

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

**Trazimera®**

Trastuzumab

Solución

**440 mg**

para infusión

M.B.B.

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Trazimera®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

El frasco ampula con polvo liofilizado  
contiene:

*Trastuzumab* 440 mg

Excipiente c.b.p

El frasco ampula con diluyente contiene:

Agua bacteriostática estéril para uso 20 mL

inyectable

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

#### Cáncer de mama

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trazimera® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2:

- A) Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.
- B) En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- C) En combinación con un inhibidor de aromatasa para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales.

#### Cáncer de mama temprano (CMT)

Trazimera® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama temprano HER2 positivo:

- Luego de cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia (si procede).

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

- Luego de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante a base de docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Trazimera® adyuvante, para cáncer de mama localmente avanzado (incluye cáncer de mama inflamatorio) o tumores de > 2 cm de diámetro.

### **Cáncer gástrico avanzado (CGA):**

Trazimera® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo por vía intravenosa y un agente de platino está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma avanzado HER2-positivo de estómago o unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento antineoplásico previo para su enfermedad metastásica.

## **5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA**

### Estudios Farmacocinéticos Comparativos realizados con Trazimera.

Se evaluó la comparabilidad farmacocinética de Trazimera® y Herceptin en el estudio B3271001 en 105 sujetos adultos sanos en un estudio de tres grupos, doble ciego, aleatorizado, en grupos paralelos (1:1:1), con dosis única que comparó Trazimera®, Herceptin de la Unión Europea (UE) y Herceptin de los EE. UU. administrados por vía intravenosa.

Los IC del 90% para los cocientes de prueba respecto a la referencia de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_t$  y  $ABC_{inf}$  se encontraban dentro de los límites de aceptación especificados previamente del 80% al 125% para las comparaciones de Trazimera® con Herceptin de los EE. UU. y de Trazimera® con Herceptin de la UE. Los cocientes de prueba respecto a la referencia (IC del 90% de los cocientes) de las medias geométricas ajustadas de  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $ABC_t$  y  $ABC_{inf}$  fueron del 97.41% (90.71%, 104.62%), del 99.94% (93.08%, 107.31%) y del 99.83% (93.06%, 107.09%), respectivamente, para la comparación de Trazimera® con Herceptin de los EE. UU.; y del 91.49% (85.32%, 98.09%), del 92.66% (86.44%, 99.34%) y del 92.15% (86.03%, 98.69%), respectivamente, para la comparación de Trazimera® con Herceptin de la UE.

En el Estudio B3271004 realizado en pacientes con cáncer de mama temprano tratado con Trazimera® o Herceptin de la UE, en combinación con Taxotere y carboplatino, el criterio primario de valoración del estudio fue el porcentaje de pacientes con la  $C_{m\acute{i}n}$  del Ciclo 5 (concentración de trastuzumab previa a la dosis del Ciclo 6) de >20 µg/mL. El análisis del criterio primario de valoración cumplió con el criterio de no inferioridad. El estudio demostró un porcentaje comparable de pacientes con  $C_{m\acute{i}n}$  (Ciclo 5) en estado de equilibrio de >20 µg/mL de Trazimera® y Herceptin de la UE.

### **Propiedades Farmacodinámicas**

#### Estudios Clínicos realizados con Trazimera.

El programa de desarrollo clínico biocomparable para Trazimera® incluyó un total de dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciegos, controlados por principio activo que se llevaron a cabo en pacientes adultos (n=933) con administración de trastuzumab por vía intravenosa, en combinación con quimioterapia.

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

El estudio B3271004 fue un ensayo que comparó Trazimera® con Herceptin de la UE administrado en combinación con Taxotere y carboplatino en pacientes con cáncer de mama

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

operable, positivo para HER-2, en el escenario neoadyuvante. Los criterios de valoración secundarios del estudio incluyeron la tasa de respuesta patológica completa (pCR, por sus siglas en inglés), definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en las mamas y los ganglios linfáticos, la seguridad y la inmunogenicidad. El porcentaje de pacientes que logró pCR, según la evaluación de un patólogo local calificado, fue comparable en los 2 grupos de tratamiento.

En ambos estudios, los resultados de seguridad e inmunogenicidad respaldan los perfiles de seguridad comparables para Trazimera® y Herceptin de la UE. No existe ninguna diferencia significativa clínicamente en la eficacia o la seguridad entre Trazimera® y el producto de referencia Herceptin de la UE, cuando se administra por vía intravenosa en sujetos con cáncer de mama positivo para HER-2.

## 6. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna o que requieren terapia con oxígeno complementario.

## 7. PRECAUCIONES GENERALES

El análisis de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis.

Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre la repetición de tratamiento de pacientes con exposición previa a Trazimera® en el escenario adyuvante.

### Insuficiencia cardiaca

#### Consideraciones generales

Los pacientes tratados con productos de trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) de Clase II a IV, según la Asociación de Cardiología de Nueva York [NYHA, por sus siglas en inglés,] o insuficiencia cardiaca asintomática de acuerdo con la información públicamente disponible. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben tratamiento con el producto trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente luego de la quimioterapia que contiene antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a severos y se han asociado con el fallecimiento (consulte la sección Reacciones secundarias y adversas). Además, se debe ejercer precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardiaco; p. ej., hipertensión, arteriopatía coronaria documentada, CHF, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de <55%, edad avanzada todo lo anterior de acuerdo con la información consultada públicamente disponible.

Todos los candidatos para el tratamiento con Trazimera®, pero especialmente aquellos con exposición previa a antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación de la función cardiaca inicial que incluya los antecedentes y un examen físico, un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma y/o una ventriculografía isotópica (MUGA, por sus siglas en inglés) o imagen de resonancia magnética. El monitoreo puede contribuir a identificar pacientes que desarrollen una insuficiencia cardiaca. De acuerdo con la información públicamente disponible las evaluaciones de la función cardiaca, como las realizadas en el periodo inicial, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento y hasta 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trazimera®.

Es posible que trastuzumab persista en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento con trastuzumab, en función de los análisis de la farmacocinética poblacional de todos los datos públicamente disponibles. Es posible que los pacientes que reciben antraciclinas después de la suspensión del tratamiento con trastuzumab tengan un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca con forme a lo encontrado en la información públicamente

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

disponible. Siempre que sea posible, los médicos deben evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, se debe monitorear cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en los pacientes sobre los cuales se tengan inquietudes cardiovasculares después de la evaluación inicial. En todos los pacientes, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas) de acuerdo con la información públicamente disponible. El monitoreo puede contribuir a identificar pacientes que desarrollen una insuficiencia cardíaca. Los pacientes que desarrollan una insuficiencia cardíaca asintomática pueden verse beneficiados si se realiza un monitoreo más frecuente (p. ej. cada 6 a 8 semanas). Conforme a la información públicamente disponible si los pacientes presentan una disminución continua en la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento si no se ha observado un beneficio clínico del tratamiento con Trazimera®.

La seguridad de la continuación o reanudación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca no se ha estudiado prospectivamente. Si el porcentaje de la FEVI disminuye  $\geq 10$  puntos desde el periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento se debe suspender y se debe repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o disminuye aún más, o si se desarrolla CHF sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para que se les realice una evaluación y un seguimiento.

Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera®, esta se debe tratar con medicamentos estándar para CHF. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada la mayoría de los pacientes que desarrollaron CHF o insuficiencia cardíaca asintomática en los estudios pivotaes mejoraron con el tratamiento estándar para CHF, que consta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) y un beta bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico de tratamiento con trastuzumab continuó con el tratamiento sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea en combinación, en el escenario de CMM.

Las pacientes con CMM que hayan recibido previamente antraciclinas también tienen un riesgo de una insuficiencia cardíaca cuando reciben el tratamiento con trastuzumab, sin embargo el riesgo es menor que con la administración simultánea de trastuzumab y antraciclinas de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### Cáncer de mama temprano (CMT)

En el caso de pacientes con CMT, las evaluaciones de la función cardíaca, como las realizadas en el periodo inicial, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento y hasta 24 meses desde la última administración de trastuzumab. En pacientes que recibieron quimioterapia que contiene antraciclinas, se recomienda un monitoreo adicional, el cual debe realizarse de manera anual hasta los 5 años desde la última administración de trastuzumab, o por más tiempo si se observa una disminución continua de la FEVI; todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, los pacientes con antecedentes de infarto de Miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes de CHF, o CHF existente (de Clase NYHA II a IV), FEVI  $< 55\%$ , otras cardiomiopatías, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca significativa clínicamente, hipertensión con poco control (hipertensión controlada por un

tratamiento médico estándar elegible) y derrame pericárdico con compromiso hemodinámico, se excluyeron de los estudio pivotaes con trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia de CMT y, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en dichos pacientes.

