11/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, REACCIONES A LA INFUSIÓN, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Cáncer de mama adyuvante
- 1.2 Cáncer de mama metastásico
- 1.3 Cáncer gástrico metastásico

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Selección de pacientes
- 2.2 Dosis y pautas recomendadas
- 2.3 Consideraciones importantes sobre la posología
- 2.4 Preparación para la administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Miocardopatía
- 5.2 Reacciones a la infusión
- 5.3 Toxicidad embriofetal
- 5.4 Toxicidad pulmonar
- 5.5 Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia poscomercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Cáncer de mama adyuvante
- 14.2 Cáncer de mama metastásico
- 14.3 Cáncer gástrico metastásico

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

- 16.1 Suministro
- 16.2 Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, REACCIONES A LA INFUSIÓN, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR

Miocardopatía

La administración del trastuzumab puede provocar insuficiencia cardíaca subclínica y clínica. La incidencia y gravedad fueron más altas en los pacientes que recibieron trastuzumab con esquemas de quimioterapia con antraciclina.

Evalúe la función del ventrículo izquierdo en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con TRAZIMERA. Interrumpa el tratamiento con TRAZIMERA en pacientes que reciben terapia adyuvante y suspenda TRAZIMERA en pacientes con enfermedad metastásica por una disminución clínicamente significativa de la función del ventrículo izquierdo (*véase Posología y administración [2.3] y Advertencias y precauciones [5.1]*).

Reacciones a la infusión; toxicidad pulmonar

La administración del trastuzumab puede provocar reacciones a la infusión graves y mortales y toxicidad pulmonar. Los síntomas suelen producirse durante la administración o en las 24 horas siguientes. Interrumpa la infusión de TRAZIMERA por disnea o hipotensión clínicamente significativa. Debe monitorear a los pacientes hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Suspenda el tratamiento con TRAZIMERA por anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda (*véase Advertencias y precauciones [5.2, 5.4]*).

Toxicidad embriofetal

La exposición al trastuzumab durante el embarazo puede dar lugar a oligohidramnios y a una secuencia de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Indique a los pacientes estos riesgos y la necesidad de métodos anticonceptivos eficaces (*véase Advertencias y precauciones [5.3] y Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de mama adyuvante

El tratamiento con TRAZIMERA está indicado para el tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 positivo con o sin afectación ganglionar (negativo para el receptor de estrógenos [estrogen receptor, ER]/receptor de progesterona [progesterone receptor, PR] o con una característica de alto riesgo [*véase Estudios clínicos {14.1}*])

- como parte de un esquema de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
- como parte de un esquema de tratamiento con docetaxel y carboplatino
- como agente único tras una terapia multimodal basada en antraciclina.

Seleccione pacientes para la terapia con base en un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para el trastuzumab (*véase Posología y administración [2.1]*).

1.2 Cáncer de mama metastásico

TRAZIMERA está indicado:

- En combinación con paclitaxel, está aprobado para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2
- Como agente único para el tratamiento de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Seleccione pacientes para la terapia con base en un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para el trastuzumab (*véase Posología y administración [2.1]*).

1.3 Cáncer gástrico metastásico

TRAZIMERA está aprobado, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento del adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con sobreexpresión de HER2 en pacientes que no han recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica.

Seleccione pacientes para la terapia con base en un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para el trastuzumab (*véase Posología y administración [2.1]*).

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccione pacientes con base en la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales (*véase Indicaciones y uso [1]* y *Estudios clínicos [14]*). La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse utilizando pruebas específicas aprobadas por la FDA para cánceres de mama o gástricos por parte de laboratorios con competencia demostrada. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas aprobadas por la FDA específicamente para cáncer gástrico debido a diferencias en la histopatología gástrica y de la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y una expresión heterogénea más frecuente de HER2 observada en los cánceres gástricos.

Un rendimiento inadecuado del análisis, incluido el uso de tejido fijado de forma subóptima, el incumplimiento de la utilización de reactivos especificados, la desviación de las instrucciones específicas del análisis y el incumplimiento de los controles adecuados para la validación del análisis pueden provocar resultados poco fiables.

2.2 Dosis y pautas recomendadas

- **No administre como pulso intravenoso o bolo. No mezcle TRAZIMERA con otros fármacos.**
- **No sustituya TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) por ado-trastuzumab emtansina.**

Tratamiento adyuvante, cáncer de mama

Administre de acuerdo con una de las siguientes dosis y pautas durante un total de 52 semanas de terapia con TRAZIMERA:

Durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel y carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg/kg como infusión intravenosa durante 90 minutos y luego 2 mg/kg como infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia en las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel y carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de TRAZIMERA, administre TRAZIMERA en una dosis de 6 mg/kg como infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como agente único en las tres semanas posteriores a la finalización de los esquemas de quimioterapia multimodal basada en antraciclinas:

- Dosis inicial de 8 mg/kg en infusión intravenosa durante 90 minutos.

- Dosis posteriores a 6 mg/kg en forma de infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas (véase *Posología y administración* [2.3]).
- No se recomienda ampliar el tratamiento adyuvante más allá de un año (véase *Reacciones adversas* [6.1]).

Tratamiento metastásico, cáncer de mama

- Administre TRAZIMERA, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg/kg en forma de infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis semanales de 2 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico

- Administre TRAZIMERA en una dosis inicial de 8 mg/kg en forma de infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg en forma de infusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad (véase *Posología y administración* [2.3]).

2.3 Consideraciones importantes sobre la posología

Si el paciente ha omitido una dosis de TRAZIMERA durante una semana o menos, se debe administrar la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta de tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento de TRAZIMERA posteriores deben administrarse 7 o 21 días más tarde de acuerdo con las pautas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de TRAZIMERA durante más de una semana, se debe administrar una dosis de recarga de TRAZIMERA durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta de tres semanas: 8 mg/kg) lo antes posible. Las siguientes dosis de mantenimiento de TRAZIMERA (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta de tres semanas de 6 mg/kg) deben administrarse 7 o 21 días después, de acuerdo con las pautas semanales o de tres semanas, respectivamente.

Reacciones a la infusión

(Véase *Advertencia en el recuadro, Advertencias y precauciones* [5.2])

- Disminuya la velocidad de infusión para reacciones a la infusión leves o moderadas
- Interrumpa la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
- Interrumpa el tratamiento con TRAZIMERA por reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Miocardopatía

(Véase *Advertencia en el recuadro, Advertencias y precauciones* [5.1])

Evalúe la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con TRAZIMERA y en intervalos regulares durante el tratamiento. Suspenda la administración de TRAZIMERA durante al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes casos:

- \geq Reducción absoluta del 16 % en la FEVI con respecto a los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites institucionales de la normalidad y descenso absoluto \geq 10 % de la FEVI con respecto a los valores previos al tratamiento.

Se puede reanudar el tratamiento con TRAZIMERA si, en un plazo de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta con respecto al inicio es \leq 15 %.

Suspenda TRAZIMERA de forma permanente por un descenso persistente (>8 semanas) de la FEVI o por suspender la administración de TRAZIMERA en más de 3 ocasiones debido a miocardopatía.

2.4 Preparación para la administración

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el fármaco que se está preparando y administrando es TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) y no ado-trastuzumab emtansina.

Vial de dosis múltiple de 420 mg

Reconstitución

Reconstituya cada vial de 420 mg de TRAZIMERA con 20 ml de agua bacteriostática para inyección (Bacteriostatic Water for Injection, BWFI) que contenga 1.1 % de alcohol bencílico como conservante para producir una solución de dosis múltiples que contenga 21 mg/ml de trastuzumab-qyp que administre 20 ml (420 mg de trastuzumab-qyp). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituya con 20 ml de agua estéril para inyección (Sterile Water for Injection, SWFI) sin conservantes para obtener una solución de un solo uso.

Use la técnica aséptica adecuada cuando realice los siguientes pasos de reconstitución:

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 ml de diluyente en el vial que contiene el polvo liofilizado de TRAZIMERA, que tiene un aspecto similar a una torta. El vial reconstituido produce una solución para uso en dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-qyp.
- Gire suavemente el vial para facilitar la reconstitución. **NO LO AGITE.**
- Puede haber una ligera formación de espuma del medicamento en el momento de la reconstitución. Deje reposar el vial intacto durante aproximadamente 5 minutos.
- Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Inspeccione visualmente para comprobar si hay partículas o decoloración. La solución debe estar libre de partículas visibles, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo claro.
- Almacene TRAZIMERA reconstituido en el refrigerador a entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F); deseche TRAZIMERA no utilizado después de 28 días. Si TRAZIMERA se reconstituye con SWFI sin conservantes, úselo de inmediato y deseche la parte no utilizada. No lo congele.

Dilución

- Determine la dosis (mg) de TRAZIMERA (véase *Posología y administración* [2.2]).
- Calcule el volumen de la solución reconstituida de 21 mg/ml de TRAZIMERA necesaria.
- Retire esta cantidad del vial y añádala a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. **NO UTILICE SOLUCIÓN DE DEXTROSA (5 %).**
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- La solución de TRAZIMERA para infusión diluida en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etileno y vinilo, o los frascos intravenosos de vidrio que contengan una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, deben almacenarse a entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante un máximo de 24 horas antes de su uso. **No lo congele.**

Vial de dosis única de 150 mg

Reconstitución

Reconstituya cada vial de 150 mg de TRAZIMERA con 7.4 ml de agua estéril para inyección (SWFI) (no suministrada) para obtener una solución de dosis única que contenga 21 mg/ml de trastuzumab-qyp que administre 7.15 ml (150 mg de trastuzumab-qyp).

Use la técnica aséptica adecuada cuando realice los siguientes pasos de reconstitución:

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 7.4 ml de SWFI (no suministrada) en el vial que contiene el polvo liofilizado de TRAZIMERA, que tiene un aspecto similar a una torta. El vial reconstituido produce una solución para dosis única, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-qyp.
- Gire suavemente el vial para facilitar la reconstitución. **NO LO AGITE.**
- Puede haber una ligera formación de espuma del medicamento en el momento de la reconstitución. Deje reposar el vial intacto durante aproximadamente 5 minutos.
- Los fármacos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Inspeccione visualmente para comprobar si hay partículas o decoloración. La solución debe estar libre de partículas visibles, de transparente a ligeramente opalescente e incolora a amarillo claro.
- Utilice la solución de TRAZIMERA inmediatamente después de la reconstitución con SWFI, ya que no contiene conservantes y está destinada a una dosis única. Si no se utiliza inmediatamente, almacene la solución reconstituida de TRAZIMERA durante un máximo de 24 horas a entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F); deseche TRAZIMERA sin usar después de 24 horas. No lo congele.

Dilución

- Determine la dosis (mg) de TRAZIMERA (véase *Posología y administración [2.2]*).
- Calcule el volumen de la solución reconstituida de 21 mg/ml de TRAZIMERA necesaria.
- Retire esta cantidad del vial y añádala a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP. **NO UTILICE SOLUCIÓN DE DEXTROSA (5 %).**
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- La solución de TRAZIMERA para infusión diluida en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etileno y vinilo, o los frascos intravenosos de vidrio que contengan una inyección de cloruro de sodio al 0.9 %, USP, deben almacenarse a entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) durante un máximo de 24 horas antes de su uso. Deséchela después de 24 horas. Este tiempo de almacenamiento es adicional al tiempo permitido para los viales reconstituidos. **No lo congele.**

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Para inyección: 150 mg de TRAZIMERA como polvo liofilizado blanco en un vial de dosis única.
- Para inyección: 420 mg de TRAZIMERA como polvo liofilizado blanco en un vial de dosis múltiples.

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Miocardiopatía

El trastuzumab puede causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca discapacitante, miocardiopatía y muerte cardíaca (véase *Advertencia en el recuadro*). El trastuzumab también puede causar un deterioro asintomático de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI).

Existe un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre los pacientes que reciben el trastuzumab como agente único o en terapia combinada en comparación con los que no reciben trastuzumab. La mayor incidencia absoluta se produce cuando se administra el trastuzumab con una antraciclina.

Suspenda TRAZIMERA por un descenso absoluto ≥ 16 % en la FEVI con respecto a los valores previos al tratamiento o un valor de la FEVI por debajo de los límites institucionales de la normalidad y un descenso absoluto ≥ 10 % en la FEVI con respecto a los valores previos al tratamiento (véase *Posología y administración*

[2.3]). No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de TRAZIMERA en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el trastuzumab.

Los pacientes que reciban antraciclina después de interrumpir TRAZIMERA también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca (véase *Interacciones farmacológicas* [7] y *Farmacología clínica* [12.3]).

