



DOCUMENTO LOCAL DE PRODUCTO

Título del Documento de Producto: Trastuzumab
Fecha de CDS que reemplaza: 25 de febrero de 2019
Fecha Efectiva: 04 de septiembre de 2019
Versión CDS: 2.0+3.0+4.0

1. NOMBRE(S) DEL MEDICAMENTO

Trazimera® polvo para concentrado para solución para infusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

El vial de 440 mg de trastuzumab contiene 440 mg de trastuzumab y entrega 420 mg de trastuzumab.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo para concentrado para solución para infusión.

4. DETALLES FARMACEUTICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Cáncer de mama:

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Trastuzumab está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobre expresión de HER2:

- En monoterapia en los que hayan recibido previamente uno o más regímenes de quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con paclitaxel o docetaxel en los que no hayan recibido previamente quimioterapia como tratamiento del cáncer metastásico.
- En combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP):

Trastuzumab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) HER2- positivo:

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

- Después de la quimioterapia adyuvante con doxorrubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- En combinación con quimioterapia adyuvante con docetaxel y carboplatino.
- En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguida de tratamiento adyuvante con trastuzumab, en el cáncer de mama localmente avanzado, incluido el cáncer de mama inflamatorio, o en caso de tumores > 2 cm de diámetro.

Cáncer gástrico avanzado:

Trastuzumab en combinación con capecitabina o con 5-fluorouracilo y un compuesto de platino por vía intravenosa (I.V.) está indicado en pacientes con adenocarcinoma avanzado de estómago o de la unión gastroesofágica HER2-positivo que no han recibido previamente tratamiento antineoplásico de la enfermedad metastásica.

4.2. Posología y método de administración

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 era 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 precoz

Esquema cada tres semanas y semanal

Como régimen 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 régimen 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.

(Consulte la sección 5.1 para conocer la dosificación de combinación con quimioterapia).

Cáncer gástrico metastásico

Cronograma 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 cáncer gástrico metastásico (CGM) deben recibir tratamiento con Trazimera® hasta la progresión de la enfermedad. Las pacientes con CMP 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 CMP por más de un año (consulte la sección Propiedades Farmacodinámicas).

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 la etiqueta del producto de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de aromatasa para conocer la información sobre reducción o retrasos de dosis.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuye ≥ 10 puntos con respecto al periodo inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no mejora, o ha disminuido aún más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática, se debe considerar seriamente la interrupción del tratamiento con Trazimera®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para 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 (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) lo antes posible. No esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas 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 (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg), lo antes posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de Trazimera® (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg, respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con los cronogramas semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes ancianos ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético poblacional, la edad y la insuficiencia renal no mostraron afectar 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 administrar pulso o bolo intravenoso. 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 Adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

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

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera® antes de la administración, véase sección 6.3.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

El tratamiento con Trazimera® debe iniciarse únicamente bajo la supervisión de un médico especializado en el tratamiento de pacientes oncológicos (con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica) y debe administrarlo solamente un profesional de la salud.

El análisis de HER2 es obligatorio antes del inicio de la terapia (consulte la sección Propiedades Farmacodinámicas).

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 viales, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Trazimera® (trastuzumab) y no Kadcyła (trastuzumab emtansine).

El análisis de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación adecuada de los procedimientos de análisis (consulte la sección Propiedades Farmacodinámicas).

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

Reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y con la hipersensibilidad:

Se puede utilizar la premedicación para contribuir a reducir las RRI. RRI graves descritas tras la administración I.V. de Trazimera® han sido: disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquicardia, taquiarritmia supraventricular, saturación de oxígeno reducida, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (consultar la sección de Reacciones adversas).

Se debe vigilar a los pacientes para detectar posibles RRI. 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 Posología y método de administración). La interrupción de la infusión I.V. puede ayudar a controlar dichos síntomas; una vez que remitan, puede

reanudarse la infusión. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas desde el inicio de la primera infusión.