#### *Tratamiento adyuvante*

Los productos con trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea, en combinación, en el escenario del tratamiento adyuvante.

De acuerdo con la información públicamente disponible, en pacientes con CMT, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardiacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de quimioterapia que contenía antraciclina, en comparación con la administración de un esquema sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando se administró trastuzumab de manera simultánea con taxanos, que cuando se lo administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardiacos sintomáticos ocurrieron en el plazo de los primeros 18 meses. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, en uno de los 3 estudios pivotaes realizados en los que se disponía de un seguimiento mediano de 5.5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardiacos sintomáticos o de la FEVI, en pacientes a quienes se les administró trastuzumab de manera simultánea con un taxano, luego del tratamiento con antraciclinas, hasta en un 2.37%, en comparación con aproximadamente un 1% en los dos grupos de comparadores (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, los factores de riesgo de un evento cardiaco identificados en cuatro estudios de adyuvancia de gran tamaño incluyeron la edad avanzada (>50 años), FEVI baja (<55%) en el periodo inicial, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, una disminución en la FEVI de 10 a 15 puntos, y consumo previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de una quimioterapia adyuvante, el riesgo de insuficiencia cardiaca estuvo asociado con una dosis acumulativa más alta de antraciclinas administrada antes del inicio de trastuzumab y con un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m<sup>2</sup> lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Tratamiento neoadyuvante-adyuvante*

De acuerdo con la información públicamente disponible en pacientes con CMT elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se debe administrar Trazimera® de manera simultánea con antraciclinas solamente en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solamente con regímenes de dosis bajas de antraciclina; es decir, dosis acumulativas máximas de doxorubicina de 180 mg/m<sup>2</sup> o de epirubicina de 360 mg/m<sup>2</sup>.

Si los pacientes han recibido tratamiento de manera simultánea con un ciclo completo de dosis baja de antraciclinas y trastuzumab en el escenario neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de los factores individuales; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

La experiencia con la administración simultánea de regímenes de trastuzumab y dosis bajas de antraciclinas se encuentra actualmente limitada a dos ensayos (MO16432 y BO22227), de acuerdo con la información públicamente disponible.

En el estudio pivotal MO16432, se administró trastuzumab por vía intravenosa y de manera simultánea con quimioterapia neoadyuvante que contiene tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup>) con respecto a la información publicada disponible.

La incidencia de la insuficiencia cardiaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta un 1.7%) de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con la información públicamente disponible de un estudio pivotal, trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>); En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el grupo intravenoso con trastuzumab.

La experiencia clínica públicamente disponible se limita a pacientes con más de 65 años de edad.

#### Reacciones relacionadas con la infusión (IRRs, por sus siglas en inglés) e hipersensibilidad

En la información públicamente disponible se han informado IRRs serias a la infusión de trastuzumab, incluidas disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (consultar la sección Reacciones secundarias y adversas). Se puede utilizar la medicación previa para reducir el riesgo de presentación de estos eventos. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, la mayoría de estos eventos ocurren durante la primera infusión o en el plazo de 2.5 horas desde el inicio de la primera infusión. En caso de que se presente una reacción a la infusión, se debe interrumpir la misma o hacer más lento el ritmo de infusión y se debe monitorear al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados (consulte la sección Dosis y vía de administración). Estos síntomas se pueden tratar con un analgésico/antipirético, tal como meperidina o paracetamol, o con un antihistamínico, tal como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron una resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones serias se han tratado satisfactoriamente con terapia de apoyo, tal como oxígeno, beta agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones están asociadas con una evolución clínica que culmina en un resultado mortal. Los pacientes que presentan disnea durante el reposo, debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades, pueden tener un mayor riesgo de una reacción mortal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera® (consulte la sección Contraindicaciones); lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

En la información públicamente disponible consultada se encontró que también se ha informado una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico y de reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Se han producido muertes en el plazo de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy pocas ocasiones, los pacientes han presentado la aparición de síntomas a causa de la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Se les debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicha aparición tardía y se les debe indicar que se contacten con su médico si se presentan dichos síntomas.

#### Eventos pulmonares

En la información públicamente disponible se han informado eventos pulmonares severos con la administración de trastuzumab en el escenario poscomercialización (consulte la sección Reacciones secundarias y adversas). Estos eventos ocasionalmente han sido mortales. Además, se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame plural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia, previa o concomitante con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe que están relacionados con esta, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden producirse como parte de una reacción relacionada con la infusión o con la aparición tardía. Los pacientes que presentan disnea en reposo debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades, pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera® (consulte la sección Contraindicaciones). Se debe tener precaución ante la neumonitis, especialmente en pacientes tratados simultáneamente con taxanos; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

## Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas

Trastuzumab puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir o usar máquinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe avisar a los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión (consulte la sección Precauciones generales) que no deben manejar ni utilizar máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

## **8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### *Mujeres en edad fértil*

A las mujeres en edad fértil se les debe advertir que deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Trazimera® y durante 7 meses después de haber finalizado el tratamiento.

### *Embarazo*

De acuerdo con los estudios públicamente disponibles de reproducción en monos *Cynomolgus*, en dosis de hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab, y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20 a 50 de la gestación) y tardía (días 120 a 150 de la gestación); de acuerdo con la información públicamente disponible. Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar el consumo de trastuzumab durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

En el escenario post-comercialización, se han informado casos de crecimiento y/o deterioro de la función renal fetal, en relación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar mortal del feto, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. A las mujeres que queden embarazadas, se les debe advertir sobre la posibilidad de daño al feto. Si una mujer embarazada recibe tratamiento con Trazimera®, o si la paciente queda embarazada mientras recibe Trazimera® o en el plazo de 7 meses después de la última dosis de Trazimera®, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice un monitoreo continuo; de acuerdo con la información públicamente disponible.

### *Lactancia*

De acuerdo con un estudio públicamente disponible realizado en monos *Cynomolgus* lactantes con dosis hasta 25 veces mayores que la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que este se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de los monos lactantes no estuvo relacionada con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo, desde el nacimiento hasta el primer mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y la posibilidad de producir daños al lactante es desconocida, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Trazimera® y durante 7 meses después de la última dosis.

### *Fertilidad*

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

## **9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo a la información públicamente disponible, dentro de las reacciones adversas más serias y/o comunes informadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha, son: insuficiencia cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se han informado en relación con la administración intravenosa de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en el escenario post-comercialización, esto de acuerdo con la información públicamente disponible.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes con respecto a la información públicamente disponible.

**Tabla 1: Reacciones Adversas Informadas con la Monoterapia Intravenosa de Trastuzumab o en Combinación con Quimioterapia en Ensayos Clínicos Fundamentales pivotaes (N = 8386) y Post-comercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	Muy Frecuentes	Infección
		Nasofaringitis
	Frecuentes	Sepsis neutropénica
		Cistitis
		Herpes Zoster
		Gripe
		Sinusitis
		Infección de la piel
		Rinitis
		Infección de las vías respiratorias superiores
		Infección del tracto urinario
		Erisipela
		Celulitis
	Faringitis	
Poco Frecuentes	Sepsis	
<i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)</i>	Frecuencia no conocida	Progresión de la neoplasia maligna
		Progresión de la neoplasia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy Frecuentes	Neutropenia febril
		Anemia
		Neutropenia
		Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia
	Trombocitopenia	
	Frecuencia no conocida	Hipoprotrombinemia
Trombocitopenia inmune		
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	*Reacción Anafiláctica
		*Choque anafiláctico

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</i>	Muy Frecuentes	Disminución de peso/Pérdida de peso
		Anorexia
	Frecuencia no conocida	Síndrome de lisis tumoral
		Hipercalemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	Muy Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad
		Depresión
		Pensamiento anormal
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Muy Frecuentes	<sup>1</sup> Temblor
		Mareos
		Dolor de cabeza
		Parestesia
	Frecuentes	Disgeusia
		Neuropatía periférica
		Hipertonía
		Somnolencia
	Raras	Ataxia
	Frecuencia no conocida	Paresia
	Edema Cerebral	
<i>Trastornos Oculares</i>	Muy Frecuentes	Conjuntivitis
	Frecuentes	Aumento del lagrimeo
		Sequedad ocular
		Papiledema
Frecuencia no conocida	Hemorragia retiniana	
<i>Trastornos del Oído y del Laberinto</i>	Poco frecuentes	Sordera
<i>Trastornos Cardiacos</i>	Muy frecuentes	<sup>1</sup> Disminución de la presión arterial
		<sup>1</sup> Aumento de la presión arterial
		<sup>1</sup> Latidos cardiacos irregulares
		<sup>1</sup> Palpitaciones
		<sup>1</sup> Aleteo cardiaco
		Disminución de la fracción de eyección*
	Frecuentes	<sup>+</sup> Insuficiencia cardiaca (congestiva)
		<sup>+</sup> <sup>1</sup> Taquicardia supraventricular
		Cardiomiopatía
	Poco frecuentes	Derrame pericárdico
	Frecuencia no conocida	Choque cardiogénico
		Pericarditis
Bradicardia		
Ritmo de galope presente		
<i>Trastornos Vasculares</i>	Muy frecuentes	Bochornos
	Frecuentes	<sup>+</sup> <sup>1</sup> Hipotensión
		Vasodilatación
		<sup>+</sup> <sup>1</sup> Sibilancias
		<sup>+</sup> Disnea