Monitoreo cardíaco

Realice una evaluación cardíaca exhaustiva, incluidos los antecedentes, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante un ecocardiograma o MUGA. Se recomienda el siguiente programa:

- Medición inicial de la FEVI inmediatamente antes del inicio de TRAZIMERA
- Mediciones de la FEVI cada 3 meses durante y tras la finalización de TRAZIMERA
- Repita la medición de la FEVI en intervalos de 4 semanas si se suspende el tratamiento con TRAZIMERA por una disfunción cardíaca significativa del ventrículo izquierdo (véase *Posología y administración* [2.3])
- Mediciones de la FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años tras la finalización de TRAZIMERA como componente del tratamiento adyuvante.

En el estudio 1, el 15 % (158/1031) de los pacientes interrumpieron el trastuzumab debido a evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la FEVI después de una mediana de seguimiento de 8.7 años en el grupo de AC-TH (antraciclina, ciclofosfamida, paclitaxel y trastuzumab). En el estudio 3 (tratamiento con trastuzumab durante un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a la mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses fue del 2.6 % (44/1678). En el estudio 4, un total del 2.9 % (31/1056) de los pacientes del grupo de TCH (docetaxel, carboplatino, trastuzumab) (1.5 % durante la fase de quimioterapia y 1.4 % durante la fase de monoterapia) y 5.7 % (61/1068) de los pacientes del grupo de AC-TH (1.5 % durante la fase de quimioterapia y 4.2 % durante la fase de monoterapia) interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

De los 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (estudios 1 y 2) y desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), un paciente murió por miocardiopatía, un paciente murió súbitamente sin etiología documentada y 33 pacientes estaban recibiendo medicamentos cardíacos en el último seguimiento. Aproximadamente el 24 % de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron y volvieron a una FEVI normal (definida como ≥ 50 %), y no presentaban síntomas en el tratamiento médico continuado al momento del último seguimiento. La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 1. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de TRAZIMERA en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el trastuzumab.

Tabla 1

Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en estudios de cáncer de mama adyuvante

Estudio	Esquema	Incidencia de ICC	
		Trastuzumab	Control
1 y 2 ^a	AC ^b → Paclitaxel + Trastuzumab	3.2 % (64/2000) ^c	1.3 % (21/1655)
3 ^d	Quimioterapia → Trastuzumab	2 % (30/1678)	0.3 % (5/1708)
4	AC ^b → Docetaxel + Trastuzumab	2 % (20/1068)	0.3 % (3/1050)
4	Docetaxel+Carbo+Trastuzumab	0.4 % (4/1056)	0.3 % (3/1050)

^a La mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8.3 años en el grupo de AC → TH.

^b Antraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida.

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

^d Incluye II-IV de la NYHA y muerte cardíaca a 12.6 meses de mediana de duración del seguimiento en el grupo de trastuzumab al cabo de un año.

En el estudio 3 (tratamiento con trastuzumab durante un año), con una mediana de duración del seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA III y IV) fue del 0.8 % y la tasa de disfunción leve sintomática y asintomática del ventrículo izquierdo fue del 4.6 %.

Tabla 2
Incidencia de disfunción cardíaca^a en estudios de cáncer de mama metastásico

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

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

^b Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^c Incluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En el estudio 4, la incidencia de isquemia/infarto cardíaco de grado 3/4 según los NCI-CTC fue mayor en los esquemas que contenían trastuzumab (AC-TH: 0.3 % (3/1068) y TCH: 0.2 % (2/1056)) en comparación con ninguna en AC-T.

5.2 Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo de síntomas caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones hubo náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en las zonas tumorales), cefalea, mareos, disnea, hipotensión, erupción cutánea y astenia (*véase Reacciones adversas [6.1]*).

En los informes posteriores a la comercialización, se han notificado reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones graves, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión grave, se notificaron normalmente durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y la evolución clínica fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejora inicial seguida de deterioro clínico o eventos tardíos posteriores a la infusión con deterioro clínico rápido. En el caso de eventos mortales, la muerte se produjo entre horas y días después de una reacción grave a la infusión.

Interrumpa la infusión de TRAZIMERA en todos los pacientes que experimenten disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de la terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticoesteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitoreados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar encarecidamente la discontinuación permanente en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos relacionados con el método más adecuado de identificación de pacientes que puedan tratarse de forma segura con trastuzumab después de experimentar una reacción grave a la infusión. Antes de reanudar la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción grave a la infusión recibieron premedicación con antihistamínicos o corticoesteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones graves recurrentes a la infusión a pesar de la premedicación.

5.3 Toxicidad embriofetal

El trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los informes

posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes del inicio de TRAZIMERA. Avise a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad reproductiva que la exposición a TRAZIMERA durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción puede provocar daños al feto. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de TRAZIMERA (*véase Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3] y Farmacología clínica [12.3]*).

5.4 Toxicidad pulmonar

El uso del trastuzumab puede provocar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Estos eventos pueden producirse como secuelas de las reacciones a la infusión (*véase Advertencias y precauciones [5.2]*). Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, que provoca disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

5.5 Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

En estudios clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia de grado 3 a 4 según los NCI-CTC y neutropenia febril fueron mayores en los pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no lo recibieron (*véase Reacciones adversas [6.1]*).

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Miocardiopatía (*véase Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Reacciones a la infusión (*véase Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Toxicidad embriofetal (*véase Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Toxicidad pulmonar (*véase Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia (*véase Advertencias y precauciones [5.5]*)

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes que reciben el trastuzumab en el contexto del cáncer de mama adyuvante y metastásico son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren la interrupción o discontinuación del tratamiento con el trastuzumab incluyen ICC, disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar (*véase Posología y administración [2.3]*).

En el contexto del cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) que aumentaron (diferencia $\geq 5\%$) en los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los pacientes que recibieron solo quimioterapia fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones de las vías respiratorias superiores, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la discontinuación del tratamiento con trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los

estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Estudios de cáncer de mama adyuvante

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

Los datos resumidos en la Tabla 3 a continuación, del estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; la mediana de la duración del tratamiento fue de 51 semanas y la mediana del número de infusiones fue de 18. Entre los 3386 pacientes inscritos en los grupos de observación y de trastuzumab durante un año del estudio 3 a una mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de trastuzumab, la mediana de edad fue de 49 años (rango: de 21 a 80 años), el 83 % de los pacientes eran caucásicos y el 13 % eran asiáticos.

Tabla 3
Reacciones adversas para el estudio 3^a, Todos los grados^b

Reacción adversa	Trastuzumab durante un año (n =1678)	Observación (n =1708)
<u>Cardíacas</u>		
Hipertensión	64 (4 %)	35 (2 %)
Mareos	60 (4 %)	29 (2 %)
Fracción de expulsión disminuida	58 (3.5 %)	11 (0.6 %)
Palpitaciones	48 (3 %)	12 (0.7 %)
Arritmias cardíacas ^c	40 (3 %)	17 (1 %)
Insuficiencia cardíaca congestiva	30 (2 %)	5 (0.3 %)
Insuficiencia cardíaca	9 (0.5 %)	4 (0.2 %)
Trastorno cardíaco	5 (0.3 %)	0 (0 %)
Disfunción ventricular	4 (0.2 %)	0 (0 %)
<u>Trastornos torácicos respiratorios y del mediastino</u>		
Tos	81 (5 %)	34 (2 %)
Gripe	70 (4 %)	9 (0.5 %)
Disnea	57 (3 %)	26 (2 %)
Infección respiratoria alta	46 (3 %)	20 (1 %)
Rinitis	36 (2 %)	6 (0.4 %)
Dolor faringolaríngeo	32 (2 %)	8 (0.5 %)
Sinusitis	26 (2 %)	5 (0.3 %)
Epistaxis	25 (2 %)	1 (0.06 %)
Hipertensión pulmonar	4 (0.2 %)	0 (0 %)
Neumonitis intersticial	4 (0.2 %)	0 (0 %)
<u>Trastornos gastrointestinales</u>		
Diarrea	123 (7 %)	16 (1 %)
Náuseas	108 (6 %)	19 (1 %)

Vómitos	58 (3.5 %)	10 (0.6 %)
Estreñimiento	33 (2 %)	17 (1 %)
Dispepsia	30 (2 %)	9 (0.5 %)
Dolor abdominal superior	29 (2 %)	15 (1 %)
<u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</u>		
Artralgia	137 (8 %)	98 (6 %)
Dolor de espalda	91 (5 %)	58 (3 %)
Mialgia	63 (4 %)	17 (1 %)
Dolor óseo	49 (3 %)	26 (2 %)
Espasmo muscular	46 (3 %)	3 (0.2 %)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>		
Cefalea	162 (10 %)	49 (3 %)
Parestesia	29 (2 %)	11 (0.6 %)
<u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u>		
Erupción cutánea	70 (4 %)	10 (0.6 %)
Trastornos de las uñas	43 (2 %)	0 (0 %)
Prurito	40 (2 %)	10 (0.6 %)
<u>Trastornos generales</u>		
Pirexia	100 (6 %)	6 (0.4 %)
Edema periférico	79 (5 %)	37 (2 %)
Escalofríos	85 (5 %)	0 (0 %)
Astenia	75 (4.5 %)	30 (2 %)
Enfermedad seudogripal	40 (2 %)	3 (0.2 %)
Muerte súbita	1 (0.06 %)	0 (0 %)
<u>Infecciones</u>		
Nasofaringitis	135 (8 %)	43 (3 %)
Infección de las vías urinarias	39 (3 %)	13 (0.8 %)
<u>Trastornos del sistema inmunitario</u>		
Hipersensibilidad	10 (0.6 %)	1 (0.06 %)
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3 %)	0 (0 %)

^a Mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año.

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

^c Término de agrupación de nivel superior.

En el estudio 3, también se realizó una comparación del tratamiento con trastuzumab cada 3 semanas durante dos años frente a un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con

trastuzumab a los 2 años (8.1 % frente al 4.6 % en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante 2 años (20.4 %) en comparación con el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año (16.3 %).

Los datos de seguridad de los estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; la mediana de la duración del tratamiento fue de 51 semanas. La mediana de edad fue de 49 años (rango: de 24 a 80); el 84 % de los pacientes eran blancos, el 7 % negros, el 4 % hispanos y el 3 % asiáticos.

En el estudio 1, solo se recopilaban los eventos adversos de grado 3 a 5, los eventos de grado 2 relacionados con el tratamiento y la disnea de grado 2 a 5 durante el tratamiento y hasta 3 meses después del tratamiento especificado en el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos un 2 % mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5 % frente a 22.4 %), infección (24.0 % frente a 12.8 %), sofocos (17.1 % frente a 15.0 %), anemia (12.3 % frente a 6.7 %), disnea (11.8 % frente a 4.6 %), erupción/descamación (10.9 % frente a 7.6 %), leucopenia (10.5 % frente a 8.4 %), neutropenia (6.4 % frente a 4.3 %), dolor de cabeza (6.2 % frente a 3.8 %), dolor (5.5 % frente a 3.0 %), edema (4.7 % frente a 2.7 %) e insomnio (4.3 % frente a 1.5 %). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 de gravedad.

En el estudio 2, la recolección de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: Toxicidades hematológicas de grado 4 y 5 según los NCI-CTC, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia, artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora y neuropatía sensorial) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 durante el tratamiento con quimioterapia o trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos un 2 % mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12.2 % frente al 9.1 %), cambios en las uñas (11.5 % frente al 6.8 %), disnea (2.4 % frente al 0.2 %) y diarrea (2.2 % frente al 0 %). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 de gravedad.

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

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos siguientes reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado y abierto, el estudio 5, de quimioterapia con (n =235) o sin (n =234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico, y un estudio de un solo grupo (estudio 6; n =222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos de la Tabla 4 se basan en los estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el estudio 5, la mediana de edad fue de 52 años (rango: de 25 a 77 años). El 89 % eran blancos, el 5 % negros, el 1 % asiáticos y el 5 % de otros grupos raciales/étnicos. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguida de 2 mg/kg semanales. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron del 58 % y del 9 %, respectivamente.

Entre los 352 pacientes tratados en estudios con agente único (213 pacientes del estudio 6), la mediana de edad

fue de 50 años (rango de 28 a 86 años), el 86 % eran blancos, el 3 % eran negros, el 3 % asiáticos y el 8 % en otros grupos raciales/étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguida de 2 mg/kg semanales. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron del 31 % y del 16 %, respectivamente.