Como tratamiento de estos síntomas pueden administrarse analgésicos o antipiréticos, como la meperidina y el paracetamol, o antihistamínicos, como la difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentaron una resolución de los síntomas y posteriormente recibieron infusiones adicionales de trastuzumab. Con medidas de apoyo como la administración de oxígeno, beta-agonistas o corticosteroides se han tratado con éxito reacciones graves. En raras ocasiones, estas reacciones han tenido un desenlace fatal.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir una reacción fatal a la infusión. El tratamiento de estos pacientes exige una precaución extrema, y conviene sopesar sus riesgos y beneficios individualmente. Por lo tanto, estos pacientes no deben tratarse con Trazimera® (consulte la sección Contraindicaciones).

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.

Reacciones pulmonares:

Se han descrito episodios pulmonares graves tras la comercialización de Trazimera® (consulte la sección Reacciones adversas). Estos episodios han tenido ocasionalmente un desenlace fatal y pueden producirse como parte de una RRI o presentarse con algún retardo. Se han notificado asimismo casos de enfermedad pulmonar intersticial manifestada como infiltración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo o insuficiencia respiratoria. Entre los factores de riesgo asociados a enfermedad pulmonar intersticial se halla el uso previo o concomitante con otras terapias antineoplásicas que se sabe que están relacionados con esta, como son los taxanos, la gemcitabina, la vinorelbina y la radioterapia. Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar. Por consiguiente, no se debe administrar Trazimera® a estos pacientes (consulte la sección Contraindicaciones). Se debe tener precaución ante la neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Disfunción cardíaca:

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con Trazimera® pueden correr un mayor riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la clasificación de la New York

Heart Association [NYHA]) o disfunción cardíaca asintomática. Episodios tales se han observado en pacientes tratados con Trazimera® en monoterapia o en combinación con taxanos (paclitaxel, docetaxel) después de una quimioterapia que contenía antraciclinas (doxorubicina o epirubicina). La intensidad puede ser moderada o grave, y se ha asociado con el fallecimiento del paciente afectado (consulte la sección Reacciones adversas). El tratamiento de pacientes con un riesgo cardíaco incrementado (por ejemplo, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, disfunción diastólica, FEVI de <55%, edad elevada) exige precaución especial.

Trastuzumab puede persistir en la circulación hasta por un plazo de 7 meses después de la suspensión del tratamiento, basado en el análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (consulte la sección Propiedades Farmacocinéticas). Los pacientes que reciben antraciclinas después de retirado Trazimera® también pueden correr un mayor riesgo de disfunción cardíaca. En la medida de lo posible, los médicos deben evitar las antraciclinas hasta por un plazo de 7 meses después de suspender la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, debe vigilarse estrechamente la función cardíaca del paciente.

Todos los pacientes candidatos al tratamiento con Trazimera®, sobre todo los que hayan recibido previamente antraciclinas, deben someterse a un reconocimiento médico del estado cardíaco que comprenda anamnesis, exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o ventriculografía isotópica (MUGA) o resonancia magnética. El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. La evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se debe realizar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con Trazimera®.

Si la FEVI cae en 10 puntos o más del valor basal y por debajo del 50%, se debe detener la administración de Trazimera® y repetir la determinación de la FEVI dentro de las 3 semanas siguientes, aproximadamente. Si entretanto no ha mejorado la FEVI o incluso ha disminuido aún más, o si se desarrolla ICC sintomática, se considerará decididamente la conveniencia de retirar Trazimera®, salvo si se estima que los beneficios para el paciente sobrepasan a los riesgos. Todos estos pacientes deben derivarse a un cardiólogo para que se les realice evaluación y seguimiento.

Se debe considerar la evaluación cardiológica formal en los pacientes sobre los cuales se tengan inquietudes cardiovasculares después de la selección en el periodo inicial. En todos los pacientes, se debe monitorear la función cardíaca durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas). La realización de controles clínicos más frecuentes (por ejemplo, cada 6-8 semanas) puede beneficiar a los pacientes con una disfunción cardíaca asintomática. En el caso de que la función ventricular experimente un descenso continuado, aunque el paciente se mantenga asintomático, el médico debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento si no ha observado ningún beneficio clínico de Trazimera®.