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa	
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Tos	
		Epistaxis	
		Rinorrea	
	Frecuentes	*Neumonía	
		Asma	
		Trastorno pulmonar	
	Raras	*Derrame Pleural	
		Neumonitis	
	<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</i>	Frecuencia no conocida	*Fibrosis pulmonar
			*Dificultad respiratoria
			*Insuficiencia respiratoria
			*Infiltración pulmonar
			*Edema pulmonar agudo
			*Síndrome de dificultad respiratoria aguda
			*Broncoespasmo
*Hipoxia			
*Disminución de la saturación de oxígeno			
Edema de laringe			
Ortopnea			
Edema pulmonar			
Enfermedad pulmonar intersticial			
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Diarrea	
		Vómitos	
		Náuseas	
		<sup>1</sup> Hinchazón labial	
		Dolor abdominal	
		Dispepsia	
		Estreñimiento	
	Estomatitis		
	Frecuentes	Hemorroides	
		Sequedad bucal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Lesión hepatocelular	
		Hepatitis	
		Dolor a la palpación del hígado	
	Raras	Ictericia	
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática	
<i>Trastornos de la piel y del tejido</i>	Muy Frecuentes	Eritema	
		Erupción	
		<sup>1</sup> Hinchazón facial	
		Alopecia	
		Trastorno de las uñas	
		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	
		Acné	
		Sequedad cutánea	
	Equimosis		

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>subcutáneo</i>	Frecuentes	Hiperhidrosis
		Erupción maculopapular
		Prurito
		Onicoclasia
	Poco frecuente	Dermatitis
	Frecuencia no conocida	Urticaria
		Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Muy frecuentes	Artralgia
		<sup>1</sup> Tensión muscular
		Mialgia
	Frecuentes	Artritis
		Dolor de espalda
		Dolor óseo
		Espasmos musculares
		Dolor de cuello
		Dolor en las extremidades
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Trastorno renal
	Frecuencia no conocida	Glomerulonefritis membranosa
		Glomerulonefropatía
		Insuficiencia renal
<i>Embarazo, puerperio y afecciones perinatales</i>	Frecuencia no conocida	Oligohidramnios
		Hipoplasia renal
		Hipoplasia pulmonar
<i>Trastorno del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Inflamación mamaria/mastitis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Muy frecuentes	Astenia
		Dolor torácico
		Escalofríos
		Fatiga
		Síntomas similares a la gripe
		Reacción relacionada con la infusión
		Dolor
		Fiebre
		Inflamación de las mucosas
	Edema periférico	
	Frecuentes	Malestar general
Edema		
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales</i>	Frecuentes	Contusión

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

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

## Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

### Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA, II - IV) es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha relacionado con un resultado mortal (consulte la sección Precauciones generales). Se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular, en pacientes tratados con trastuzumab (consulte la sección Precauciones generales); todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de insuficiencia cardíaca grado 3/4 (específicamente Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes a quienes se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a quienes se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (de 0.3% a 0.4%). La tasa fue más alta en pacientes a quienes se les administró trastuzumab de forma simultánea con un taxano (2.0%). En el escenario neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y un esquema de dosis bajas de antraciclina es limitada (consulte la sección Precauciones generales) de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con la información públicamente disponible, cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó falla cardíaca Clase NYHA III-IV en el 0.6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de CHF severa (Clase NYHA III y IV) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue de 0.8%, y la tasa de insuficiencia ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4.6%.

De acuerdo con la información públicamente disponible, la reversibilidad de CHF severa (definida como una secuencia de al menos dos valores de FEVI consecutivos  $\geq 50\%$  después del evento) fue evidente para el 71.4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró la reversibilidad de la insuficiencia ventricular izquierda leve sintomática y asintomática para el 79.5% de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con insuficiencia cardíaca ocurrieron después de la finalización del tratamiento con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en escenario metastásico de trastuzumab intravenoso públicamente disponibles, la incidencia de insuficiencia cardíaca varió entre el 9% y el 12%, cuando este se combinó con paclitaxel, en comparación con el 1% al 4% para paclitaxel solo. Para el caso de la monoterapia, la tasa fue del 6% al 9%. La tasa más alta de insuficiencia cardíaca se observó en pacientes que recibían trastuzumab de manera simultánea con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente más alta que para antraciclina/ciclofosfamida solas (de 7% a 10%), de acuerdo con la información públicamente disponible. En un estudio posterior, con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de CHF sintomática fue del 2.2% en pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en pacientes que recibían docetaxel solo. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron insuficiencia cardíaca en estos ensayos presentaron una mejoría después de recibir tratamiento estándar para la CHF.

### *Reacciones a la infusión, reacciones similares a las alérgicas e hipersensibilidad*

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán algún tipo de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de leves a moderadas en intensidad (sistema de graduación NCI-CTC por sus siglas en inglés) y tienden a presentarse de forma más precoz en el tratamiento, es decir, durante las infusiones una, dos y tres, y a disminuir en frecuencia en las infusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (consulte la sección Precauciones generales). La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios, según la indicación, la metodología de recolección de datos y si se administraba trastuzumab de

manera simultánea con quimioterapia o como monoterapia; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas severas que requieran una intervención adicional inmediata, generalmente durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (consulte la sección Precauciones generales) y se han asociado con un resultado mortal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

#### *Hematotoxicidad*

De acuerdo con la información públicamente disponible, fueron muy comunes la neutropenia febril, la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia. Se desconoce la frecuencia de presentación de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse levemente aumentado cuando se administra trastuzumab con docetaxel, luego de una terapia con antraciclina.

#### *Eventos pulmonares*

Las reacciones adversas pulmonares severas ocurren en relación con la administración de trastuzumab y se han asociado con un resultado mortal. Estas incluyen, entre otras: infiltraciones pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (consulte la sección Precauciones generales), de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Inmunogenicidad*

En el estudio de CMT en el escenario neoadyuvante-adyuvante (BO22227), a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10.1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes antitrastuzumab en muestras posteriores al valor de referencia en 2 de 30 pacientes en el grupo que recibieron trastuzumab intravenoso, de acuerdo con la información públicamente disponible.

Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la Respuesta patológica completa [pCR] y la supervivencia libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinadas mediante la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (ARRs, por sus siglas en inglés) de trastuzumab intravenoso.

No se cuenta con datos de inmunogenicidad para trastuzumab en el cáncer gástrico.

#### Estudios Clínicos Comparativos realizados con Trazimera.

Los resultados del programa de ensayo clínico de Trazimera® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Trazimera® y Herceptin de la U.E. así como Herceptin de EE.UU.

## **10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se han realizado estudios formales sobre interacciones medicamentosas. No se han observado interacciones significativas clínicamente entre trastuzumab y los medicamentos administrados simultáneamente en ensayos clínicos públicamente disponibles.

#### *Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos*

Los datos farmacocinéticos de los estudios públicamente disponibles BO15935 y M77004 en mujeres con CMM positivo para HER2 indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos importantes 6- $\alpha$  hidroxil- paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se vio alterada ante la presencia de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 8 mg/kg o 4 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o de 2 mg/kg semanal, por vía intravenosa, respectivamente).

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

de este metabolito no fue clara; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con los datos del estudio JP16003 públicamente disponible, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 4 mg/kg y de 2 mg/kg I.V. semanal) y de docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> I.V.) en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. De acuerdo con el estudio JP19959 públicamente disponible fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses de sexo masculino y femenino con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino, administrados con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio indicaron que la exposición de los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por la administración simultánea de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina sola mostró concentraciones más altas y una vida media más larga al combinarse con trastuzumab. Los datos también indicaron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por la administración simultánea de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab; todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer positivo para HER2 inoperable, metastásico o localmente avanzado, indicaron que trastuzumab no tuvo efectos sobre la farmacocinética de carboplatino, de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Efecto de agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab*

Mediante la comparación de concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (carga de 4 mg/kg /2 mg/kg I.V, semanal) y de concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 (estudio JP16003), no se halló evidencia de un efecto farmacocinético de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab, lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponibles.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios de Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g), en el que se trató a los pacientes de manera concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), a mujeres con CMM positivo para HER2, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab, individuales y media, variaron dentro de los estudios, y entre estos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de farmacocinética de trastuzumab del estudio M77004, en el que se trató a mujeres con CMM positivo para HER2 de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina con los datos de farmacocinética de trastuzumab en los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no indicó ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab; de acuerdo con la información públicamente disponibles.