Tabla 4
Incidencia por paciente de reacciones adversas producidas en ≥ 5 % de los pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (estudios 5 y 6)

	Agente único ^a n =352	Trastuzumab + Paclitaxel n =91	Paclitaxel Solo n =95	Trastuzumab + AC ^b n =143	AC ^b solo n =135
<u>Cuerpo completo</u>					
Dolor	47 %	61 %	62 %	57 %	42 %
Astenia	42 %	62 %	57 %	54 %	55 %
Fiebre	36 %	49 %	23 %	56 %	34 %
Escalofríos	32 %	41 %	4 %	35 %	11 %
Cefalea	26 %	36 %	28 %	44 %	31 %
Dolor abdominal	22 %	34 %	22 %	23 %	18 %
Dolor de espalda	22 %	34 %	30 %	27 %	15 %
Infección	20 %	47 %	27 %	47 %	31 %
Síndrome gripal	10 %	12 %	5 %	12 %	6 %
Lesión accidental	6 %	13 %	3 %	9 %	4 %
Reacciones alérgicas	3 %	8 %	2 %	4 %	2 %
<u>Cardiovasculares</u>					
Taquicardia	5 %	12 %	4 %	10 %	5 %
Insuficiencia cardíaca congestiva	7 %	11 %	1 %	28 %	7 %
<u>Digestivos</u>					
Náuseas	33 %	51 %	9 %	76 %	77 %
Diarrea	25 %	45 %	29 %	45 %	26 %
Vómitos	23 %	37 %	28 %	53 %	49 %
Náuseas y vómitos	8 %	14 %	11 %	18 %	9 %
Anorexia	14 %	24 %	16 %	31 %	26 %
<u>Hemáticos y linfáticos</u>					
Anemia	4 %	14 %	9 %	36 %	26 %
Leucopenia	3 %	24 %	17 %	52 %	34 %
<u>Metabolismo</u>					
Edema periférico	10 %	22 %	20 %	20 %	17 %
Edema	8 %	10 %	8 %	11 %	5 %
<u>Musculoesqueléticos</u>					
Dolor óseo	7 %	24 %	18 %	7 %	7 %
Artralgia	6 %	37 %	21 %	8 %	9 %

	Agente único ^a n =352	Trastuzumab + Paclitaxel n =91	Paclitaxel Solo n =95	Trastuzumab + AC ^b n =143	AC ^b solo n =135
<u>Nerviosos</u>					
Insomnio	14 %	25 %	13 %	29 %	15 %
Mareos	13 %	22 %	24 %	24 %	18 %
Parestesia	9 %	48 %	39 %	17 %	11 %
Depresión	6 %	12 %	13 %	20 %	12 %
Neuritis periférica	2 %	23 %	16 %	2 %	2 %
Neuropatía	1 %	13 %	5 %	4 %	4 %
<u>Respiratorios</u>					
Aumento de la tos	26 %	41 %	22 %	43 %	29 %
Disnea	22 %	27 %	26 %	42 %	25 %
Rinitis	14 %	22 %	5 %	22 %	16 %
Faringitis	12 %	22 %	14 %	30 %	18 %
Sinusitis	9 %	21 %	7 %	13 %	6 %
<u>Piel</u>					
Erupción cutánea	18 %	38 %	18 %	27 %	17 %
Herpes simple	2 %	12 %	3 %	7 %	9 %
Acné	2 %	11 %	3 %	3 %	<1 %
<u>Urogenital</u>					
Infección de las vías urinarias	5 %	18 %	14 %	13 %	7 %

^a Los datos de trastuzumab como agente único fueron de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del estudio 6.

^b Antraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

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

Tabla 5

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

Sistema corporal/evento adverso	Trastuzumab + FC (N =294) N (%)		FC (N =290) N (%)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
<u>Investigaciones</u>				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipopotasemia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>				
Neutropenia febril	—	15 (5)	—	8 (3)
<u>Trastornos gastrointestinales</u>				
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (≤ 1)
<u>Cuerpo completo</u>				
Fatiga	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Fiebre	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Inflamación de las mucosas	37 (13)	6 (2)	18 (6)	2 (1)
Escalofríos	23 (8)	1 (≤ 1)	0 (0)	0 (0)
<u>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</u>				
Disminución de peso	<u>69 (23)</u>	<u>6 (2)</u>	<u>40 (14)</u>	<u>7 (2)</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>				
Infecciones respiratorias de vías altas	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				
Insuficiencia y daño renal	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

Las siguientes subsecciones proporcionan detalles adicionales sobre las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de cáncer de mama adyuvante, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o la experiencia poscomercialización.

Miocardopatía

La medición seriada de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en estudios clínicos sobre el tratamiento del cáncer de mama adyuvante. En el estudio 3, la mediana de la duración del seguimiento fue de 12.6 meses (12.4 meses en el grupo de observación; 12.6 meses en el grupo de trastuzumab al cabo de 1 año); y en los estudios 1 y 2, 7.9 años en el grupo de AC-T, 8.3 años en el grupo de AC-TH. En los estudios 1 y 2, el 6 % de todos los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a la administración de AC no pudieron iniciar trastuzumab tras

la finalización de la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (FEVI < LLN o descenso ≥ 16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final del AC). Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nueva aparición fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en los pacientes que recibieron trastuzumab en monoterapia durante un año en comparación con la observación en el estudio 3 (véase la Tabla 6, Figuras 1 y 2). La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por la FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado a una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo, con un 64.5 % de los pacientes que experimentaron ICC sintomática en el grupo de AC-TH asintomáticos al final del seguimiento y un 90.3 % con recuperación completa o parcial de la FEVI.

Tabla 6^a

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

	FEVI <50 % y disminución absoluta desde el inicio			Disminución absoluta de la FEVI	
	FEVI <50 %	≥ 10 % disminución	≥ 16 % disminución	<20 % y ≥ 10 %	≥ 20 %
Estudios 1 y 2^{b,c}					
AC→TH (n =1856)	23.1 % (428)	18.5 % (344)	11.2 % (208)	37.9 % (703)	8.9 % (166)
AC→T (n =1170)	11.7 % (137)	7.0 % (82)	3.0 % (35)	22.1 % (259)	3.4 % (40)
Estudio 3^d					
Trastuzumab (n =1678)	8.6 % (144)	7.0 % (118)	3.8 % (64)	22.4 % (376)	3.5 % (59)
Observación (n =1708)	2.7 % 46 %	2.0 % (35)	1.2 % (20)	11.9 % (204)	1.2 % (21)
Estudio 4^e					
TCH (n =1056)	8.5 % (90)	5.9 % (62)	3.3 % (35)	34.5 % (364)	6.3 % (67)
AC→TH (n =1068)	17 % (182)	13.3 % (142)	9.8 % (105)	44.3 % (473)	13.2 % (141)
AC→T (n =1050)	9.5 % (100)	6.6 % (69)	3.3 % (35)	34 % (357)	5.5 % (58)

^a Para los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el inicio del tratamiento con trastuzumab. Para el estudio 4, los eventos se cuentan desde la fecha de aleatorización.

^b Esquema posológico de los estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidas de paclitaxel (AC→T) o paclitaxel más trastuzumab (AC→TH).

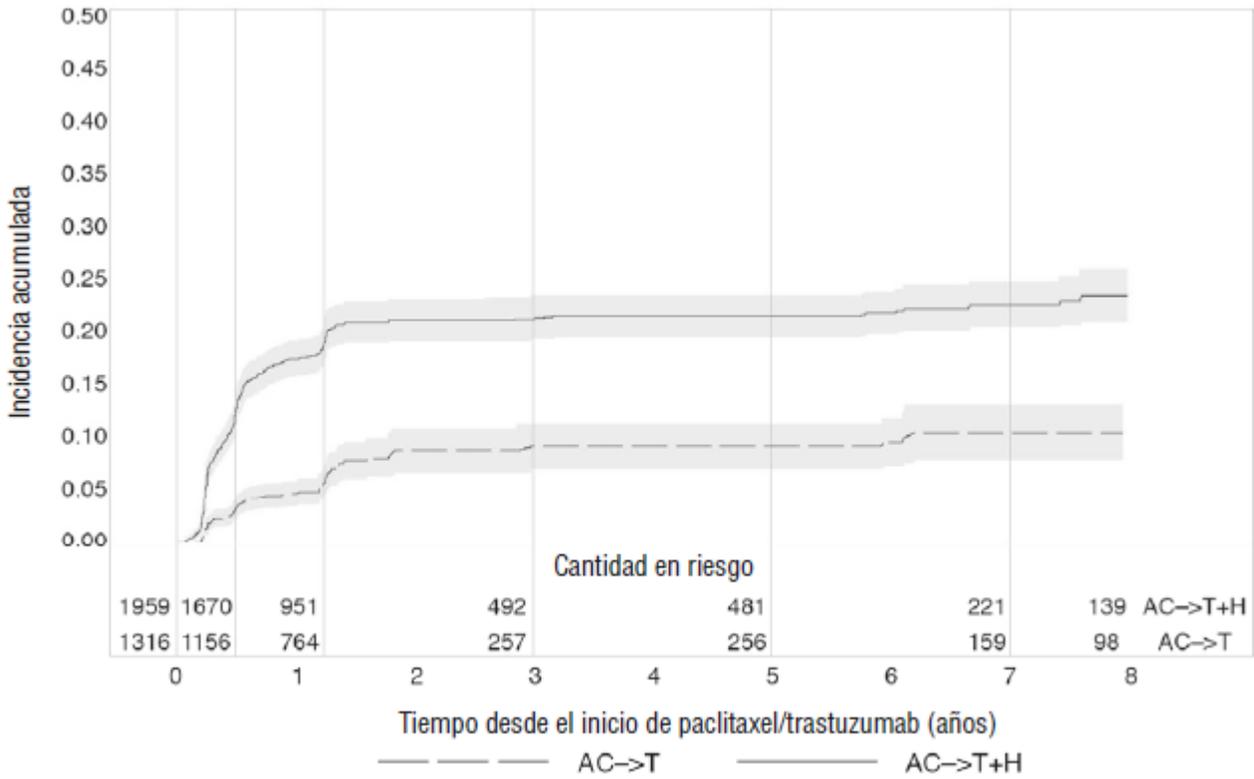
^c La mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8.3 años en el grupo de AC→TH.

^d Mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año.

^e E esquemas posológicos del estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel (AC→T) o docetaxel más trastuzumab (AC→TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 1

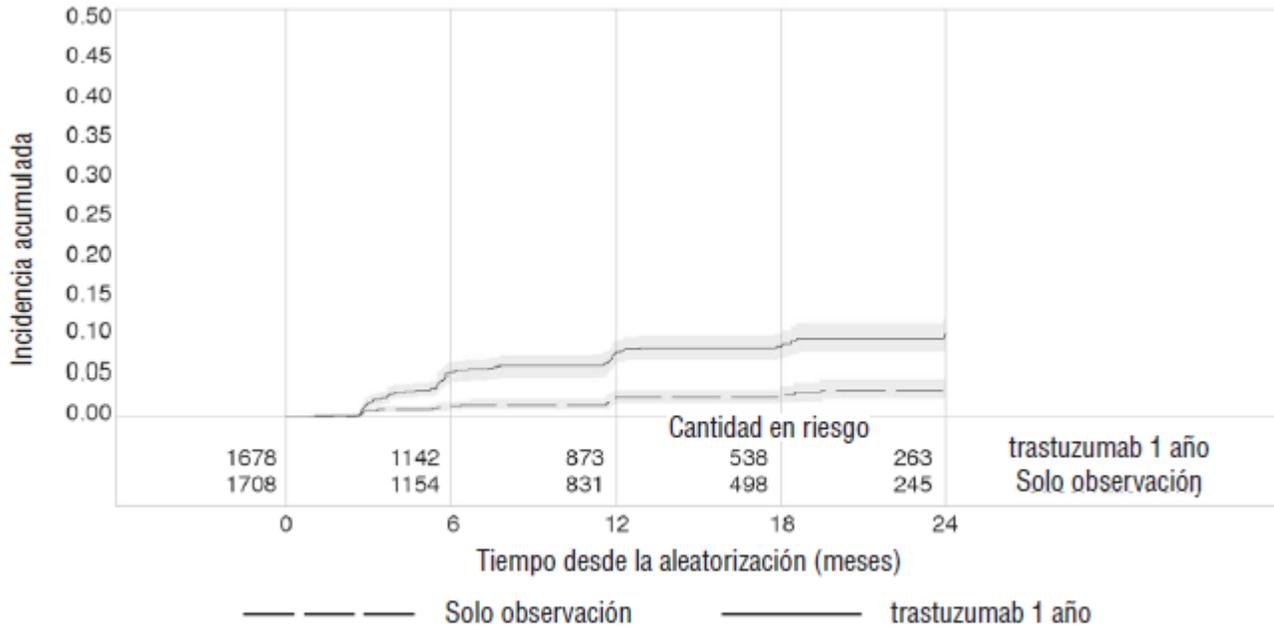
Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta menos del 50 % con la muerte como evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es el inicio de la terapia con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.