No se han realizado estudios prospectivos sobre la seguridad de continuar o reanudar la administración de Trazimera® en pacientes que hayan sufrido disfunción cardíaca. Si se presenta insuficiencia cardíaca sintomática durante el tratamiento con Trazimera®, se la debe tratar con los medicamentos habituales contra la insuficiencia cardíaca (IC). La retirada de Trazimera® debe considerarse muy firmemente en presencia de IC clínicamente importante, salvo que los beneficios para el paciente se estimen superiores a los riesgos.

En los estudios clínicos pivotaes, la mayoría de los pacientes que sufrieron IC o disfunción cardíaca asintomática mejoraron con el tratamiento habitual de la IC, consistente en un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador del receptor de la angiotensina (BRA, por sus siglas en inglés) y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos de estar beneficiándose clínicamente de Trazimera® prosiguieron el tratamiento con Trazimera® sin nuevos efectos cardíacos.

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 riesgo de disfunción cardíaca cuando reciben el tratamiento con trastuzumab, si bien el riesgo es menor que con la administración simultánea de trastuzumab y antraciclinas.

Cáncer de mama precoz (CMP)

En pacientes con CMP, la evaluación del estado cardíaco como la realizada inicialmente debe repetirse cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras su finalización hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Trazimera®. Se recomienda que los pacientes que reciban quimioterapia con antraciclinas permanezcan en observación y se evalúe su estado una vez al año hasta transcurridos 5 años desde la última administración de Trazimera® o durante más tiempo en presencia de un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Trazimera® como tratamiento adyuvante y neoadyuvante del carcinoma de mama a los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiriese medicación, antecedente de ICC (NYHA II - IV) o ICC existente, FEVI <55%, otro tipo de miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiriese medicación, valvulopatía clínicamente importante, hipertensión mal controlada (aptos los pacientes con hipertensión controlada con medicación estándar) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos, por lo tanto, no se puede recomendar el tratamiento en dichos pacientes.

Tratamiento adyuvante

Trazimera® y antraciclinas no deben administrarse concomitantemente en el tratamiento adyuvante.

En pacientes con CMP se ha observado un aumento de la incidencia de episodios cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando Trazimera® se administró tras quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas. La incidencia fue más pronunciada cuando Trazimera® se administró concomitantemente con taxanos que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los episodios cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses.

Los factores de riesgo de episodio cardíaco identificados en cuatro estudios de uso adyuvante a gran escala fueron: edad avanzada (>50 años), cifras basales de FEVI bajas y en descenso (<55%), cifras de FEVI bajas antes o después de iniciarse la administración del paclitaxel, disminución en la FEVI de 10 a 15 puntos, tratamiento con Trazimera® y uso previo o concomitante de fármacos antihipertensivos. En pacientes tratados con Trazimera® después de finalizada la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció con una dosis acumulativa alta de antraciclinas antes de comenzar la administración de Trazimera® y un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m².

En uno de los 3 estudios pivotaes realizados con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo en la tasa acumulativa de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a quienes se les administró trastuzumab de manera simultánea con un taxano, luego del tratamiento con antraciclinas, el aumento fue hasta 2,37%, en comparación con aproximadamente el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclina más ciclofosfamida seguida de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptos para tratamiento neoadyuvante-adyuvante, el uso concomitante de Trazimera® y antraciclinas exige especial precaución y debe estar limitado a los pacientes que no hayan recibido antes quimioterapia y solamente con regímenes de dosis bajas de antraciclina; la dosis acumulativa máxima de los regímenes antraciclínicos de dosis bajas no debe sobrepasar los 180 mg/m² (doxorrubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si un paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Trazimera® como tratamiento neoadyuvante, no se le debe administrar ninguna nueva quimioterapia citotóxica tras la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina en función de los factores individuales.

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

En el estudio pivotal MO16432, se administró trastuzumab por vía intravenosa y de manera simultánea con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorrubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de la disfunción cardíaca sintomática fue baja en el grupo de trastuzumab (hasta un 1,7%).