De acuerdo con los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 públicamente disponibles indicaron que carboplatino no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante no pareció influir sobre la farmacocinética de trastuzumab de acuerdo con la información públicamente disponible.

## **11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

No se han informado hasta el momento alteraciones distintas en Trazimera® a las reportadas por Herceptin.

## **12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

No hubo evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en los estudios de hasta 6 meses, ni de toxicidad reproductiva en los estudios de teratología, fertilidad femenina o de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria con trastuzumab, de acuerdo con la información públicamente disponible.

Trastuzumab no es genotóxico. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer la posibilidad carcinogénica de trastuzumab, ni para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

### **13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

El análisis de HER2 es obligatorio antes del inicio de la terapia (consulte la sección Precauciones Generales). El inicio del tratamiento con Trazimera® debe realizarlo solamente un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (consulte la sección Precauciones generales) y debe administrarlo solamente un profesional de la salud.

La formulación intravenosa de Trazimera® no está prevista para la administración subcutánea y debe administrarse mediante una infusión intravenosa solamente.

A fin de evitar errores médicos, es importante verificar las etiquetas de los frasco ampula, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Trazimera® (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina

Posología

#### *Cáncer de mama metastásico*

##### *Esquema cada tres semanas*

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

##### *Esquema semanal*

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

##### *Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel*

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

##### *Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa*

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

#### *Cáncer de mama temprano*

##### *Esquema cada tres semanas y semanal*

Como esquema cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

Como esquema semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

### Cáncer gástrico avanzado

Esquema cada tres semanas.

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

### Cáncer de mama y cáncer gástrico

#### *Duración del tratamiento*

Los pacientes con CMM o CGA deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMT deben recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMT por más de un año.

#### *Reducción de la dosis*

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte información para prescribir del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retraso de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye  $\geq 10$  puntos con respecto al periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento se debe suspender y se debe repetir la evaluación de FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben canalizarse a un cardiólogo para que se les realice una evaluación y seguimiento.

#### *Dosis omitidas*

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (esquema semanal: 2 mg/kg; esquema cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los esquemas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (esquema semanal: 4 mg/kg; esquema cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (esquema semanal: 2 mg/kg; esquema cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los esquemas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

#### *Poblaciones especiales*

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética exclusiva en adultos mayores ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal. En un análisis de la farmacocinética poblacional, se demostró que la edad ni la insuficiencia renal afectaron la disposición de trastuzumab.

#### *Población Pediátrica*

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

### Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No la administre como pulso o bolo por vía intravenosa. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (consulte las secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyan los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

### **Instrucciones de reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración.**

#### **Presentación de 440 mg + agua bacteriostática estéril para uso inyectable (BWFI, por sus siglas en inglés):**

Se debe usar una técnica aséptica apropiada. Cada frasco ampola de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (suministrado). Esto produce una solución multidosis que contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con 20 mL de agua estéril para uso inyectable (SWFI, por sus siglas en inglés) sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

Trazimera® debe manipularse cuidadosamente durante la reconstitución. Causar una excesiva formación de espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede provocar problemas con la cantidad de Trazimera® que se puede extraer del frasco ampola.

La solución reconstituida no debe congelarse.

#### **Instrucciones para la reconstitución**

- 1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 mL de diluyente en el frasco ampola que contiene el liofilizado de Trazimera®.
- 2) Mueva el frasco ampola en círculos con suavidad para ayudar a la reconstitución. **¡NO AGITAR!**

La formación de una ligera espuma en la reconstitución no es inusual. Permita que el frasco ampola permanezca en reposo por aproximadamente 5 minutos. El trastuzumab reconstituido da como resultado una solución clara a ligeramente opalescente e incolora a marrón amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Conserve Trazimera® reconstituida a 2 – 8°C.

- Si Trazimera® se reconstituye con BWFI, deseche Trazimera® sin usar después de 28 días.
- Si Trazimera® se reconstituye con SWFI sin conservador, la solución reconstituida es fisicoquímicamente estable durante 48 horas a 2 – 8°C. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Cualquier solución reconstituida restante debe desecharse.

#### **Determinar el volumen de la solución requerida:**

- En base a una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

semanal subsecuente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- En base a una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis subsecuente cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

Se debe extraer la cantidad apropiada de solución del frasco ampola y agregarla a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución de cloruro sodio al 0.9%. No lo use con soluciones que contengan dextrosa o glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

No se han observado incompatibilidades entre trastuzumab y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etilenvinilo o botellas de vidrio para infusión I.V.

Las soluciones para infusión intravenosa son fisicoquímicamente estables en bolsas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o etileno acetato de vinilo o frascos de vidrio I.V. que contienen cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) solución inyectable durante 24 horas a temperaturas que no excedan los 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida (si se usa SWFI) y la solución de infusión se debe usar inmediatamente. El producto no está destinado a almacenarse después de la dilución, a menos que esto haya ocurrido bajo condiciones asépticas controladas y validadas en cada institución hospitalaria. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

Todo medicamento o material de desecho no utilizado se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

#### **14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

No se dispone de experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. No se han administrado dosis únicas de trastuzumab mayores de 10 mg/kg en los ensayos clínicos; se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 3 semanas luego de una dosis de carga de 8 mg/kg en un ensayo clínico con pacientes con cáncer gástrico metastásico. Las dosis hasta este nivel se han tolerado bien, todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### **15. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con un frasco ampola con 440 mg de polvo liofilizado y un frasco ampola con 20 mL de diluyente e instructivo anexo.

#### **16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO**

Mantener a temperatura de 2 a 8°C.

Consérvese la caja bien cerrada.

NO AGITAR. NO SE CONGELE.

Hecha la mezcla se conserva 28 días entre 2°C y 8°C

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

(reconstituida con BWFI). Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse.

## 17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Información para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

Medicamento de alto riesgo.

Este medicamento solo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica permanente.

No se deje al alcance de los niños.

Consérvese la caja bien cerrada.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado.

Léase instructivo anexo.

Notifique las sospechas de reacción adversa a las siguientes direcciones de correo electrónico: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

## 18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

## 19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 225M2019 SSA Fracción IV.

**Código de LLD:** 203300415D0051

**Fecha del Código de LLD:** 07-Jun-2021

<b>Para Control Interno de Pfizer México</b>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	11-Feb-2020
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	21-Feb-20
<b>Médico que revisó :</b>	Mauricio Becker
<b>Fecha de revisión:</b>	20/02/2020
<b>Referencia:</b>	CDSv2.0 (21-Sep-18), 3.0 (25-Feb-18), 4.0 (4-Sep-19)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambios en las secciones: 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas,

## INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

**Trazimera®**

Trastuzumab

Solución

**440 mg**

para infusión

M.B.B.

### 1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Trazimera®

### 2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab

### 3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

---

#### Solución

El frasco ampula con polvo liofilizado  
contiene:

*Trastuzumab* 440 mg

Excipiente c.b.p

El frasco ampula con diluyente contiene:

Agua bacteriostática estéril para uso 20 mL

inyectable

---

### 4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

#### Cáncer de mama

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trazimera® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de la proteína HER2:

- D) Como monoterapia para el tratamiento de las pacientes que han recibido uno o más regímenes quimioterapéuticos para la enfermedad metastásica.
- E) En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de las pacientes que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad metastásica.
- F) En combinación con un inhibidor de aromatasas para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales.

#### Cáncer de mama temprano (CMT)

Trazimera® está indicado para el tratamiento del cáncer de mama temprano HER2 positivo:

- Luego de cirugía, la quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y/o la radioterapia (si procede).

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

- Luego de quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante a base de docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de Trazimera® adyuvante, para cáncer de mama localmente avanzado (incluye cáncer de mama inflamatorio) o tumores de > 2 cm de diámetro.

### **Cáncer gástrico avanzado (CGA):**

Trazimera® en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo por vía intravenosa y un agente de platino está indicado para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma avanzado HER2-positivo de estómago o unión gastroesofágica, que no han recibido tratamiento antineoplásico previo para su enfermedad metastásica.

## **5. CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a alguno de los excipientes.
- Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasia maligna o que requieren terapia con oxígeno complementario.