Figura 2

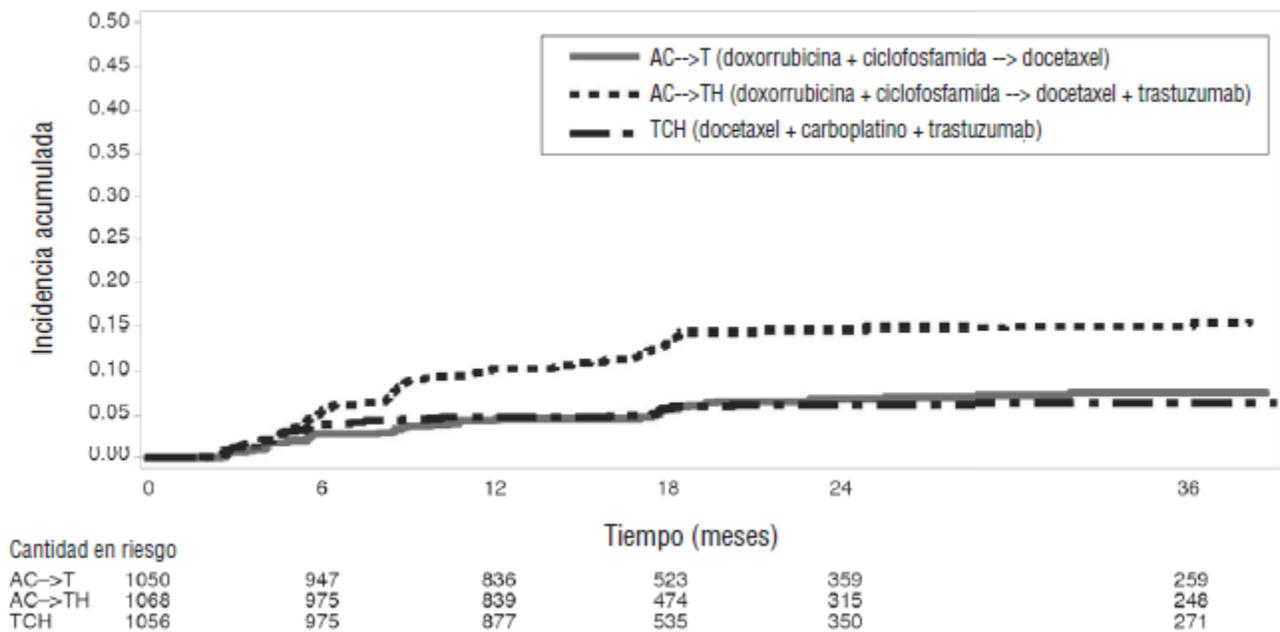
Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta menos del 50 % con la muerte como evento de riesgo competitivo



La hora 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 3

Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta menos del 50 % con la muerte como evento de riesgo competitivo



La hora 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente del tratamiento entre los pacientes de los ensayos sobre cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad utilizando el sistema de clasificación de la New York Heart Association (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca) (véase la Tabla 2). En los ensayos sobre cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue la más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab de forma concomitante con antraciclinas.

En el estudio 7, el 5.0 % de los pacientes del grupo de trastuzumab más quimioterapia en comparación con el 1.1 % de los pacientes del grupo de quimioterapia sola presentaron un valor de FEVI por debajo del 50 % con una disminución absoluta ≥ 10 % en la FEVI con respecto a los valores previos al tratamiento.

Reacciones a la infusión

Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas notificados con más frecuencia fueron escalofríos y fiebre, que se produjeron en aproximadamente el 40 % de los pacientes de los estudios clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción de la tasa de infusión de trastuzumab); se requirió la discontinuación permanente de trastuzumab por reacciones a la infusión en < 1 % de los pacientes. Otros signos o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en las localizaciones del tumor), escalofríos, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, exantema y astenia. Se produjeron reacciones a la infusión en el 21 % y el 35 % de los pacientes, y fueron graves en el 1.4 % y el 9 % de los pacientes, en segundas infusiones o posteriores de trastuzumab administradas en monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el contexto de poscomercialización, se han notificado reacciones graves con la infusión, entre ellas: hipersensibilidad, anafilaxia y angioedema.

Anemia

En los estudios clínicos controlados aleatorizados, la incidencia global de anemia (30 % frente al 21 % [estudio 5]), de anemia de grado 2 a 5 seleccionada según los NCI-CTC (12.3 % frente al 6.7 % [estudio 1]) y de anemia que requirió transfusiones (0.1 % frente a 0 pacientes [estudio 2]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Tras la administración de trastuzumab como agente único (estudio 6), la incidencia de anemia de grado 3 según los NCI-CTC fue < 1 %. En el estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el grupo de quimioterapia sola, la incidencia global de la anemia fue del 28 % en comparación con el 21 % y la anemia de grado 3/4 según los NCI-CTC fue del 12.2 % en comparación con el 10.3 %.

Neutropenia

En estudios clínicos controlados aleatorizados en el contexto adyuvante, la incidencia de neutropenia de grado 4 a 5 según los NCI-CTC (1.7 % frente al 0.8 % [estudio 2]) y neutropenia de grado 2 a 5 seleccionada (6.4 % frente al 4.3 % [estudio 1]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia de grado 3/4 según los NCI-CTC (32 % frente al 22 %) y neutropenia febril (23 % frente al 17 %) también aumentaron en los pacientes aleatorizados a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En el estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el grupo que recibió quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia de grado 3/4 según los NCI-CTC fue del 36.8 % en comparación con el 28.9 %; la neutropenia febril, 5.1 % en comparación con el 2.8 %.

Infección

Las incidencias generales de infección (46 % frente al 30 % [estudio 5]), de infección/ neutropenia febril de grado 2 a 5 según los NCI-CTC (24.3 % frente al 13.4 % [estudio 1]) y de infección/neutropenia febril de grado 3 a 5 seleccionada (2.9 % frente al 1.4 % [estudio 2]) fueron superiores en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El lugar más frecuente de infecciones en el entorno adyuvante fue las vías respiratorias altas, la piel y las vías urinarias. En el estudio 4, la incidencia general de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH (44 % [AC-

TH], 37 % [TCH], 38 % [AC-T]). Las incidencias de infección de grado 3 a 4 según los NCI-CTC fueron similares (25 % [AC-TH], 21 % [TCH], 23 % [AC-T]) en los tres grupos.

En un ensayo controlado aleatorizado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia notificada de neutropenia febril fue mayor (23 % frente al 17 %) en los pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

Toxicidad pulmonar

Cáncer de mama adyuvante

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar de grado 2 a 5 según los NCI-CTC (14.3 % frente al 5.4 % [estudio 1]) y de toxicidad pulmonar de grado 3 a 5 según los NCI-CTC y disnea espontánea de grado 2 notificada (3.4 % frente al 0.9 % [estudio 2]) fue mayor en las pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con quimioterapia sola. La toxicidad pulmonar más frecuente fue disnea (grados 2 a 5 de los NCI-CTC: 11.8 % frente al 4.6 % [estudio 1]; grado 2 a 5 de los NCI-CTC: 2.4 % frente al 0.2 % [estudio 2]).

Se produjeron neumonitis/infiltrados pulmonares en el 0.7 % de las pacientes que recibieron trastuzumab, en comparación con el 0.3 % de las que recibieron quimioterapia sola. Se produjo insuficiencia respiratoria mortal en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, una como componente del fallo multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.

En el estudio 3, en el grupo de tratamiento con trastuzumab, hubo 4 casos de neumonitis intersticial al cabo de un año, en comparación con ninguno en el grupo de observación, cuya mediana de la duración del seguimiento fue de 12.6 meses.

Cáncer de mama metastásico

La incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó en las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Los eventos adversos pulmonares se han notificado en la experiencia poscomercialización como parte del complejo de síntomas de reacciones a la infusión. Los eventos pulmonares incluyen broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para obtener una descripción detallada, véase *Advertencias y precauciones* (5.4).

Trombosis/ embolismo

En 4 estudios clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de los eventos adversos trombóticos fue mayor en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6 % frente al 1.5 % [estudio 1], 2.5 % y 3.7 % frente al 2.2 % [estudio 4], y 2.1 % frente al 0 % [estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de diarrea de grado 2 a 5 según los NCI-CTC (6.7 % frente al 5.4 % [estudio 1]), diarrea de grado 3 a 5 según los NCI-CTC (2.2 % frente al 0 % [estudio 2]) y diarrea de grado 1 a 4 (7 % frente al 1 % [estudio 3; tratamiento con trastuzumab durante un año a una mediana de 12.6 meses de duración del seguimiento]) fue mayor en las pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los grupos control. En el estudio 4, la incidencia de diarrea de grado 3 a 4 fue mayor (5.7 % de AC-TH, 5.5 % de TCH frente a 3.0 % de AC-T) y de grado 1 a 4 fue mayor (51 % de AC-TH, 63 % de TCH frente a 43 % de AC-T) entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De las pacientes que recibieron trastuzumab como agente único para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25 % experimentó diarrea. Se observó un aumento de la incidencia de diarrea en las pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Toxicidad renal

En el estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo que contenía trastuzumab en comparación con el grupo que recibió quimioterapia sola, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18 % en comparación con el 14.5 %. La insuficiencia renal grave (grado 3/4) fue del 2.7 % en el grupo que contenía trastuzumab, en comparación con el 1.7 % en el grupo de quimioterapia sola. La discontinuación del tratamiento por insuficiencia/fallo renal fue del 1 % en el grupo que contenía trastuzumab y del 0.3 % en el grupo de quimioterapia sola.

En el contexto de poscomercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo hasta la aparición osciló entre 4 meses y aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos patológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomeruloesclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un análisis puede verse influida por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros medicamentos que contienen trastuzumab puede ser engañosa.

Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó el anticuerpo humano antihumano (HABA) para trastuzumab en una paciente mediante un análisis por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Esta paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HABA no se obtuvieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

6.3 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de trastuzumab. Debido a que la población que informa voluntariamente estas reacciones es de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable la frecuencia de dichas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacción a la infusión (*véase Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Oligohidramnios o secuencia de oligohidramnios, que incluye la hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (*véase Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Glomerulopatía (*véase Reacciones adversas [6.1]*)
- Trombocitopenia inmunitaria
- Síndrome de lisis tumoral (SLT). Se han notificado casos de posible SLT en pacientes tratados con trastuzumab. Los pacientes con una carga tumoral significativa (p. ej., metástasis voluminosas) pueden tener un mayor riesgo. Los pacientes podían presentar hiperuricemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal aguda, lo que puede representar un posible SLT. Los profesionales de atención médica deben considerar el monitoreo o el tratamiento adicionales según esté clínicamente indicado.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los pacientes que reciban antraciclina después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de reposo farmacológico de trastuzumab basado en el análisis farmacocinético (pharmacokinetic, PK) poblacional (*véase Farmacología clínica [12.3]*). Si es posible, los médicos deben evitar la terapia con antraciclina durante un máximo de 7 meses después de

interrumpir el trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, se debe monitorear atentamente la función cardíaca del paciente.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

El trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los informes poscomercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, que se manifestaron como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (*véase Datos*). Informe al paciente los posibles riesgos para el feto. Existen consideraciones clínicas si se utiliza el trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada en los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab (*véase Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo general estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Monitoree a las mujeres que recibieron TRAZIMERA durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, realice pruebas fetales adecuadas para la edad gestacional y coherentes con los estándares de atención comunitarios.

Datos

Datos de humanos

En los informes poscomercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifestaron en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos casos clínicos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos casos, el índice de líquido amniótico aumentó después de interrumpir el trastuzumab. En un caso, la terapia con trastuzumab se reanudó después de la mejora del índice amniótico y el oligohidramnios reapareció.

Datos en animales

En estudios en los que se administró trastuzumab a monos cynomolgus gestantes durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg administradas dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis recomendada semanal en humanos de 2 mg/kg), el trastuzumab cruzó la barrera placentaria durante las fases de gestación temprana (días 20 a 50 de la gestación) y tardía (días 120 a 150 de la gestación). Las concentraciones resultantes de trastuzumab en el suero fetal y el líquido amniótico fueron de aproximadamente el 33 % y el 25 %, respectivamente, de los presentes en el suero materno, pero no se asociaron a efectos adversos en el desarrollo.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia del trastuzumab en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche materna, pero no entra en la circulación neonatal ni infantil en cantidades sustanciales. El trastuzumab estaba

presente en la leche de monos cynomolgus lactantes, pero no se asoció a toxicidad neonatal (*véase Datos*). Considere los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre del tratamiento con TRAZIMERA y cualquier posible efecto adverso en el lactante de TRAZIMERA o de la afección materna subyacente. Esta consideración también debe tener en cuenta el período de reposo farmacológico del trastuzumab de 7 meses (*véase Farmacología clínica [12.3]*).