En el estudio pivotal BO22227, trastuzumab fue administrado concurrentemente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²). En una mediana de seguimiento superior a 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca / insuficiencia cardíaca congestiva fue del 0,3% en el brazo intravenoso de trastuzumab.

La experiencia clínica en el uso neoadyuvante-adyuvante se limita a pacientes mayores de 65 años.

Alcohol bencílico: Cada vial de 440 mg de Trazimera[®] se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como conservante (no suministrado). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (SWFI) sin conservante.

Método de Administración

Se debe administrar la dosis de carga de Trazimera[®] como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administrar pulso o bolo intravenoso. 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 la sección Reacciones Adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden contribuir a controlar dichos síntomas. La infusión se puede reanudar cuando disminuyen los síntomas.

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

Consulte las instrucciones sobre la reconstitución de la formulación intravenosa de Trazimera[®] antes de la administración, véase sección 6.3.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Efecto de trastuzumab sobre la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con CMM HER2 positivo indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus metabolitos

importantes 6- α 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.

Los datos del estudio JP16003, 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/m² I.V.) en mujeres japonesas con CMM HER2 positivo, indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efecto sobre la farmacocinética de una dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 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 por el uso simultáneo 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 por el uso simultáneo de capecitabina más trastuzumab.

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

Efecto de agentes antineoplásicos sobre la farmacocinética de trastuzumab

Mediante la comparación de concentraciones séricas de trastuzumab simuladas 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 HER2 positivo (estudio JP16003), no se halló evidencia de un efecto PK de la administración simultánea de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados PK de dos estudios 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 promedio, 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 PK de trastuzumab del estudio M77004, en el que se trató a mujeres con CMM HER2 positivo de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos de PK 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 doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos del estudio H4613g/GO01305 indicaron que carboplatino no tuvo efecto alguno sobre la PK de trastuzumab.

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

A las mujeres en edad fértil se les debe advertir que debe utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Trazimera® y durante 7 meses después de haber finalizado el tratamiento (consulte la sección 5.2).

Embarazo

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

En el escenario poscomercialización, se han informado casos de crecimiento renal y/o deterioro de la función renal fetal en relación con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. A las mujeres que queden embarazadas, se les debe advertir sobre la posibilidad de daño fetal. 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.

Lactancia

Un estudio realizado en monos *Cynomolgus* lactantes con dosis hasta 25 veces mayores que la dosis semanal de mantenimiento humana de la formulación intravenosa de trastuzumab de 2 mg/kg demostró que trastuzumab es secretado 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 el 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y operar maquinarias

Trastuzumab puede tener una influencia menor sobre la capacidad de conducir o usar máquinas (ver sección 4.8). Se debe advertir 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.

4.8. Efectos adversos

Resumen del perfil de seguridad

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

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas que se han notificado en relación con la administración intravenosa de trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia, en estudios pivotaes y en el escenario poscomercialización.

Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los estudios pivotaes.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Infección
	Nasofaringitis
	Sepsis neutropénica
	Cistitis
	Herpes zóster
	Gripe
	Sinusitis
	Infección de la piel
	Rinitis
	Infección de las vías respiratorias superiores
	Infección del tracto urinario
	Erisipela
	Celulitis
	Faringitis
	Sepsis
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna
	Progresión de la neoplasia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril
	Anemia
	Neutropenia
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia
	Trombocitopenia
	Hipoprotrombinemia
	Trombocitopenia inmune
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad
	*Reacción anafiláctica
	*Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso/Pérdida de peso
	Anorexia
	Hipercalemia
	Síndrome de Lisis tumoral