## **6. PRECAUCIONES GENERALES**

El análisis de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis.

Actualmente, no se dispone de datos de ensayos clínicos sobre la repetición de tratamiento de pacientes con exposición previa a Trazimera® en el escenario adyuvante.

### Insuficiencia cardiaca

#### Consideraciones generales

Los pacientes tratados con productos de trastuzumab tienen un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, por sus siglas en inglés) de Clase II a IV, según la Asociación de Cardiología de Nueva York [NYHA, por sus siglas en inglés,] o insuficiencia cardiaca asintomática de acuerdo con la información públicamente disponible. Estos eventos se han observado en pacientes que reciben tratamiento con el producto trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente luego de la quimioterapia que contiene antraciclinas (doxorrubicina o epirubicina). Estos pueden ser de moderados a severos y se han asociado con el fallecimiento (consulte la sección Reacciones secundarias y adversas). Además, se debe ejercer precaución en el tratamiento de pacientes con mayor riesgo cardiaco; p. ej., hipertensión, arteriopatía coronaria documentada, CHF, fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) de <55%, edad avanzada todo lo anterior de acuerdo con la información consultada públicamente disponible.

Todos los candidatos para el tratamiento con Trazimera®, pero especialmente aquellos con exposición previa a antraciclinas y ciclofosfamida (AC), deben someterse a una evaluación de la función cardiaca inicial que incluya los antecedentes y un examen físico, un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma y/o una ventriculografía isotópica (MUGA, por sus siglas en inglés) o imagen de resonancia magnética. El monitoreo puede contribuir a identificar pacientes que desarrollen una insuficiencia cardiaca. De acuerdo con la información públicamente disponible las evaluaciones de la función cardiaca, como las realizadas en el periodo inicial, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento y hasta 24 meses desde la última administración de trastuzumab. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trazimera®.

Es posible que trastuzumab persista en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento con trastuzumab, en función de los análisis de la farmacocinética poblacional de todos los datos públicamente disponibles. Es posible que los pacientes que

Pfizer

reciben antraciclinas después de la suspensión del tratamiento con trastuzumab tengan un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca con forme a lo encontrado en la información públicamente disponible. Siempre que sea posible, los médicos deben evitar el tratamiento basado en antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, se debe monitorear cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en los pacientes sobre los cuales se tengan inquietudes cardiovasculares después de la evaluación inicial. En todos los pacientes, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas) de acuerdo con la información públicamente disponible. El monitoreo puede contribuir a identificar pacientes que desarrollen una insuficiencia cardíaca. Los pacientes que desarrollan una insuficiencia cardíaca asintomática pueden verse beneficiados si se realiza un monitoreo más frecuente (p. ej. cada 6 a 8 semanas). Conforme a la información públicamente disponible si los pacientes presentan una disminución continua en la función ventricular izquierda, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar interrumpir el tratamiento si no se ha observado un beneficio clínico del tratamiento con Trazimera®.

La seguridad de la continuación o reanudación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca no se ha estudiado prospectivamente. Si el porcentaje de la FEVI disminuye  $\geq 10$  puntos desde el periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento se debe suspender y se debe repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o disminuye aún más, o si se desarrolla CHF sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción de Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para que se les realice una evaluación y un seguimiento.

Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera®, esta se debe tratar con medicamentos estándar para CHF. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada la mayoría de los pacientes que desarrollaron CHF o insuficiencia cardíaca asintomática en los estudios pivotaes mejoraron con el tratamiento estándar para CHF, que consta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA) y un beta bloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de un beneficio clínico de tratamiento con trastuzumab continuó con el tratamiento sin eventos cardíacos clínicos adicionales.

#### Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea en combinación, en el escenario de CMM.

Las pacientes con CMM que hayan recibido previamente antraciclinas también tienen un riesgo de una insuficiencia cardíaca cuando reciben el tratamiento con trastuzumab, sin embargo el riesgo es menor que con la administración simultánea de trastuzumab y antraciclinas de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### Cáncer de mama temprano (CMT)

En el caso de pacientes con CMT, las evaluaciones de la función cardíaca, como las realizadas en el periodo inicial, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento y hasta 24 meses desde la última administración de trastuzumab. En pacientes que recibieron quimioterapia que contiene antraciclinas, se recomienda un monitoreo adicional, el cual debe realizarse de manera anual hasta los 5 años desde la última administración de trastuzumab, o por más tiempo si se observa una disminución continua de la FEVI; todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, los pacientes con antecedentes de infarto de Miocardio (IM), angina de pecho que requiere tratamiento médico, antecedentes de CHF, o CHF existente (de Clase NYHA II a IV), FEVI <55%, otras

cardiomiopatías, arritmia cardíaca que requiere tratamiento médico, enfermedad valvular cardíaca significativa clínicamente, hipertensión con poco control (hipertensión controlada por un tratamiento médico estándar elegible) y derrame pericárdico con compromiso hemodinámico, se excluyeron de los estudio pivotaes con trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia de CMT y, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en dichos pacientes.

#### *Tratamiento adyuvante*

Los productos con trastuzumab y las antraciclinas no se deben administrar de manera simultánea, en combinación, en el escenario del tratamiento adyuvante.

De acuerdo con la información públicamente disponible, en pacientes con CMT, se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de quimioterapia que contenía antraciclina, en comparación con la administración de un esquema sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino y fue más marcado cuando se administró trastuzumab de manera simultánea con taxanos, que cuando se lo administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos ocurrieron en el plazo de los primeros 18 meses. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, en uno de los 3 estudios pivotaes realizados en los que se disponía de un seguimiento mediano de 5.5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o de la FEVI, en pacientes a quienes se les administró trastuzumab de manera simultánea con un taxano, luego del tratamiento con antraciclinas, hasta en un 2.37%, en comparación con aproximadamente un 1% en los dos grupos de comparadores (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, los factores de riesgo de un evento cardíaco identificados en cuatro estudios de adyuvancia de gran tamaño incluyeron la edad avanzada (>50 años), FEVI baja (<55%) en el periodo inicial, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, una disminución en la FEVI de 10 a 15 puntos, y consumo previo o simultáneo de medicamentos antihipertensivos. En pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de una quimioterapia adyuvante, el riesgo de insuficiencia cardíaca estuvo asociado con una dosis acumulativa más alta de antraciclinas administrada antes del inicio de trastuzumab y con un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m<sup>2</sup> lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Tratamiento neoadyuvante-adyuvante*

De acuerdo con la información públicamente disponible en pacientes con CMT elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se debe administrar Trazimera® de manera simultánea con antraciclinas solamente en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solamente con regímenes de dosis bajas de antraciclina; es decir, dosis acumulativas máximas de doxorubicina de 180 mg/m<sup>2</sup> o de epirubicina de 360 mg/m<sup>2</sup>.

Si los pacientes han recibido tratamiento de manera simultánea con un ciclo completo de dosis baja de antraciclinas y trastuzumab en el escenario neoadyuvante, no se debe administrar quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de los factores individuales; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

La experiencia con la administración simultánea de regímenes de trastuzumab y dosis bajas de antraciclinas se encuentra actualmente limitada a dos ensayos (MO16432 y BO22227), de acuerdo con la información públicamente disponible.

En el estudio pivotal MO16432, se administró trastuzumab por vía intravenosa y de manera simultánea con quimioterapia neoadyuvante que contiene tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m<sup>2</sup>) con respecto a la información publicada disponible.

La incidencia de la insuficiencia cardíaca sintomática fue baja en los grupos de trastuzumab (hasta un 1.7%) de acuerdo con la información públicamente disponible.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

De acuerdo con la información públicamente disponible de un estudio pivotal, trastuzumab se administró simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulada de 300 mg/m<sup>2</sup>); En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el grupo intravenoso con trastuzumab.

La experiencia clínica públicamente disponible se limita a pacientes con más de 65 años de edad.

#### Reacciones relacionadas con la infusión (IRRs, por sus siglas en inglés) e hipersensibilidad

En la información públicamente disponible se han informado IRRs serias a la infusión de trastuzumab, incluidas disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (consultar la sección Reacciones secundarias y adversas). Se puede utilizar la medicación previa para reducir el riesgo de presentación de estos eventos. De acuerdo con la información públicamente disponible consultada, la mayoría de estos eventos ocurren durante la primera infusión o en el plazo de 2.5 horas desde el inicio de la primera infusión. En caso de que se presente una reacción a la infusión, se debe interrumpir la misma o hacer más lento el ritmo de infusión y se debe monitorear al paciente hasta la resolución de todos los síntomas observados (consulte la sección Dosis y vía de administración). Estos síntomas se pueden tratar con un analgésico/antipirético, tal como meperidina o paracetamol, o con un antihistamínico, tal como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron una resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Las reacciones serias se han tratado satisfactoriamente con terapia de apoyo, tal como oxígeno, beta agonistas y corticosteroides. En casos raros, estas reacciones están asociadas con una evolución clínica que culmina en un resultado mortal. Los pacientes que presentan disnea durante el reposo, debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades, pueden tener un mayor riesgo de una reacción mortal a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera® (consulte la sección Contraindicaciones); lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

En la información públicamente disponible consultada se encontró que también se ha informado una mejoría inicial seguida de un deterioro clínico y de reacciones tardías con deterioro clínico rápido. Se han producido muertes en el plazo de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy pocas ocasiones, los pacientes han presentado la aparición de síntomas a causa de la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Se les debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de dicha aparición tardía y se les debe indicar que se contacten con su médico si se presentan dichos síntomas.