Datos

En monos cynomolgus lactantes, el trastuzumab estaba presente en la leche materna a aproximadamente el 0.3 % de las concentraciones séricas maternas después de las dosis pre- (inicio en el día 120 de gestación) y posparto (hasta el día 28 de posparto) de 25 mg/kg administradas dos veces a la semana (25 veces la dosis recomendada en humanos de 2 mg/kg de trastuzumab). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ningún efecto adverso sobre el crecimiento ni el desarrollo desde el nacimiento hasta el mes de edad.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad reproductiva

Prueba para la detección del embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad reproductiva antes del inicio de TRAZIMERA.

Anticoncepción

Mujeres

El trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran durante el embarazo. Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con TRAZIMERA y durante 7 meses después de la última dosis de TRAZIMERA (*véase Uso en poblaciones específicas [8.1]* y *Farmacología clínica [12.3]*).

8.4 Uso pediátrico

La seguridad y la eficacia del trastuzumab no se ha establecido en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

El trastuzumab se ha administrado a 386 pacientes de 65 años de edad o más (253 en el tratamiento adyuvante y 133 en el contexto del tratamiento del cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardíaca aumentó en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los estudios 5 y 6 como en los que recibieron terapia adyuvante en los estudios 1 y 2. Las limitaciones en la recolección de datos y las diferencias en el diseño del estudio de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento del cáncer de mama adyuvante impiden determinar si el perfil de toxicidad de trastuzumab en los pacientes de edad avanzada es diferente del de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica notificada no es adecuada para determinar si las mejoras en la eficacia (ORR, TTP, OS, DFS) del tratamiento con trastuzumab en pacientes de edad avanzada son diferentes de las observadas en pacientes <65 años de edad para la enfermedad metastásica y el tratamiento adyuvante.

En el estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), de los 294 pacientes tratados con trastuzumab, 108 (37 %) tenían 65 años de edad o más, mientras que 13 (4.4 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia.

10 SOBREDOSIS

No hay experiencia con la sobredosis en estudios clínicos en humanos. No se han probado dosis únicas superiores a 8 mg/kg.

11 DESCRIPCIÓN

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

TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) para inyección es un polvo liofilizado blanco estéril, sin conservantes y con un aspecto parecido a la torta, para administración intravenosa.

Cada vial de dosis múltiples de TRAZIMERA administra 420 mg de trastuzumab-qyp, 7.9 mg de L-histidina, 9.5 mg de L-Histidina monohidrato, 1.7 mg de polisorbato 20 y 386 mg de sacarosa. La reconstitución con 20 ml del diluyente adecuado (BWFI o SWFI) produce una solución que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-qyp que administra 20 ml (420 mg de trastuzumab-qyp), con un pH de aproximadamente 6. Si TRAZIMERA se reconstituye con SWFI sin conservante, la solución reconstituida se considera una dosis única.

Cada vial de dosis única de TRAZIMERA administra 150 mg de trastuzumab-qyp, 2.8 mg de L-histidina, 3.4 mg de L-Histidina monohidrato, 0.6 mg de polisorbato 20 y 138 mg de sacarosa. La reconstitución con 7.4 ml de SWFI produce una solución que contiene 21 mg/ml de trastuzumab-qyp que administra 7.15 ml (150 mg de trastuzumab-qyp), con un pH de aproximadamente 6.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

El trastuzumab es mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC). *In vitro*, se ha demostrado que la ADCC mediada por el trastuzumab se ejerce preferentemente en las células cancerosas con sobreexpresión de HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Los efectos de trastuzumab, en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluida la duración del intervalo QTc, se evaluaron en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. El trastuzumab no tuvo ningún efecto clínicamente relevante sobre la duración del intervalo QTc y no hubo una relación aparente entre las concentraciones séricas de trastuzumab y el cambio en la duración del intervalo QTcF en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo farmacocinético poblacional agrupado de 1,582 pacientes con cáncer de mama principalmente y cáncer gástrico metastásico (CGM) que recibieron el trastuzumab por vía intravenosa. La depuración total de trastuzumab aumenta con la disminución de las concentraciones debido a las vías de eliminación lineales paralelas y no lineales.

Aunque la exposición media a trastuzumab fue mayor después del primer ciclo en pacientes con cáncer de mama que recibieron la pauta de tres semanas en comparación con la pauta semanal de trastuzumab, la

exposición media en equilibrio estacionario fue esencialmente la misma en ambas dosis. La exposición media a trastuzumab después del primer ciclo y en equilibrio estacionario, así como el tiempo hasta el equilibrio estacionario, fue mayor en los pacientes con cáncer de mama en comparación con los pacientes con CGM con la misma dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. La exposición adicional prevista al trastuzumab y los parámetros PK después del primer ciclo de trastuzumab y en la exposición en equilibrio estacionario se describen en las Tablas 7 y 8, respectivamente.

Las simulaciones con base en la PK poblacional indican que, tras la discontinuación del trastuzumab, las concentraciones en al menos el 95 % de los pacientes con cáncer de mama y CGM disminuirán hasta aproximadamente el 3 % del equilibrio estacionario previsto por población a través de la concentración sérica (aproximadamente el 97 % de reposo farmacológico) a los 7 meses (*véase Advertencias y precauciones [5.1] y Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

Tabla 7

Exposiciones PK del ciclo 1 previstas por la población (mediana con percentiles del 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y CGM

Programa	Tipo de tumor primario	N	C mín. (µg/ml)	C máx. (µg/ml)	AUC _{0-21 días} (µg.día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg c3s	Cáncer de mama	1195	29.4 (5.8 a 59.5)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
	CGM	274	23.1 (6.1 a 50.3)	132 (84.2 a 225)	1109 (588 a 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg cs	Cáncer de mama	1195	37.7 (12.3 a 70.9)	88.3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Tabla 8

Exposiciones PK en equilibrio estacionario previstas por la población (mediana con percentiles del 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y CGM

Programa	Tipo de tumor primario	N	C _{min.,ss} ^a (µg/ml)	C _{máx.,ss} ^b (µg/ml)	AUC _{ss, 0-21 días} (µg.día/ml)	Tiempo hasta el equilibrio estacionario (semana)	Rango de CL total en equilibrio estacionario (l/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg c3s	Cáncer de mama	1195	47.4 (5 a 115)	179 (107 a 309)	1794 (673 a 3618)	12	0.173 a 0.283
	CGM	274	32.9 (6.1 a 88.9)	131 (72.5 a 251)	1338 (557 a 2875)	9	0.189 a 0.337
4 mg/kg + 2 mg/kg cs	Cáncer de mama	1195	66.1 (14.9 a 142)	109 (51.0 a 209)	1765 (647 a 3578)	12	0.201 a 0.244

^a Concentración sérica mínima en equilibrio estacionario de trastuzumab

^b Concentración sérica máxima en equilibrio estacionario de trastuzumab

Poblaciones específicas

Según un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de trastuzumab según la edad (<65 [n=1294]; ≥65 [n=288]), la raza (asiática [n=264]; no asiática [n=1324]) y la insuficiencia renal (depuración leve con depuración de creatinina, CLCr, de 60 a 90 ml/min [n=636] o moderada, CLCr 30 a 60 ml/min [n=133]). Se desconoce la farmacocinética del trastuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal terminal con o sin hemodiálisis o insuficiencia

hepática.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con el trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en estudios clínicos.

Paclitaxel y doxorrubicina

Las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina y sus metabolitos principales (es decir, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en presencia del trastuzumab cuando se usaron como terapia combinada en estudios clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia combinada.

Docetaxel y carboplatino

Cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se alteraron.

Cisplatino y capecitabina

En un subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes del estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteró cuando se administró en combinación con trastuzumab.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha probado el potencial carcinogénico del trastuzumab.

No se observó evidencia de actividad mutagénica cuando se analizó trastuzumab en los ensayos de mutagenicidad de linfocitos en sangre periférica humana y bacteriana de Ames estándar en concentraciones de hasta 5000 $\mu\text{g/ml}$. En un análisis de micronúcleos *in vivo*, no se observó evidencia de daño cromosómico en las células de médula ósea de ratón tras dosis intravenosas en bolo de hasta 118 mg/kg de trastuzumab.

Se realizó un estudio de fertilidad en monos cynomolgus hembras en dosis de hasta 25 veces la dosis recomendada por semana en humanos de 2 mg/kg de trastuzumab y no ha revelado evidencia de alteración de la fertilidad, medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de las hormonas sexuales femeninas.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Cáncer de mama adyuvante

La seguridad y eficacia de trastuzumab en mujeres que recibían quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 se evaluaron en un análisis integrado de dos estudios clínicos aleatorizados y abiertos (estudios 1 y 2) con un total de 4063 mujeres en el análisis final de la supervivencia general especificado en el protocolo, un tercer estudio clínico aleatorizado y abierto (estudio 3) con un total de 3386 mujeres en el análisis definitivo de la supervivencia sin enfermedad para el tratamiento con trastuzumab durante un año frente a la observación, y un cuarto estudio clínico aleatorizado y abierto con un total de 3222 pacientes (estudio 4).

Estudios 1 y 2

En los estudios 1 y 2, se necesitaron muestras de tumor de mama para mostrar la sobreexpresión de HER2 (3+ mediante IHC) o amplificación génica (mediante una hibridación *in situ* con fluorescencia [fluorescence *in situ* hybridization, FISH]). Un laboratorio central verificó las pruebas de HER2 antes de la aleatorización (estudio 2) o fue necesario realizarlas en un laboratorio de referencia (estudio 1). Los pacientes con antecedentes de

enfermedad cardíaca activa en función de los síntomas, resultados anómalos en el electrocardiograma, radiológicos o de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, o hipertensión no controlada (diastólica >100 mmHg o sistólica >200 mmHg) no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de paclitaxel (AC→paclitaxel) solo o paclitaxel más trastuzumab (AC→paclitaxel + trastuzumab). En ambos ensayos, los pacientes recibieron cuatro ciclos de 21 días de 60 mg/m² de doxorubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida. El paclitaxel se administró cada semana (80 mg/m²) o cada 3 semanas (175 mg/m²) durante un total de 12 semanas en el estudio 1; el paclitaxel se administró solo según la pauta semanal del estudio 2. El trastuzumab se administró en una dosis de 4 mg/kg el día del inicio del paclitaxel y, a continuación, en una dosis de 2 mg/kg semanales durante un total de 52 semanas. El tratamiento con trastuzumab se interrumpió de forma permanente en los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva o disminución persistente/recurrente de la FEVI (véase *Posología y administración* [2.3]). La radioterapia, cuando se administró, se inició tras la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER⁺ o PR⁺ recibieron terapia hormonal. El criterio de valoración principal del análisis combinado de la eficacia fue la supervivencia sin enfermedad (Disease-Free Survival, DFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recurrencia, la aparición de cáncer de mama contralateral, otro segundo cáncer primario o la muerte. El criterio de valoración secundario fue la supervivencia general (overall survival, OS).

Se incluyó a un total de 3752 pacientes en el análisis de la eficacia conjunta del criterio de valoración principal de DFS tras una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→paclitaxel + trastuzumab. El análisis final de OS planificado previamente del análisis conjunto incluyó a 4063 pacientes y se realizó cuando se habían producido 707 muertes después de una mediana de seguimiento de 8.3 años en el grupo de AC→paclitaxel + trastuzumab. Los datos de ambos grupos en los estudios 1 y dos de los tres grupos del estudio 2 se agruparon para los análisis de eficacia. Los pacientes incluidos en el análisis principal de la DFS tenían una mediana de edad de 49 años (rango de 22 a 80 años; 6 % >65 años), el 84 % eran blancos, el 7 % negros, el 4 % hispanos y el 4 % asiáticos/isleños del Pacífico. Las características de la enfermedad incluyeron un 90 % de histología ductal infiltrante, un 38 % de histología T1, un 91 % de afectación ganglionar, un 27 % de patología intermedia y un 66 % de patología de alto grado y un 53 % de tumores ER⁺ o PR⁺. Se notificaron características demográficas e iniciales similares en la población evaluable para la eficacia, después de 8.3 años de mediana de seguimiento en el grupo de AC→paclitaxel + trastuzumab.

Estudio 3

En el estudio 3, se necesitaron muestras de tumor de mama para mostrar sobreexpresión de HER2 (3⁺ mediante IHC) o amplificación génica (mediante FISH) según se determinó en un laboratorio central. Los pacientes con enfermedad sin afectación ganglionar debían tener un tumor primario ≥T1c. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI <55 %, arritmias no controladas, angina que requirió medicamento, valvulopatía clínicamente significativa, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión mal controlada (sistólica >180 mmHg o diastólica >100 mmHg) no eran elegibles.