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
Trastornos psiquiátricos	Insomnio
	Ansiedad
	Depresión
	Pensamiento anormal
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor
	Mareos
	Cefalea
	Parestesia
	Disgeusia
	Neuropatía periférica
	Hipertonía
	Somnolencia
	Ataxia
	Paresia
	Edema cerebral
Trastornos oculares	Conjuntivitis
	Aumento del lagrimeo
	Sequedad ocular
	Papiledema
	Hemorragia retiniana
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera
Trastornos cardiacos	¹ Disminución de la presión arterial
	¹ Aumento de la presión arterial
	¹ Latidos cardiacos irregulares
	¹ Palpitaciones
	¹ Flutter cardiaco
	Disminución de la fracción de eyección*
	*Insuficiencia cardiaca (congestiva)
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular
	Miocardopatía
	Derrame pericárdico
	Shock cardiogéno
	Pericarditis
	Bradycardia
Ritmo de galope	
Trastornos vasculares	Sofocos
	⁺¹ Hipotensión
	Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	⁺¹ Sibilancia
	⁺ Disnea
	Tos
	Epistaxis

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
	Rinorrea
	+Neumonía
	Asma
	Trastorno pulmonar
	+Derrame pleural
	Neumonitis
	+Fibrosis pulmonar
	+Dificultad respiratoria
	+Insuficiencia respiratoria
	+Infiltración pulmonar
	+Edema pulmonar agudo
	+Síndrome de dificultad respiratoria aguda
	+Broncoespasmo
	+Hipoxia
	+Disminución de la saturación de oxígeno
	Edema laríngeo
	Ortopnea
Edema pulmonar	
Enfermedad pulmonar intersticial	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea
	Vómitos
	Náuseas
	¹ Hinchazón labial
	Dolor abdominal
	Dispepsia
	Estreñimiento
	Estomatitis
	Hemorroides
Sequedad bucal	
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular
	Hepatitis
	Sensibilidad hepática
	Ictericia
	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema
	Erupción cutánea
	¹ Hinchazón facial
	Alopecia
	Trastorno de las uñas
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
	Acné
Sequedad cutánea	

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas con la monoterapia intravenosa de trastuzumab o en combinación con quimioterapia en los estudios pivotaes (N = 8386) y poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa
	Equimosis
	Hiperhidrosis
	Erupción maculopapular
	Prurito
	Onicoclasia
	Dermatitis
	Urticaria
	Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia
	Tensión muscular
	Mialgia
	Artritis
	Dolor de espalda
	Dolor óseo
	Espasmos musculares
	Dolor de cuello
	Dolor en las extremidades
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal
	Glomerulonefritis membranosa
	Glomerulonefropatía
	Insuficiencia renal
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Oligohidramnios
	Hipoplasia renal
	Hipoplasia pulmonar
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Inflamación mamaria/mastitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia
	Dolor torácico
	Escalofríos
	Fatiga
	Síntomas similares a la gripe
	Reacción relacionada con la infusión
	Dolor
	Fiebre
	Inflamación de las mucosas
	Edema periférico
	Malestar general
Edema	
Lesiones, intoxicación y complicaciones procedimentales	Contusión

+ Denota reacciones adversas que se han informado en relación con un resultado fatal.

¹ Denota reacciones adversas que se informan mayormente asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos de estos no están disponibles.

* Observado con la terapia de combinación seguida de antraciclinas y combinada con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción 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 fatal (ver Sección 4.4). Se han observado signos y síntomas de disfunción 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 (ver Sección 4.4).

En 3 estudios pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de 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 (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 régimen de dosis bajas de antraciclina es limitada (ver Sección 4.4).

Cuando se administró trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, se observó insuficiencia cardíaca de 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 ICC severa (Clase NYHA III y IV) en el grupo de tratamiento de 1 año con trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue del 4,6%.

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

En los estudios pivotaes en metástasis de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca varió entre el 9% y el 12%, cuando este se combinó con paclitaxel, en comparación con 1% a 4% para paclitaxel solo. Para el caso de la monoterapia, la tasa fue de 6% a 9%. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en pacientes que recibían trastuzumab de manera simultánea con antraciclina/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente más alta que para antraciclina/ciclofosfamida sola (7% a 10%). En un ensayo posterior, con monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC

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 disfunción cardíaca en estos ensayos presentaron una mejoría después de recibir tratamiento estándar para la ICC.