#### Eventos pulmonares

En la información públicamente disponible se han informado eventos pulmonares severos con la administración de trastuzumab en el escenario poscomercialización (consulte la sección Reacciones secundarias y adversas). Estos eventos ocasionalmente han sido mortales. Además, se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame plural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia, previa o concomitante con otros tratamientos antineoplásicos que se sabe que están relacionados con esta, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos pueden producirse como parte de una reacción relacionada con la infusión o con la aparición tardía. Los pacientes que presentan disnea en reposo debido a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada y comorbilidades, pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera® (consulte la sección Contraindicaciones). Se debe tener precaución ante la neumonitis, especialmente en pacientes tratados simultáneamente con taxanos; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

## Efectos Sobre la Capacidad de Conducir y Utilizar Máquinas

Trastuzumab puede tener una influencia menor en la capacidad para conducir o usar máquinas (ver sección Reacciones secundarias y adversas). Se debe avisar a los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión (consulte la sección Precauciones generales) que no deben manejar ni utilizar máquinas hasta que los síntomas disminuyan.

## **7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

### *Mujeres en edad fértil*

A las mujeres en edad fértil se les debe advertir que deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Trazimera® y durante 7 meses después de haber finalizado el tratamiento.

### *Embarazo*

De acuerdo con los estudios públicamente disponibles de reproducción en monos *Cynomolgus*, en dosis de hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab, y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20 a 50 de la gestación) y tardía (días 120 a 150 de la gestación); de acuerdo con la información públicamente disponible. Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar el consumo de trastuzumab durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la madre supere el posible riesgo para el feto.

En el escenario post-comercialización, se han informado casos de crecimiento y/o deterioro de la función renal fetal, en relación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar mortal del feto, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. A las mujeres que queden embarazadas, se les debe advertir sobre la posibilidad de daño al feto. Si una mujer embarazada recibe tratamiento con Trazimera®, o si la paciente queda embarazada mientras recibe Trazimera® o en el plazo de 7 meses después de la última dosis de Trazimera®, es conveniente que un equipo multidisciplinario realice un monitoreo continuo; de acuerdo con la información públicamente disponible.

### *Lactancia*

De acuerdo con un estudio públicamente disponible realizado en monos *Cynomolgus* lactantes con dosis hasta 25 veces mayores que la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que este se secreta en la leche. La presencia de trastuzumab en el suero de los monos lactantes no estuvo relacionada con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo, desde el nacimiento hasta el primer mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se secreta en la leche humana, y la posibilidad de producir daños al lactante es desconocida, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Trazimera® y durante 7 meses después de la última dosis.

### *Fertilidad*

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

## **8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

De acuerdo a la información públicamente disponible, dentro de las reacciones adversas más serias y/o comunes informadas con el uso de trastuzumab hasta la fecha, son: insuficiencia cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión, hematotoxicidad (en particular, neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se han informado en relación con la administración intravenosa de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en el escenario post-comercialización, esto de acuerdo con la información públicamente disponible.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotaes con respecto a la información públicamente disponible.

**Tabla 1: Reacciones Adversas Informadas con la Monoterapia Intravenosa de Trastuzumab o en Combinación con Quimioterapia en Ensayos Clínicos Fundamentales pivotaes (N = 8386) y Post-comercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Infecciones e Infestaciones</i>	Muy Frecuentes	Infección
		Nasofaringitis
	Frecuentes	Sepsis neutropénica
		Cistitis
		Herpes Zoster
		Gripe
		Sinusitis
		Infección de la piel
		Rinitis
		Infección de las vías respiratorias superiores
		Infección del tracto urinario
		Erisipela
		Celulitis
	Faringitis	
Poco Frecuentes	Sepsis	
<i>Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incl. quistes y pólipos)</i>	Frecuencia no conocida	Progresión de la neoplasia maligna
		Progresión de la neoplasia
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Muy Frecuentes	Neutropenia febril
		Anemia
		Neutropenia
		Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia
	Trombocitopenia	
	Frecuencia no conocida	Hipoprotrombinemia
Trombocitopenia inmune		
<i>Trastornos del Sistema Inmune</i>	Frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	*Reacción Anafiláctica
		*Choque anafiláctico

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición</i>	Muy Frecuentes	Disminución de peso/Pérdida de peso
		Anorexia
	Frecuencia no conocida	Síndrome de lisis tumoral
		Hipercalemia
<i>Trastornos Psiquiátricos</i>	Muy Frecuentes	Insomnio
	Frecuentes	Ansiedad
		Depresión
		Pensamiento anormal
<i>Trastornos del Sistema Nervioso</i>	Muy Frecuentes	<sup>1</sup> Temblor
		Mareos
		Dolor de cabeza
		Parestesia
	Frecuentes	Disgeusia
		Neuropatía periférica
		Hipertonía
		Somnolencia
	Raras	Ataxia
	Frecuencia no conocida	Paresia
<i>Trastornos Oculares</i>	Muy Frecuentes	Edema Cerebral
		Conjuntivitis
	Frecuentes	Aumento del lagrimeo
		Secuedad ocular
Frecuencia no conocida	Papiledema	
	Hemorragia retiniana	
<i>Trastornos del Oído y del Laberinto</i>	Poco frecuentes	Sordera
<i>Trastornos Cardiacos</i>	Muy frecuentes	<sup>1</sup> Disminución de la presión arterial
		<sup>1</sup> Aumento de la presión arterial
		<sup>1</sup> Latidos cardiacos irregulares
		<sup>1</sup> Palpitaciones
		<sup>1</sup> Aleteo cardiaco
		Disminución de la fracción de eyección*
	Frecuentes	<sup>+</sup> Insuficiencia cardiaca (congestiva)
		<sup>+</sup> <sup>1</sup> Taquicardia supraventricular
		Cardiomiopatía
	Poco frecuentes	Derrame pericárdico
	Frecuencia no conocida	Choque cardiogénico
		Pericarditis
Bradicardia		
Ritmo de galope presente		
<i>Trastornos Vasculares</i>	Muy frecuentes	Bochornos
	Frecuentes	<sup>+</sup> <sup>1</sup> Hipotensión
		Vasodilatación
		<sup>+</sup> <sup>1</sup> Sibilancias
		<sup>+</sup> Disnea

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos</i>	Muy frecuentes	Tos
		Epistaxis
		Rinorrea
	Frecuentes	*Neumonía
		Asma
		Trastorno pulmonar
		*Derrame Pleural
	Raras	Neumonitis
	Frecuencia no conocida	*Fibrosis pulmonar
		*Dificultad respiratoria
		*Insuficiencia respiratoria
		*Infiltración pulmonar
		*Edema pulmonar agudo
		*Síndrome de dificultad respiratoria aguda
		*Broncoespasmo
*Hipoxia		
*Disminución de la saturación de oxígeno		
Edema de laringe		
Ortopnea		
Edema pulmonar		
Enfermedad pulmonar intersticial		
<i>Trastornos Gastrointestinales</i>	Muy frecuentes	Diarrea
		Vómitos
		Náuseas
		<sup>1</sup> Hinchazón labial
		Dolor abdominal
		Dispepsia
		Estreñimiento
	Estomatitis	
	Frecuentes	Hemorroides
		Sequedad bucal
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Frecuentes	Lesión hepatocelular
		Hepatitis
		Dolor a la palpación del hígado
	Raras	Ictericia
	Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática
<i>Trastornos de la piel y del tejido</i>	Muy Frecuentes	Eritema
		Erupción
		<sup>1</sup> Hinchazón facial
		Alopecia
		Trastorno de las uñas
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	
		Acné
		Sequedad cutánea
Equimosis		

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción Adversa
<i>subcutáneo</i>	Frecuentes	Hiperhidrosis
		Erupción maculopapular
		Prurito
		Onicoclasia
	Poco frecuente	Dermatitis
	Frecuencia no conocida	Urticaria
		Angioedema
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	Muy frecuentes	Artralgia
		<sup>1</sup> Tensión muscular
		Mialgia
	Frecuentes	Artritis
		Dolor de espalda
		Dolor óseo
		Espasmos musculares
		Dolor de cuello
		Dolor en las extremidades
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	Frecuentes	Trastorno renal
	Frecuencia no conocida	Glomerulonefritis membranosa
		Glomerulonefropatía
		Insuficiencia renal
<i>Embarazo, puerperio y afecciones perinatales</i>	Frecuencia no conocida	Oligohidramnios
		Hipoplasia renal
		Hipoplasia pulmonar
<i>Trastorno del aparato reproductor y de la mama</i>	Frecuentes	Inflamación mamaria/mastitis
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Muy frecuentes	Astenia
		Dolor torácico
		Escalofríos
		Fatiga
		Síntomas similares a la gripe
		Reacción relacionada con la infusión
		Dolor
		Fiebre
		Inflamación de las mucosas
	Edema periférico	
	Frecuentes	Malestar general
Edema		
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales</i>	Frecuentes	Contusión

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

<sup>1</sup> Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociados con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

\* Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinado con taxanos.

## Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

### Insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase NYHA, II - IV) es una reacción adversa común asociada con el uso de trastuzumab y se ha relacionado con un resultado mortal (consulte la sección Precauciones generales). Se han observado signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección ventricular, en pacientes tratados con trastuzumab (consulte la sección Precauciones generales); todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de insuficiencia cardíaca grado 3/4 (específicamente Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes a quienes se les administró quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a quienes se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (de 0.3% a 0.4%). La tasa fue más alta en pacientes a quienes se les administró trastuzumab de forma simultánea con un taxano (2.0%). En el escenario neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab y un esquema de dosis bajas de antraciclina es limitada (consulte la sección Precauciones generales) de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con la información públicamente disponible, cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó falla cardíaca Clase NYHA III-IV en el 0.6% de los pacientes en el grupo de un año después de una mediana de seguimiento de 12 meses. En el estudio BO16348, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de CHF severa (Clase NYHA III y IV) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue de 0.8%, y la tasa de insuficiencia ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4.6%.

De acuerdo con la información públicamente disponible, la reversibilidad de CHF severa (definida como una secuencia de al menos dos valores de FEVI consecutivos  $\geq 50\%$  después del evento) fue evidente para el 71.4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró la reversibilidad de la insuficiencia ventricular izquierda leve sintomática y asintomática para el 79.5% de los pacientes. Aproximadamente el 17% de los eventos relacionados con insuficiencia cardíaca ocurrieron después de la finalización del tratamiento con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes en escenario metastásico de trastuzumab intravenoso públicamente disponibles, la incidencia de insuficiencia cardíaca varió entre el 9% y el 12%, cuando este se combinó con paclitaxel, en comparación con el 1% al 4% para paclitaxel solo. Para el caso de la monoterapia, la tasa fue del 6% al 9%. La tasa más alta de insuficiencia cardíaca se observó en pacientes que recibían trastuzumab de manera simultánea con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente más alta que para antraciclina/ciclofosfamida solas (de 7% a 10%), de acuerdo con la información públicamente disponible. En un estudio posterior, con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de CHF sintomática fue del 2.2% en pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel, en comparación con el 0% en pacientes que recibían docetaxel solo. La mayoría de las pacientes (79%) que desarrollaron insuficiencia cardíaca en estos ensayos presentaron una mejoría después de recibir tratamiento estándar para la CHF.

### *Reacciones a la infusión, reacciones similares a las alérgicas e hipersensibilidad*

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán algún tipo de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son de leves a moderadas en intensidad (sistema de graduación NCI-CTC por sus siglas en inglés) y tienden a presentarse de forma más precoz en el tratamiento, es decir, durante las infusiones una, dos y tres, y a disminuir en frecuencia en las infusiones posteriores. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupción, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (consulte la sección Precauciones generales). La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios, según la indicación, la metodología de recolección de datos y si se administraba trastuzumab de

manera simultánea con quimioterapia o como monoterapia; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas severas que requieran una intervención adicional inmediata, generalmente durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (consulte la sección Precauciones generales) y se han asociado con un resultado mortal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

#### *Hematotoxicidad*

De acuerdo con la información públicamente disponible, fueron muy comunes la neutropenia febril, la leucopenia, la anemia, la trombocitopenia y la neutropenia. Se desconoce la frecuencia de presentación de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse levemente aumentado cuando se administra trastuzumab con docetaxel, luego de una terapia con antraciclina.

#### *Eventos pulmonares*

Las reacciones adversas pulmonares severas ocurren en relación con la administración de trastuzumab y se han asociado con un resultado mortal. Estas incluyen, entre otras: infiltraciones pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (consulte la sección Precauciones generales), de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Inmunogenicidad*

En el estudio de CMT en el escenario neoadyuvante-adyuvante (BO22227), a una mediana de seguimiento superior a 70 meses, el 10.1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab. Se detectaron anticuerpos neutralizantes antitrastuzumab en muestras posteriores al valor de referencia en 2 de 30 pacientes en el grupo que recibieron trastuzumab intravenoso, de acuerdo con la información públicamente disponible.

Se desconoce la importancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la Respuesta patológica completa [pCR] y la supervivencia libre de eventos [SLE]) y la seguridad determinadas mediante la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (ARRs, por sus siglas en inglés) de trastuzumab intravenoso.

No se cuenta con datos de inmunogenicidad para trastuzumab en el cáncer gástrico.

#### *Estudios Clínicos Comparativos realizados con Trazimera.*

Los resultados del programa de ensayo clínico de Trazimera® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Trazimera® y Herceptin de la U.E. así como Herceptin de EE.UU.

## **9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

No se han realizado estudios formales sobre interacciones medicamentosas. No se han observado interacciones significativas clínicamente entre trastuzumab y los medicamentos administrados simultáneamente en ensayos clínicos públicamente disponibles.

#### *Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos*

Los datos farmacocinéticos de los estudios públicamente disponibles BO15935 y M77004 en mujeres con CMM positivo para HER2 indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos importantes 6- $\alpha$  hidroxil- paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se vio alterada ante la presencia de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 8 mg/kg o 4 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas o de 2 mg/kg semanal, por vía intravenosa, respectivamente).

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

de este metabolito no fue clara; lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

De acuerdo con los datos del estudio JP16003 públicamente disponible, un estudio de un solo grupo de trastuzumab (dosis de carga I.V. de 4 mg/kg y de 2 mg/kg I.V. semanal) y de docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup> I.V.) en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. De acuerdo con el estudio JP19959 públicamente disponible fue un subestudio de BO18255 (ToGA) realizado en pacientes japoneses de sexo masculino y femenino con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino, administrados con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio indicaron que la exposición de los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por la administración simultánea de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina sola mostró concentraciones más altas y una vida media más larga al combinarse con trastuzumab. Los datos también indicaron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por la administración simultánea de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab; todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer positivo para HER2 inoperable, metastásico o localmente avanzado, indicaron que trastuzumab no tuvo efectos sobre la farmacocinética de carboplatino, de acuerdo con la información públicamente disponible.

#### *Efecto de agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab*

Mediante la comparación de concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (carga de 4 mg/kg /2 mg/kg I.V, semanal) y de concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM positivo para HER2 (estudio JP16003), no se halló evidencia de un efecto farmacocinético de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab, lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponibles.

La comparación de los resultados farmacocinéticos de dos estudios de Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio Fase III (H0648g), en el que se trató a los pacientes de manera concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios Fase II en los que se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982), a mujeres con CMM positivo para HER2, indica que las concentraciones séricas mínimas de trastuzumab, individuales y media, variaron dentro de los estudios, y entre estos, pero no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos de farmacocinética de trastuzumab del estudio M77004, en el que se trató a mujeres con CMM positivo para HER2 de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorrubicina con los datos de farmacocinética de trastuzumab en los estudios donde se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (estudio H0648g), no indicó ningún efecto de doxorrubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab; de acuerdo con la información públicamente disponibles.

De acuerdo con los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 públicamente disponibles indicaron que carboplatino no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La administración de anastrozol concomitante no pareció influir sobre la farmacocinética de trastuzumab de acuerdo con la información públicamente disponible.

## **10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD**

No hubo evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en los estudios de hasta 6 meses, ni de toxicidad reproductiva en los estudios de teratología, fertilidad femenina o de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria con trastuzumab, de acuerdo con la información públicamente disponible.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

Trastuzumab no es genotóxico. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para establecer la posibilidad carcinogénica de trastuzumab, ni para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

## 11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

El análisis de HER2 es obligatorio antes del inicio de la terapia (consulte la sección Precauciones Generales). El inicio del tratamiento con Trazimera® debe realizarlo solamente un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (consulte la sección Precauciones generales) y debe administrarlo solamente un profesional de la salud.