El estudio 3 se diseñó para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas frente a la observación en pacientes con cáncer de mama temprano (early breast cancer, EBC) HER2 positivo después de la cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si procede). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) tras finalizar la cirugía definitiva y al menos cuatro ciclos de quimioterapia para no recibir tratamiento adicional, o un año de tratamiento con trastuzumab o dos años de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que se sometieron a una lumpectomía también habían completado la radioterapia estándar. Los pacientes con enfermedad ER⁺ o PgR⁺ recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica a criterio del investigador. El trastuzumab se administró con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg una vez cada tres semanas. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin enfermedad, definida como en los estudios 1 y 2.

Se realizó un análisis provisional de la eficacia especificado en el protocolo que comparó el tratamiento con trastuzumab durante un año con la observación a una mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de trastuzumab y que formó la base para los resultados definitivos de la DFS de este estudio. Entre los 3386 pacientes aleatorizados a los grupos de tratamiento de observación (n =1693) y trastuzumab durante un año (n =1693), la mediana de edad fue de 49 años (rango de 21 a 80), el 83 % eran caucásicas y el 13 % asiáticas. Características de la enfermedad: 94 % de carcinoma ductal infiltrante, 50 % de ER⁺ o PgR⁺, 57 % con afectación ganglionar, 32 % sin afectación ganglionar y, en el 11 % de los pacientes, el estado ganglionar no se pudo evaluar debido a la quimioterapia neoadyuvante. El 96 % (1055/1098) de los pacientes con enfermedad sin afectación ganglionar presentaban características de alto riesgo: de los 1098 pacientes con enfermedad sin afectación ganglionar, el 49 % (543) eran ER- y PgR-, y el 47 % (512) eran ER o PgR⁺ y tenían al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño patológico del tumor superior a 2 cm, grado 2 a 3 o edad <35 años. Antes de la aleatorización, el 94 % de los pacientes había recibido pautas de quimioterapia con antraciclina.

Después de que se divulgaran los resultados definitivos de la DFS que comparaban la observación con el tratamiento con trastuzumab durante un año, se realizó un análisis prospectivo planificado que incluyó la comparación de un año frente a dos años de tratamiento con trastuzumab a una mediana de la duración del seguimiento de 8 años. Con base en este análisis, la extensión del tratamiento con trastuzumab durante dos años no mostró un beneficio adicional con respecto al tratamiento durante un año (cocientes de riesgos instantáneos de dos años de tratamiento con trastuzumab frente a un año de tratamiento con trastuzumab en la población por intención de tratar [ITT] para la supervivencia sin enfermedad [DFS] =0.99 [CI del 95 %: 0.87, 1.13], valor de p =0.90 y la supervivencia general [OS =0.98 {0.83, 1.15}; valor de p = 0.78].

Estudio 4

En el estudio 4, se necesitaron muestras de tumor de mama para mostrar amplificación génica de HER2 (solo FISH⁺) según lo determinado en un laboratorio central. Los pacientes debían presentar enfermedad con afectación ganglionar o enfermedad sin afectación ganglionar con al menos una de las siguientes características de alto riesgo: Negativo para ER/PR, tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años o grado 2 o 3 histológico o nuclear. No fueron elegibles los pacientes con antecedentes de ICC, infarto de miocardio, arritmia cardíaca de grado 3 o 4, angina que requiriera medicamentos, valvulopatía clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (diastólica > 100 mmHg), cualquier cáncer de mama T4 o N2, o N3 o M1 conocidos. Se aleatorizó a los pacientes (1:1:1) para recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel (AC-T), doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel más trastuzumab (AC-TH), o docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). Tanto en el grupo de AC-T como en el de AC-TH, se administraron 60 mg/m² de doxorubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas durante cuatro ciclos; se administraron 100 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el grupo de TCH, se administraron 75 mg/m² de docetaxel y carboplatino (a un área bajo la curva [area under the curve, AUC] objetivo de 6 mg/ml/min como infusión de 30 a 60 minutos) cada 3 semanas durante seis ciclos. El trastuzumab se administró semanalmente (dosis inicial de 4 mg/kg seguida de dosis semanal de 2 mg/kg) de forma concomitante con T o CT y, a continuación, cada 3 semanas (6 mg/kg) en monoterapia durante un total de 52 semanas. La radioterapia, cuando se administró, se inició tras la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER⁺ o PR⁺ recibieron terapia hormonal. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin enfermedad (DFS).

Entre los 3222 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 49 (rango de 22 a 74 años; 6 % ≥65 años). Las características de la enfermedad incluyeron un 54 % de ER⁺ o PR⁺ y un 71 % de afectación ganglionar. Antes de la aleatorización, todas los pacientes se sometieron a una cirugía primaria por cáncer de mama.

Los resultados de la DFS para el análisis integrado de los estudios 1 y 2, el estudio 3, el estudio 4 y los resultados de la OS para el análisis integrado de los estudios 1 y 2 y el estudio 3 se presentan en la Tabla 9. Para los estudios 1 y 2, la duración de la DFS tras una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→TH se presenta en la Figura 4, y la duración de la OS tras una mediana de seguimiento de 8.3 años en el grupo de

AC→TH se presenta en la Figura 5. La duración de la DFS para el estudio 4 se presenta en la Figura 6. En los cuatro estudios, en el momento del análisis definitivo de la DFS, no hubo un número suficiente de pacientes en cada uno de los siguientes subgrupos para determinar si el efecto del tratamiento era diferente del de la población general de pacientes: pacientes con bajo grado tumoral, pacientes dentro de subgrupos étnicos/raciales específicos (pacientes negros, hispanos, asiáticos/de las islas del Pacífico) y pacientes >65 años de edad. Para los estudios 1 y 2, el cociente de riesgos instantáneos de la OS fue de 0.64 (CI del 95 %: 0.55, 0.74). A los 8.3 años de mediana de seguimiento (AC→TH), se estimó que la tasa de supervivencia era del 86.9 % en el grupo de AC→TH y del 79.4 % en el grupo de AC→T. Los resultados del análisis final de la OS de los estudios 1 y 2 indican que el beneficio de la OS por edad, estado del receptor hormonal, número de ganglios linfáticos positivos, tamaño y grado del tumor y cirugía/radioterapia fueron coherentes con el efecto del tratamiento en la población general. En pacientes ≤50 años de edad (n =2197), el cociente de riesgos instantáneos de la OS fue de 0.65 (CI del 95 %: 0.52, 0.81) y en pacientes >50 años de edad (n =1866), el cociente de riesgos instantáneos de la OS fue de 0.63 (CI del 95 %: 0.51, 0.78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales positivos (positiva para ER o positiva para PR) (n =2223), el cociente de riesgos instantáneos para la OS fue de 0.63 (CI del 95 %: 0.51, 0.78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales negativos (negativa para ER y negativa para PR) (n =1830), el cociente de riesgos instantáneos para la OS fue de 0.64 (CI del 95 %: 0.52, 0.80). En el subgrupo de pacientes con tamaño del tumor ≤2 cm (n =1604), el cociente de riesgos instantáneos de la OS fue de 0.52 (CI del 95 %: 0.39, 0.71). En el subgrupo de pacientes con tamaño del tumor >2 cm (n =2448), el cociente de riesgos instantáneos de la OS fue de 0.67 (CI del 95 %: 0.56, 0.80).

Tabla 9

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

	Eventos de DFS	Cociente de riesgos instantáneos de DFS (CI del 95 %) Valor de p	Muertes (Eventos de OS)	Cociente de riesgos instantáneos de la OS Valor de p
Estudios 1 + 2^a				
AC→TH (n =1872) ^b (n =2031) ^c	133 ^b	0.48 ^{b,d} (0.39, 0.59) p <0.0001 ^e	289 ^c	0.64 ^{c,d} (0.55, 0.74) p <0.0001 ^e
AC→T (n =1880) ^b (n =2032) ^c	261 ^b		418 ^c	
Estudio 3^f				
Quimioterapia→ Trastuzumab (n =1693)	127	0.54 (0.44, 0.67) p <0.0001 ^g	31	0.75 p = NS ^h
Quimioterapia→ Observación (n =1693)	219		40	
Estudio 4ⁱ				
TCH (n =1075)	134	0.67 (0.54 – 0.84) p =0.0006 ^{e,j}	56	
AC→TH (n =1074)	121	0.60 (0.48 – 0.76) p <0.0001 ^{e,i}	49	
AC→T	180		80	

	Eventos de DFS	Cociente de riesgos instantáneos de DFS (CI del 95 %) Valor de p	Muertes (Eventos de OS)	Cociente de riesgos instantáneos de la OS Valor de p
(n =1073)				

CI = intervalo de confianza.

^a Pautas de los estudios 1 y 2: doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de paclitaxel (AC→T) o paclitaxel más trastuzumab (AC→TH).

^b Población evaluable para la eficacia, para el análisis principal de la DFS, tras una mediana de seguimiento de 2.0 años en el grupo de AC→TH.

^c Población evaluable para la eficacia, para el análisis final de la OS, después de 707 muertes (8.3 años de mediana de seguimiento en el grupo de AC→TH).

^d Cociente de riesgos instantáneos estimado por regresión de Cox estratificada por estudio clínico, pauta prevista de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado de receptores hormonales.

^e Prueba del orden logarítmico estratificada.

^f En el análisis definitivo de la DFS con una mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab al cabo de un año.

^g prueba del orden logarítmico.

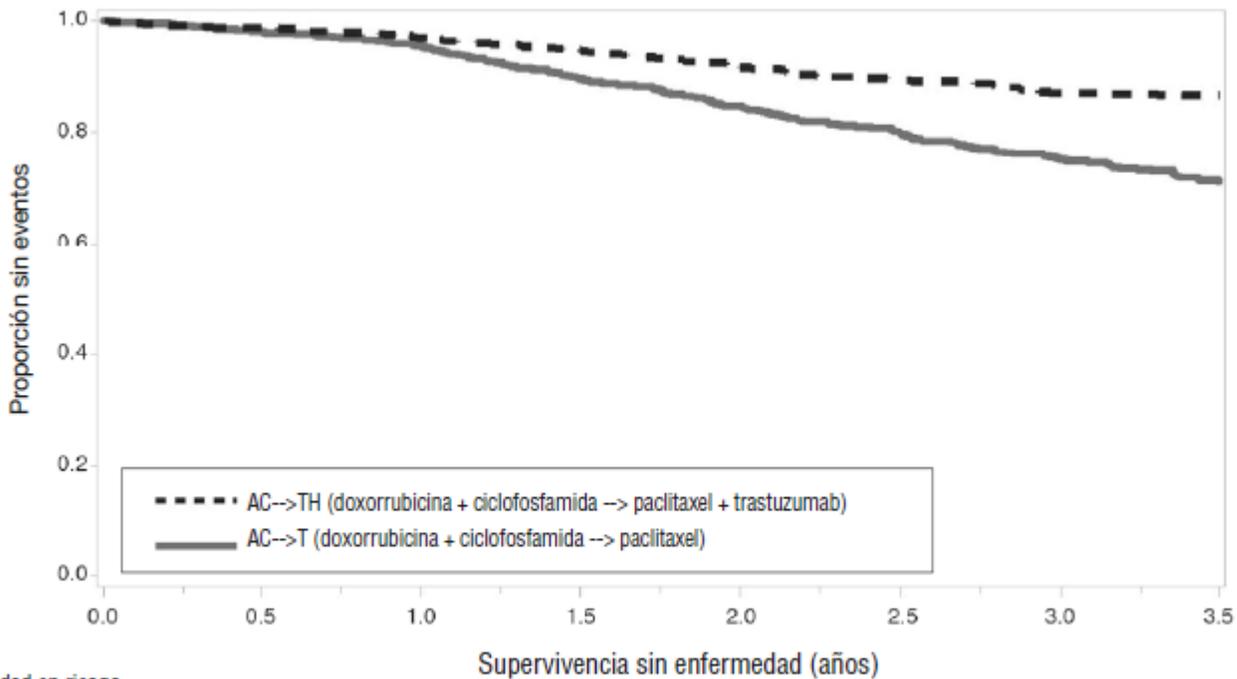
^h NS = no significativo.

ⁱ Regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de docetaxel (AC→T) o docetaxel más trastuzumab (AC→TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

^j Un nivel alfa bilateral de 0.025 para cada comparación.