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 intensidad leve a moderada (sistema de calificación de NCI-CTC) y tienden a presentarse de forma más precoz en el tratamiento, es decir, durante la primera, segunda o tercera infusión, 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, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver Sección 4.4). 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 de acuerdo a si se administraba trastuzumab de manera simultánea con quimioterapia o como monoterapia.

Pueden ocurrir reacciones anafilácticas severas que requieran una intervención adicional inmediata, generalmente durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver sección 4.4) y se han asociado con un resultado fatal.

Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Hematotoxicidad

Ocurre muy frecuentemente neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia de presentación de 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 fatal. Estas incluyen, entre otras: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

En el estudio del tratamiento neoadyuvante-adyuvante de CMP (BO22227), en 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 que recibieron trastuzumab intravenoso en el brazo.

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 completa patológica [pCR], por sus siglas en inglés) y la supervivencia libre de eventos [EFS] por sus siglas en inglés) y la seguridad determinadas mediante la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (ARR, por sus siglas en inglés) de trastuzumab intravenoso.

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

Estudios Clínicos Comparativos de Trazimera®

Los resultados del programa de ensayo clínico de Trazimera® respaldan los perfiles de seguridad comparables para Trazimera® y Herceptin®. (Ver sección 5.1).

4.9. Sobredosificación

No se dispone de experiencia con sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis únicas mayores que 10 mg/kg de trastuzumab solo; 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 20% a 30% de los cánceres de mama primarios. Los estudios sobre las tasas de positividad de HER2 en cáncer gástrico (CG) que utilizan la inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) e hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH, por sus siglas en inglés) o la hibridación *in situ* cromogénica (CISH, por sus siglas en inglés) han demostrado que existe una amplia variación de la positividad de HER2, que oscila entre 6,8% y 34,0% para IHC y entre 7,1% y 42,6% para FISH. Los estudios indican que las pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan HER2 tienen una supervivencia sin enfermedad más corta, en comparación con las pacientes cuyos tumores no sobreexpresan HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y medirse en muestras séricas.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con gran afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de HER2. La unión de trastuzumab a HER2 inhibe la señal de HER2 independiente del ligando y evita la separación proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación de HER2. Como resultado, se ha demostrado que trastuzumab, en ensayos *in vitro* y en animales, inhibe la proliferación de

células tumorales humanas que sobreexpresan HER2. Adicionalmente, trastuzumab es un mediador potente de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés). *In vitro*, se ha demostrado que la ADCC mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente en células cancerígenas que sobreexpresan HER2, en comparación con células cancerígenas que no sobreexpresan HER2.

Detección de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación genética de HER2

Detección de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación genética de HER2 en cáncer de mama.

Trastuzumab solamente se debe administrar a pacientes cuyos tumores presenten sobreexpresión de HER2 o amplificación genética de HER2, determinadas mediante un ensayo exacto y validado. La sobreexpresión de HER2 se debe detectar mediante el uso de una evaluación basada en inmunohistoquímica (IHC) de bloques tumorales fijados (consulte la sección Precauciones Generales). La amplificación genética de HER2 se debe detectar mediante la hibridación in situ por fluorescencia (FISH) o con la hibridación in situ cromogénica (CISH) de los bloques tumorales fijados. Los pacientes eran elegibles para el tratamiento con trastuzumab si demostraban una fuerte sobreexpresión de HER2, según lo descrito por un puntaje de 3+ mediante IHC o un resultado positivo por FISH o CISH.

Para garantizar resultados exactos y reproducibles, el análisis se debe realizar en un laboratorio especializado, el cual pueda garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

El sistema de puntaje recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHC es el establecido en la Tabla 2:

Tabla 2: Sistema de Puntaje Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción de IHC en el Cáncer de Mama

Puntaje	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
0	No se observa tinción o se observa tinción de la membrana	Negativo
1+	Se detecta tinción de la membrana apenas perceptible/ligera en >10% de las células tumorales. Las células solamente se tiñen en parte de su membrana.	Negativo
2+	Se detecta una tinción de membrana de débil a moderadamente completa en >10% de las células tumorales.	Equívoco
3+	Se detecta una fuerte tinción de la membrana completa en >10% de las células tumorales.	Positivo

En general, FISH se considera positivo si el cociente del número de copia del gen de HER2 por célula tumoral respecto del número de copia del cromosoma 17 es mayor que o igual a 2, o si existen más de 4 copias del gen de HER2 por célula tumoral si no se utiliza cromosoma 17 como control.