La formulación intravenosa de Trazimera® no está prevista para la administración subcutánea y debe administrarse mediante una infusión intravenosa solamente.

A fin de evitar errores médicos, es importante verificar las etiquetas de los frasco ampula, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Trazimera® (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina

Posología

### *Cáncer de mama metastásico*

#### *Esquema cada tres semanas*

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

#### *Esquema semanal*

La dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada de Trazimera® es de 2 mg/kg de peso corporal, comenzando una semana después de la dosis de carga.

#### *Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel*

En los estudios pivotaes (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab e inmediatamente después de las dosis posteriores de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

#### *Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa*

En el estudio pivotal (BO16216), se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración.

### Cáncer de mama temprano

#### *Esquema cada tres semanas y semanal*

Como esquema cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera® es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada de Trazimera® en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

Como esquema semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg por semana) de manera concomitante con paclitaxel, luego de la quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

### Cáncer gástrico avanzado

Esquema cada tres semanas.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

La dosis de carga inicial recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento recomendada en intervalos cada tres semanas es de 6 mg/kg de peso corporal, comenzando tres semanas después de la dosis de carga.

### Cáncer de mama y cáncer gástrico

#### *Duración del tratamiento*

Los pacientes con CMM o CGA deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMT deben recibir tratamiento con Trazimera® durante 1 año o hasta la recurrencia de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda la prolongación del tratamiento en el CMT por más de un año.

#### *Reducción de la dosis*

No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible, inducida por quimioterapia, pero deben monitorearse cuidadosamente para detectar complicaciones de neutropenia durante este periodo. Consulte información para prescribir del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retraso de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye  $\geq 10$  puntos con respecto al periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento se debe suspender y se debe repetir la evaluación de FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardiaca congestiva (CHF) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Todos estos pacientes deben canalizarse a un cardiólogo para que se les realice una evaluación y seguimiento.

#### *Dosis omitidas*

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® durante una semana o menos, entonces se le debe administrar la dosis de mantenimiento usual (esquema semanal: 2 mg/kg; esquema cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No espere hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los esquemas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera® por más de una semana, se debe administrar una repetición de la dosis de carga de Trazimera® durante aproximadamente 90 minutos (esquema semanal: 4 mg/kg; esquema cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (esquema semanal: 2 mg/kg; esquema cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los esquemas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

#### *Poblaciones especiales*

No se han llevado a cabo estudios de farmacocinética exclusiva en adultos mayores ni en pacientes con insuficiencia hepática o renal. En un análisis de la farmacocinética poblacional, se demostró que la edad ni la insuficiencia renal afectaron la disposición de trastuzumab.

#### *Población Pediátrica*

No existe una administración relevante de Trazimera® en la población pediátrica.

### Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera® como una infusión intravenosa de 90 minutos. No la administre como pulso o bolo por vía intravenosa. La administración de la infusión intravenosa de Trazimera® debe realizarla un profesional de la salud preparado para manejar la anafilaxia y se debe disponer de un kit de emergencias. Se debe observar a los

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

pacientes durante un mínimo de seis horas después del inicio de la primera infusión y durante dos horas después del inicio de las infusiones posteriores, para controlar síntomas como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (consulte las secciones Precauciones generales y Reacciones secundarias y adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyan los síntomas.

Si se toleró bien la dosis de carga inicial, las dosis posteriores se pueden administrar como una infusión de 30 minutos.

### **Instrucciones de reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración.**

#### **Presentación de 440 mg + agua bacteriostática estéril para uso inyectable (BWFI, por sus siglas en inglés):**

Se debe usar una técnica aséptica apropiada. Cada frasco ampula de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (suministrado). Esto produce una solución multidosis que contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con 20 mL de agua estéril para uso inyectable (SWFI, por sus siglas en inglés) sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

Trazimera® debe manipularse cuidadosamente durante la reconstitución. Causar una excesiva formación de espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede provocar problemas con la cantidad de Trazimera® que se puede extraer del frasco ampula.

La solución reconstituida no debe congelarse.

#### **Instrucciones para la reconstitución**

- 3) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 mL de diluyente en el frasco ampula que contiene el liofilizado de Trazimera®.
- 4) Mueva el frasco ampula en círculos con suavidad para ayudar a la reconstitución. **¡NO AGITAR!**

La formación de una ligera espuma en la reconstitución no es inusual. Permita que el frasco ampula permanezca en reposo por aproximadamente 5 minutos. El trastuzumab reconstituido da como resultado una solución clara a ligeramente opalescente e incolora a marrón amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Conserve Trazimera® reconstituida a 2 – 8°C.

- Si Trazimera® se reconstituye con BWFI, deseche Trazimera® sin usar después de 28 días.
- Si Trazimera® se reconstituye con SWFI sin conservador, la solución reconstituida es fisicoquímicamente estable durante 48 horas a 2 – 8°C. Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse de inmediato. Cualquier solución reconstituida restante debe desecharse.

#### **Determinar el volumen de la solución requerida:**

- En base a una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis semanal subsecuente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

- En base a una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis subsecuente cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

Pfizer

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

Se debe extraer la cantidad apropiada de solución del frasco ampola y agregarla a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución de cloruro sodio al 0.9%. No lo use con soluciones que contengan dextrosa o glucosa. La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

No se han observado incompatibilidades entre trastuzumab y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno o acetato de etilvinilo o botellas de vidrio para infusión I.V.

Las soluciones para infusión intravenosa son fisicoquímicamente estables en bolsas de polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o etileno acetato de vinilo o frascos de vidrio I.V. que contienen cloruro de sodio 9 mg/ml (0.9%) solución inyectable durante 24 horas a temperaturas que no excedan los 30 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución reconstituida (si se usa SWFI) y la solución de infusión se debe usar inmediatamente. El producto no está destinado a almacenarse después de la dilución, a menos que esto haya ocurrido bajo condiciones asépticas controladas y validadas en cada institución hospitalaria. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración.

Todo medicamento o material de desecho no utilizado se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

## **12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

No se dispone de experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. No se han administrado dosis únicas de trastuzumab mayores de 10 mg/kg en los ensayos clínicos; se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada 3 semanas luego de una dosis de carga de 8 mg/kg en un ensayo clínico con pacientes con cáncer gástrico metastásico. Las dosis hasta este nivel se han tolerado bien, todo lo anterior de acuerdo con la información públicamente disponible.

## **13. PRESENTACIONES**

Caja de cartón con un frasco ampola con 440 mg de polvo liofilizado y un frasco ampola con 20 mL de diluyente e instructivo anexo.

## **14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN**

Información para el profesional de la salud.

Su venta requiere receta médica.

Medicamento de alto riesgo.

Este medicamento solo debe administrarse en clínicas y hospitales bajo supervisión médica permanente.

No se deje al alcance de los niños.

Consérvese la caja bien cerrada.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

Pfizer

LPD\_Mex\_CDSv2.0\_21Sep2018\_CDSv3.0\_25Feb2019\_CDSv4.0\_04Sep2019\_v1

No se administre si el cierre ha sido violado.  
Léase instructivo anexo.

Notifique las sospechas de reacción adversa a las siguientes direcciones de correo electrónico: [farmacovigilancia@cofepris.gob.mx](mailto:farmacovigilancia@cofepris.gob.mx) y [MEX.AEReporting@pfizer.com](mailto:MEX.AEReporting@pfizer.com) o a la línea de Pfizer 800 401 2002.

#### 15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

**Pfizer, S.A. de C.V.**  
Km. 63 Carretera México Toluca,  
Zona Industrial, C.P. 50140,  
Toluca, México, México.

#### 16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

**Registro Numero SSA:** 225M2019 SSA Fracción IV.

**Código de LLD:** 203300415D0051

**Fecha del Código de LLD:** 07-Jun-2021

<i>Para Control Interno de Pfizer México</i>	
<b>Elaboró:</b>	Ariadna Herrera Díaz
<b>Fecha de elaboración:</b>	11-Feb-2020
<b>PCO que revisó:</b>	Victor Cesar Moreno
<b>Fecha de revisión:</b>	21-Feb-20
<b>Médico que revisó :</b>	Mauricio Becker
<b>Fecha de revisión:</b>	20/02/2020
<b>Referencia:</b>	CDSv2.0 (21-Sep-18), 3.0 (25-Feb-18), 4.0 (4-Sep-19)
<b>Motivo y descripción del cambio:</b>	Cambios en las secciones: 7. Precauciones generales, 9. Reacciones secundarias y adversas,