Figura 4

Duración de la supervivencia sin enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 y 2)



Cantidad en riesgo	0.0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
AC->T	1880	1490	1159	926	689	534	375	195
AC->T + H	1872	1529	1240	997	764	575	426	239

Figura 5

Duración de la supervivencia general en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 y 2)

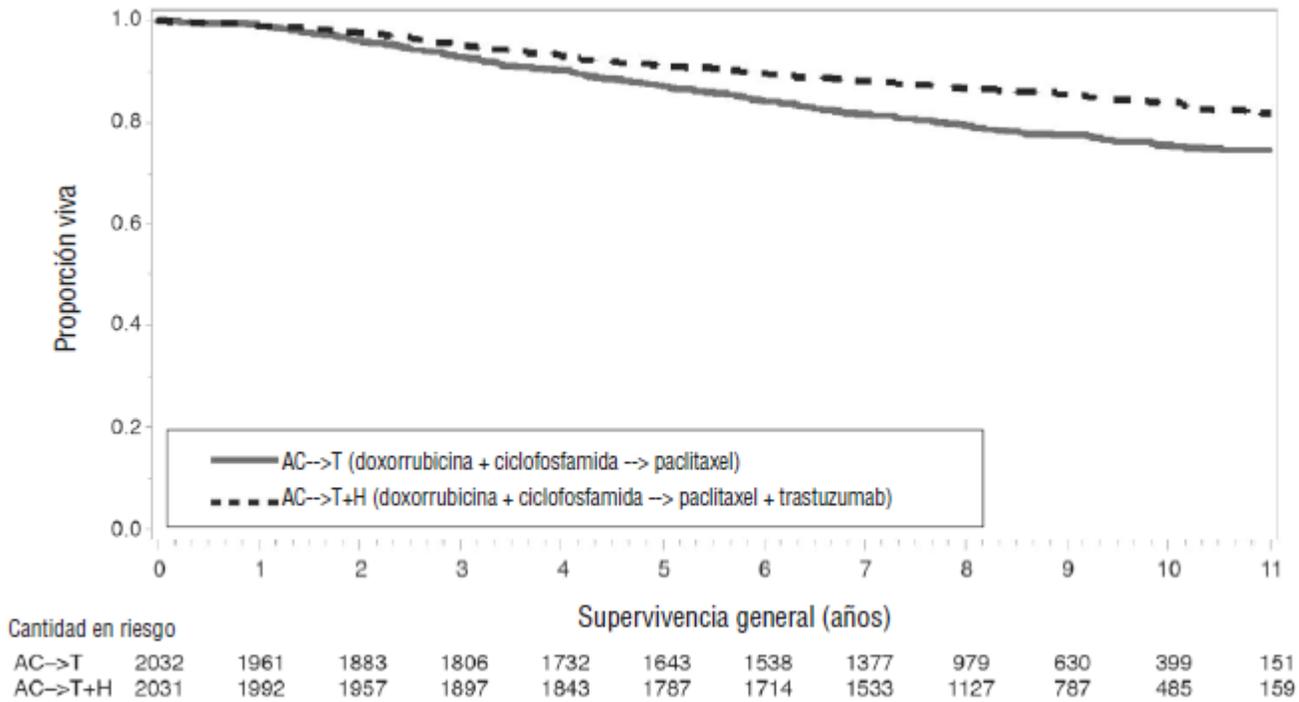
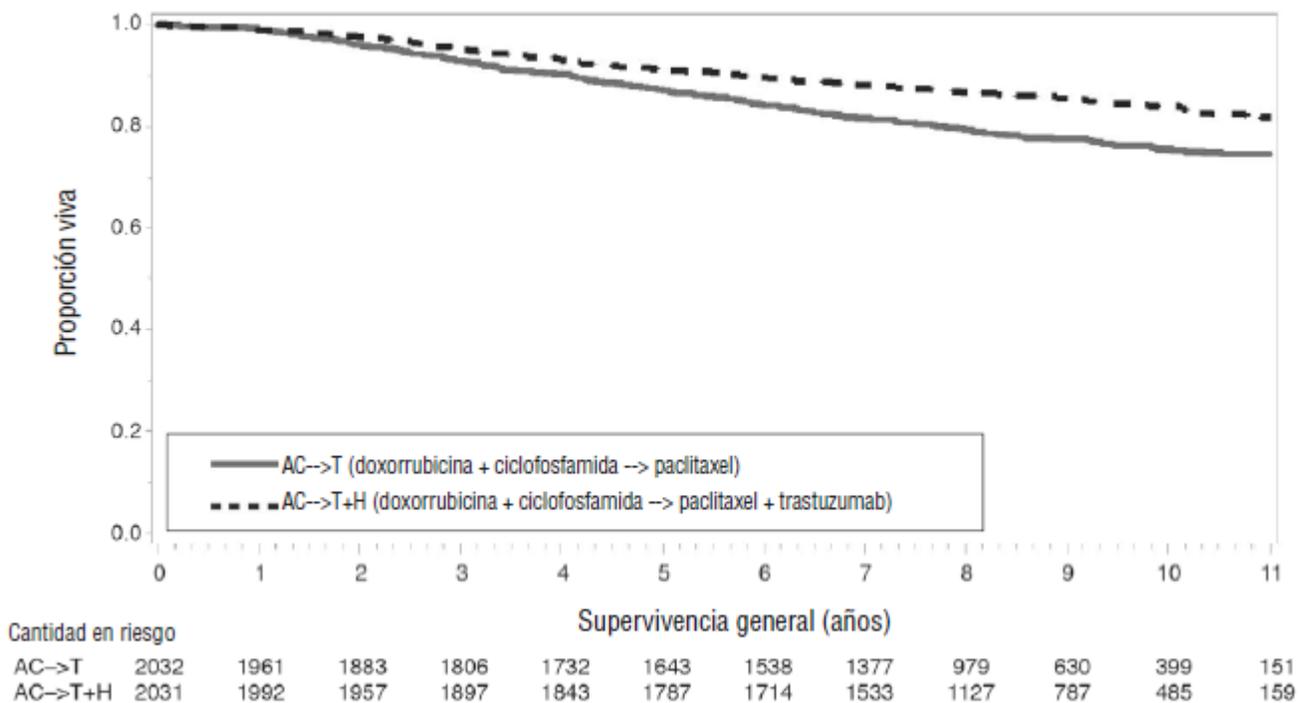


Figura 6

Duración de la supervivencia sin enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudio 4)



Se realizaron análisis exploratorios de la DFS en función de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación génica en pacientes en los estudios 2 y 3, donde se disponía de datos de pruebas del laboratorio central. Los resultados se muestran en la Tabla 10. El número de eventos en el estudio 2 fue pequeño, a excepción del

subgrupo IHC 3⁺/FISH⁺, que constituyó el 81 % de los que presentaban datos. No se pueden sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia en otros subgrupos debido al pequeño número de eventos. El número de eventos en el estudio 3 fue adecuado para demostrar efectos significativos sobre la DFS en los subgrupos IHC 3⁺/FISH desconocido y FISH⁺/IHC desconocido.

Tabla 10

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

Resultado del análisis de HER2 ^a	Estudio 2		Estudio 3 ^c	
	Número de pacientes	Cociente de riesgos instantáneos de DFS (CI del 95 %)	Número de pacientes	Cociente de riesgos instantáneos de DFS (CI del 95 %)
IHC 3+				
FISH (+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	—
FISH desconocido	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
IHC <3+ / FISH (+)	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 ^b	0.53 (0.20, 1.42)
IHC desconocido / FISH (+)	—	—	724	0.59 (0.38, 0.93)

^a IHC mediante HercepTest, FISH mediante PathVysion (proporción HER2/CEP17 ≥ 2.0) realizado en un laboratorio central.

^b Todos los casos de esta categoría en el estudio 3 fueron IHC 2⁺.

^c Mediana de la duración del seguimiento de 12.6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab durante un año.

14.2 Cáncer de mama metastásico

La seguridad y la eficacia de trastuzumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico se estudiaron en un estudio clínico aleatorizado y controlado en combinación con quimioterapia (estudio 5, n =469 pacientes) y un estudio clínico abierto de agente único (estudio 6, n =222 pacientes). En ambos ensayos se estudiaron pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. Los pacientes eran elegibles si presentaban 2 o 3 niveles de sobreexpresión (según una escala de 0 a 3) mediante evaluación inmunohistoquímica del tejido tumoral realizada por un laboratorio de análisis central.

Cáncer de mama metastásico no tratado previamente (estudio 5)

El estudio 5 fue un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en 469 mujeres con cáncer de mama metastásico que no habían sido tratadas previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las muestras tumorales se analizaron mediante IHC (estudio clínico, análisis, CTA) y se puntuaron como 0, 1⁺, 2⁺, o 3⁺, donde 3⁺ indica la mayor positividad. Solo fueron elegibles los pacientes con tumores positivos 2⁺ o 3⁺ (alrededor del 33 % de los seleccionados). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia sola o en combinación con trastuzumab administrada por vía intravenosa en una dosis de carga de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. Para aquellos que habían recibido terapia previa con antraciclina en el contexto adyuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los demás pacientes, la quimioterapia consistió en antraciclina más ciclofosfamida (AC: 60 mg/m² de doxorubicina o 75 mg/m² de epirubicina más 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 21 días durante seis ciclos). El 65 % de los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia sola en este estudio recibieron trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de un estudio de

extensión independiente.

Con base en la determinación por parte de un comité de evaluación de la respuesta independiente, los pacientes aleatorizados a trastuzumab y quimioterapia experimentaron una mediana de tiempo significativamente más larga hasta la progresión de la enfermedad, una tasa de respuesta general (ORR) más alta y una mediana de duración de la respuesta más larga en comparación con los pacientes aleatorizados a quimioterapia sola. Los pacientes aleatorizados a trastuzumab y quimioterapia también presentaron una mediana de supervivencia más prolongada (véase la Tabla 11). Estos efectos del tratamiento se observaron tanto en pacientes que recibieron trastuzumab más paclitaxel como en aquellos que recibieron trastuzumab más AC; sin embargo, la magnitud de los efectos fue mayor en el subgrupo de paclitaxel.

Tabla 11

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

	Resultados combinados		Subgrupo de paclitaxel		Subgrupo AC	
	Trastuzumab + toda la quimioterapia (n =235)	Toda la quimioterapia (n =234)	Trastuzumab + Paclitaxel (n =92)	Paclitaxel (n =96)	Trastuzumab + AC ^a (n =143)	AC (n =138)
Criterio de valoración principal						
Mediana TTP (meses) ^{b,c}	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
CI del 95 %	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
valor de p ^d	<0.0001		<0.0001		0.002	
Criterios de valoración secundarios						
Tasa de respuesta general ^b	45	29	38	15	50	38
CI del 95 %	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
Valor de p ^e	<0.001		<0.001		0.10	
Mediana Duración de la resp. (meses) ^{b,c}	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25 %, Cuartil 75 %	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
Supervivencia med (meses) ^c	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
CI del 95 %	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
Valor de p ^d	0.05		0.17		0.16	

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

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

^c Estimación de Kaplan-Meier.

^d Prueba del orden logarítmico.

^e Prueba χ^2 .

Los datos del estudio 5 sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento se limitaron en gran medida a pacientes con el nivel más alto de sobreexpresión de proteína HER2 (3⁺) (véase la Tabla 12).

Tabla 12

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

Resultado del análisis de HER2	Número de pacientes (N)	Riesgo relativo ^b para el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (CI del 95 %)	Riesgo relativo ^b para la mortalidad (CI del 95 %)
CTA 2+ o 3+	469	0.49 (0.40, 0.61)	0.80 (0.64, 1.00)
FISH (+) ^a	325	0.44 (0.34, 0.57)	0.70 (0.53, 0.91)
FISH (-) ^a	126	0.62 (0.42, 0.94)	1.06 (0.70, 1.63)
CTA 2+	120	0.76 (0.50, 1.15)	1.26 (0.82, 1.94)
FISH (+)	32	0.54 (0.21, 1.35)	1.31 (0.53, 3.27)
FISH (-)	83	0.77 (0.48, 1.25)	1.11 (0.68, 1.82)
CTA 3+	349	0.42 (0.33, 0.54)	0.70 (0.51, 0.90)
FISH (+)	293	0.42 (0.32, 0.55)	0.67 (0.51, 0.89)
FISH (-)	43	0.43 (0.20, 0.94)	0.88 (0.39, 1.98)

^a Se disponía de los resultados de las pruebas FISH de 451 de los 469 pacientes inscritos en el estudio.

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

Cáncer de mama metastásico tratado previamente (estudio 6)

Trastuzumab se estudió como agente único en un estudio clínico multicéntrico, abierto y de un solo grupo (estudio 6) en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 que había recidivado después de uno o dos esquemas previos de quimioterapia para la enfermedad metastásica. De los 222 pacientes inscritos, el 66 % había recibido quimioterapia adyuvante previa, el 68 % había recibido dos esquemas de quimioterapia previas para la enfermedad metastásica y el 25 % había recibido tratamiento mieloablativo previo con rescate hematopoyético. Los pacientes recibieron tratamiento con una dosis de carga de 4 mg/kg IV seguida de dosis semanales de trastuzumab en 2 mg/kg IV.

La ORR (respuesta completa + respuesta parcial), determinada por un comité de evaluación de la respuesta independiente, fue del 14 %, con una tasa de respuesta completa del 2 % y una tasa de respuesta parcial del 12 %. Solo se observaron respuestas completas en pacientes con enfermedad limitada a la piel y los ganglios linfáticos. La tasa de respuesta general en pacientes cuyos tumores se analizaron como CTA 3⁺ fue del 18 %, mientras que en los que se analizaron como CTA 2⁺, fue del 6 %.