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

Para ver las instrucciones completas sobre la forma de realizar el ensayo y la interpretación, por favor consulte los prospectos del empaque de los ensayos validados de FISH y CISH. Las recomendaciones oficiales sobre el análisis de HER2 también pueden ser aplicables.

Para cualquiera de los demás métodos que se pueden utilizar para la evaluación de la expresión del gen o proteína de HER2, solamente deben llevar a cabo los análisis aquellos laboratorios que proporcionen un adecuado rendimiento de los métodos validados. Dichos métodos claramente deben ser lo suficientemente precisos y exactos como para demostrar la sobreexpresión de HER2 y deben poder distinguir entre una sobreexpresión moderada (coherente con 2+) y fuerte (congruente con 3+) de HER2.

Detección de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación genética de HER2 en el cáncer gástrico

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

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores eran IHC3+ o FISH positivos se definieron como HER2 positivos y, por ende, se incluyeron en el ensayo. Según los resultados del ensayo clínico, los efectos benéficos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de sobreexpresión de la proteína de HER2, definida por un puntaje de 3+ mediante IHC, o un puntaje de 2+ mediante IHC y un resultado FISH positivo.

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

La sobreexpresión de HER2 se debe detectar mediante una evaluación basada en la inmunohistoquímica (IHC) de los bloques tumorales fijados; la amplificación del gen HER2 se debe detectar mediante la hibridación *in situ* utilizando SISH o FISH en los bloques tumorales fijados.

El sistema de puntaje recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHC es el establecido en la Tabla 3:

Tabla 3: Sistema de puntaje recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHC en cáncer gástrico

Puntaje	Muestra quirúrgica - patrón de tinción	Muestra de biopsia - patrón de tinción	evaluación de la sobreexpresión
0	Sin reactividad ni reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	Sin reactividad ni reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa escasa/apenas perceptible en $\geq 10\%$ de las células tumorales; las células son reactivas solamente en parte de su membrana	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa apenas perceptible/escasa, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa lateral o basolateral de débil a moderadamente completa en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa de débil a moderadamente completa, basolateral o lateral independiente del porcentaje	Equívoco
3+	Reactividad membranosa fuerte completa, lateral o basolateral en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa fuerte completa, basolateral o lateral, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, SISH o FISH se consideran positivos si el cociente del número de copias del gen HER2 por célula tumoral respecto del número de copias del cromosoma 17 es mayor que o igual a 2.

Eficacia y Seguridad Clínicas

Cáncer de mama metastásico

Se ha administrado trastuzumab en ensayos clínicos como monoterapia, para pacientes con CMM que presentaban tumores con sobreexpresión de HER2 y en quienes no había funcionado uno o más regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).

También se ha administrado trastuzumab en combinación con paclitaxel o docetaxel, para el tratamiento de aquellos pacientes que no habían recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que había recibido previamente quimioterapia adyuvante con base de antraciclina se trataron con paclitaxel (175 mg/m² infundidos en 3 horas) con o sin trastuzumab. En el estudio pivotal de docetaxel (100 mg/m² infundido en 1 hora) con o sin trastuzumab, el 60% de los pacientes habían recibido previamente quimioterapia adyuvante con base en antraciclina. Los pacientes recibieron tratamiento con trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad.