14.3 Cáncer gástrico metastásico

La seguridad y la eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) se estudiaron en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico no tratado previamente (estudio 7). En este ensayo abierto y multicéntrico, se aleatorizó a 594 pacientes en una proporción 1:1 para recibir trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC⁺H) o quimioterapia sola (FC). La aleatorización se estratificó según la extensión de la enfermedad (metastásica frente a localmente avanzada), la localización primaria (gástrica frente a la unión gastroesofágica), la mensurabilidad del tumor (sí frente a no), el estado funcional ECOG (0,1 frente a 2) y la fluoropirimidina (capecitabina frente a 5-fluorouracilo). Todos los pacientes tenían amplificación del gen HER2 (FISH⁺) o sobreexpresión de HER2 (IHC 3⁺). Los pacientes también debían tener una función cardíaca adecuada (p. ej., FEVI >50 %).

En el grupo que contenía trastuzumab, trastuzumab se administró como infusión IV en una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En ambos grupos del estudio, el cisplatino se administró en una dosis de 80 mg/m² el día 1 cada 3 semanas durante 6 ciclos como infusión IV

de 2 horas. En ambos grupos del estudio, se administró capecitabina en una dosis de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg/m²) durante 14 días de cada ciclo de 21 días durante 6 ciclos. De forma alternativa, se administró 5-fluorouracilo mediante infusión intravenosa continua (CIV) en una dosis de 800 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5 cada tres semanas durante 6 ciclos.

La mediana de edad de la población del estudio fue de 60 años (rango: 21 a 83); el 76 % eran varones; el 53 % eran asiáticos, el 38 % caucásicos, el 5 % hispanos, el 5 % de otros grupos raciales/étnicos; el 91 % tenían un estado funcional de ECOG de 0 o 1; el 82 % tenían cáncer gástrico primario y el 18 % adenocarcinoma gastroesofágico primario. De estos pacientes, el 23 % se había sometido a una gastrectomía previa, el 7 % había recibido terapia neoadyuvante o adyuvante previa y el 2 % había recibido radioterapia previa.

El criterio de valoración principal del estudio 7 fue la supervivencia general (OS), analizada mediante la prueba del orden logarítmico no estratificada. El análisis final de la OS basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0.0193). Se realizó un análisis de OS actualizado un año después del análisis final. Los resultados de eficacia de los análisis tanto finales como actualizados se resumen en la Tabla 13 y la Figura 7.

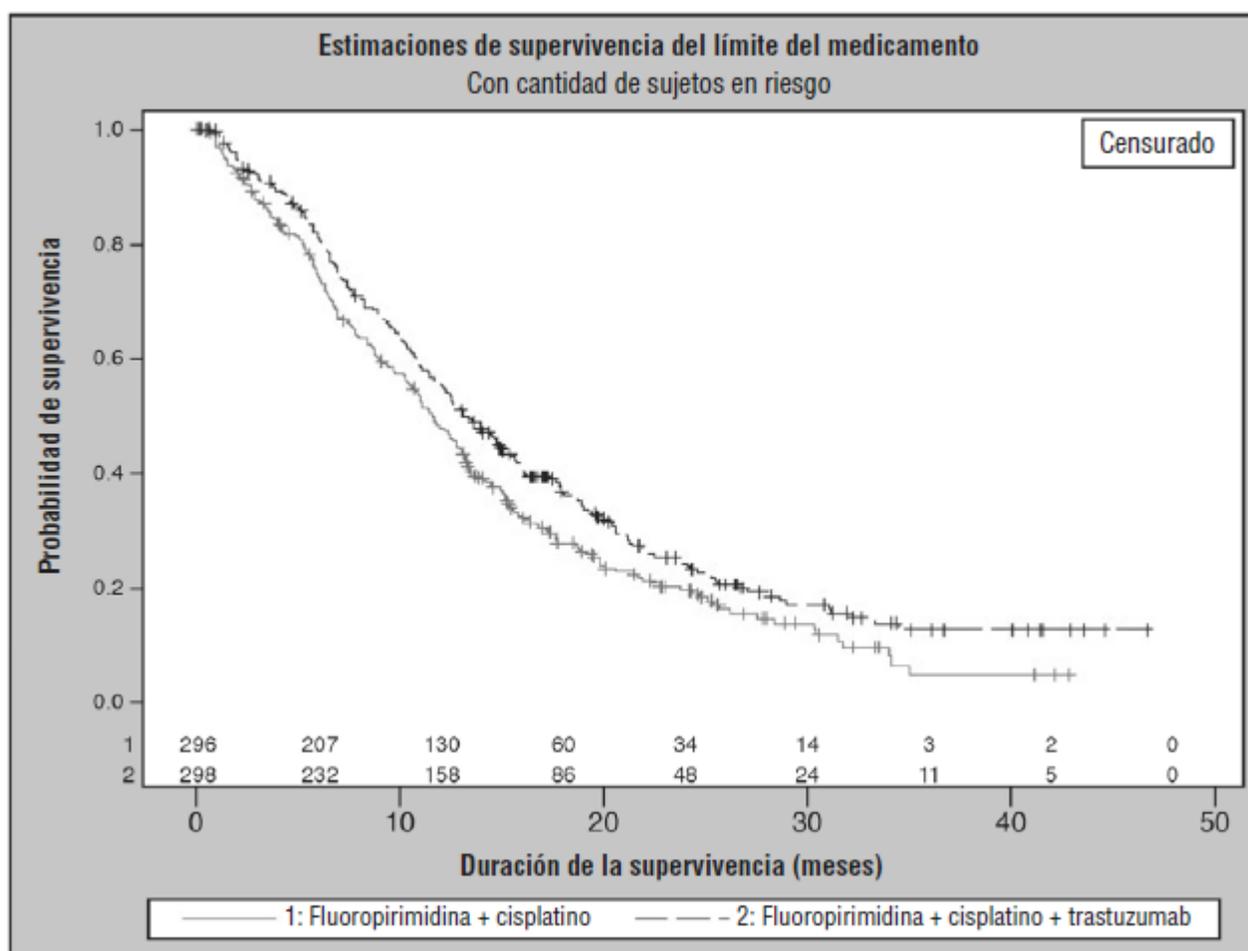
Tabla 13
Estudio 7: Supervivencia general en la población ITT

	Grupo FC N =296	Grupo FC + H N =298
Supervivencia general definitiva (segunda provisional)		
N.º de muertes (%)	184 (62.2 %)	167 (56.0 %)
Mediana	11.0	13.5
CI del 95 % (meses)	(9.4, 12.5)	(11.7, 15.7)
Cociente de riesgos instantáneos	0.73	
CI del 95 %	(0.60, 0.91)	
Valor de p*, bilateral	0.0038	
Supervivencia general actualizada		
N.º de muertes (%)	227 (76.7 %)	221 (74.2 %)
Mediana	11.7	13.1
CI del 95 % (meses)	(10.3, 13.0)	(11.9, 15.1)
Cociente de riesgos instantáneos	0.80	
CI del 95 %	(0.67, 0.97)	

* Comparado con el nivel de significación nominal de 0.0193.

Figura 7

Supervivencia general actualizada en pacientes con cáncer gástrico metastásico (estudio 7)



En la Tabla 14, se resume un análisis exploratorio de la OS en pacientes basado en la amplificación génica de HER2 (FISH) y las pruebas de sobreexpresión proteica (IHC).

Tabla 14

Análisis exploratorios por estado de HER2 usando los resultados de supervivencia general actualizados

	FC (N =296) ^a	FC + H (N =298) ^b
Subgrupo de FISH+ / IHC 0, 1+ (N =133)		
N.º de muertes/n (%)	57/71 (80 %)	56/62 (90 %)
Mediana de la duración de la OS (meses)	8.8	8.3
CI del 95 % (meses)	(6.4, 11.7)	(6.2, 10.7)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %)	1.33 (0.92, 1.92)	
Subgrupo de FISH+/IHC2+ (N =160)		
N.º de muertes/n (%)	65/80 (81 %)	64/80 (80 %)
Mediana de la duración de la OS (meses)	10.8	12.3
CI del 95 % (meses)	(6.8, 12.8)	(9.5, 15.7)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %)	0.78 (0.55, 1.10)	

	FC (N =296) ^a	FC + H (N =298) ^b
Subgrupo de FISH+ o FISH- / IHC3+ ^c (N = 294)		
N.º de muertes/n (%)	104/143 (73 %)	96/151 (64 %)
Mediana de la duración de la OS (meses)	13.2	18.0
CI del 95 % (meses)	(11.5, 15.2)	(15.5, 21.2)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %)	0.66 (0.50, 0.87)	

^a Se excluyó de los análisis exploratorios de subgrupos a dos pacientes del grupo de FC FISH⁺ pero estado de IHC desconocido.

^b Cinco pacientes del grupo que contenía trastuzumab que eran FISH⁺, pero estado de IHC desconocido, fueron excluidos de los análisis exploratorios de subgrupos.

^c Incluye 6 pacientes en el grupo de quimioterapia, 10 pacientes en el grupo de trastuzumab con FISH-, IHC3+ y 8 pacientes en el grupo de quimioterapia, 8 pacientes en el grupo de trastuzumab con estado de FISH desconocido, IHC 3+.

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANEJO

16.1 Suministro

Vial de dosis múltiples de 420 mg

TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) para inyección 420 mg/vial se suministra en un vial de dosis múltiples en forma de polvo liofilizado blanco estéril. Cada caja contiene un vial de dosis múltiples de TRAZIMERA y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyección (BWHI) con 1.1% de alcohol bencílico como conservante.

NDC 0069-0305-01.

Vial de dosis única de 150 mg

TRAZIMERA (trastuzumab-qyp) para inyección 150 mg/vial se suministra en un vial de dosis única en forma de polvo liofilizado blanco estéril. Cada caja contiene un vial de dosis única de TRAZIMERA.

NDC 0069-0308-01.

16.2 Almacenamiento

Almacene los viales de TRAZIMERA en el refrigerador entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en el envase original para protegerlos de la luz.

Si es necesario, los viales de TRAZIMERA sin abrir pueden retirarse del refrigerador y almacenarse a temperatura ambiente hasta 30 °C (86 °F) durante un único período de hasta 3 meses en el envase original para protegerlos de la luz. Una vez sacado del refrigerador, no lo devuelva al refrigerador y deséchelo después de 3 meses o antes de la fecha de caducidad que aparece en el vial, lo que ocurra primero. Escriba la fecha de caducidad revisada en el espacio proporcionado en el etiquetado de la caja.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Miocardopatía

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con proveedor de atención médica de inmediato en cualquiera de los siguientes casos: nuevo inicio o empeoramiento de la disnea, la tos, hinchazón de los tobillos/piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras en 24 horas, mareos o pérdida de la conciencia (*véase el Recuadro de advertencia*).

Toxicidad embriofetal

- Avise a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil que la exposición a TRAZIMERA durante el embarazo o durante los 7 meses anteriores a la concepción puede provocar daños al feto. Indique a las pacientes que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica si están embarazadas o si creen que están embarazadas (*véase Uso en poblaciones específicas [8.1]*).
- Indique a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de TRAZIMERA (*véase Uso en poblaciones específicas [8.3]*).

Es posible que se haya actualizado el etiquetado de este medicamento. Para obtener la información de prescripción más reciente, visite www.TRAZIMERA.com.

Fabricado por:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals

Cork, Ireland

Licencia de los EE. UU. n.º 2060



Distribuido por

Pfizer Labs

Division of Pfizer Inc

New York, NY 10017

LAB-0995-4.0



SUBMISSION ID: 2685462
DATE OF TRANSLATION: 22-Apr-2022
ELECTRONIC FILE NAME: PP-TAS-USA-0208 TRAZIMERA Patient Brochure (Digital) - Spanish Translation Update
ENGLISH FILE USED FOR TRANSLATION: PP-TAS-USA-0167_Trazimera_Digital_Patient_Brochure_FR13_JL
SOURCE LANGUAGE: English (United States)
TARGET LANGUAGE: Spanish (United States)
TRANSPERFECT JOB ID: US1044652

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015, ISO 17100:2015, and ISO 18587:2017. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate translations of the source material.

TRANSPERFECT TRANSLATIONS INTERNATIONAL, INC.
TRANSPERFECT GLOBAL HQ
1250 BROADWAY, 7TH FLOOR, NEW YORK, NY 10001

TCert v. 4.0


Madison Lipscombe (Apr 22, 2022 15:31 EDT)

Madison Lipscombe

E-signed 2022-04-22 03:31PM EDT

mlipscombe@transperfect.com

TransPerfect



Reason for signature: I approve the accuracy of this document content as written