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

El método de prueba para la sobreexpresión de HER2, utilizado para determinar la elegibilidad de los pacientes en los estudios pivotaes de trastuzumab como monoterapia y trastuzumab más paclitaxel, empleó tinción inmunohistoquímica para HER2 del material fijado de tumores de mama con el uso de los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formalina o en fijador de Bouin. Este ensayo clínico de investigación realizado en un laboratorio central utilizó una escala de 0 a 3+. Se incluyeron los pacientes clasificados con tinción de 2+ o 3+, mientras que se excluyeron los pacientes con tinción de 0 o 1+. Más del 70% de los pacientes inscritos exhibieron una sobreexpresión de 3+. Los datos indican que los efectos benéficos fueron mayores entre los pacientes con niveles más altos de sobreexpresión de HER2 (3+).

El método de prueba principal utilizado para determinar la positividad de HER2 en el estudio pivotal de docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Se llevó a cabo una prueba a una minoría de pacientes mediante la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). En este ensayo, el 87% de los pacientes ingresados tuvieron una enfermedad que fue IHC3+, y el 95% de los pacientes ingresados tuvo una enfermedad que fue IHC3+ y/o FISH positivo.

Dosificación semanal en el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de los estudios con monoterapia y con terapia combinada se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: Resultados de eficacia de los estudios con monoterapia y con terapia de combinación

Parámetro	Monoterapia	Terapia de combinación			
	Trastuzumab ¹ N=172	Trastuzumab más paclitaxel ² N=68	Paclitaxel ² N=77	Trastuzumab más docetaxel ³ N=92	Docetaxel ³ N=94
Tasa de respuesta (IC del 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (IC del 95%)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15,0)	5,7 (4,6-7,6)
Mediana TTP (meses) (IC del 95%)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12,0)	3,0 (2,0-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Mediana de Supervivencia (meses) (IC del 95%)	16,4 (12,3-ne)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no se pudo calcular o que aún no se había alcanzado.

1. Estudio H0649g: Subconjunto de pacientes ICH3+
2. Estudio H0648g: Subconjunto de pacientes ICH3+
3. Estudio M77001: Conjunto de análisis completo (intención de tratar), resultados de 24 meses

Terapia de combinación con trastuzumab y anastrozol

Se ha estudiado trastuzumab en combinación con anastrozol para el tratamiento de primera línea del CMM en pacientes posmenopáusicas con sobreexpresión de HER2, con receptor de hormona positivo (es decir, receptor de estrógeno [ER] y/o receptor de progesterona [PR]). Se duplicó la supervivencia libre de progresión en el grupo de trastuzumab más anastrozol, en comparación con el grupo de anastrozol (4,8 meses, frente a 2,4 meses). Para los demás parámetros, las mejoras observadas para la combinación fueron para la respuesta general (16,5% frente al 6,7%); el índice de beneficio clínico (42,7% frente al 27,9%); el tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). Para el tiempo de respuesta y la duración de la respuesta, no se documentó ninguna diferencia entre los grupos. La supervivencia global mediana se prolongó a 4,6 meses, para las pacientes del grupo de combinación. La diferencia no fue estadísticamente significativa; sin embargo, más de la mitad de las pacientes del grupo de

anastrozol solamente se cambiaron al régimen que contenía trastuzumab después de la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada tres semanas en el cáncer de mama metastásico

Los resultados de eficacia de los estudios no comparativos con monoterapia y con terapia de combinación se resumen en la Tabla 5:

Tabla 5: Resultados de eficacia de los estudios no comparativos con monoterapia y con terapia de combinación

Parámetro	Monoterapia		Terapia de combinación	
	Trastuzumab ¹ N=105	Trastuzumab ² N=72	Trastuzumab más paclitaxel ³ N=32	Trastuzumab más docetaxel ⁴ N=110
Tasa de respuesta (IC del 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediana de duración de la respuesta (meses) (rango)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Mediana TTP (meses) (IC del 95%)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11-16)
Mediana de supervivencia (meses) (IC del 95%)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP = tiempo hasta la progresión; “ne” indica que no se pudo calcular o que aún no se había alcanzado.

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

Localizaciones de progresión

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

Cáncer de mama precoz (escenario adyuvante)

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

En el escenario del tratamiento adyuvante, se investigó trastuzumab en 4 ensayos multicéntricos de gran tamaño, aleatorizados.

- Se diseñó el estudio BO16348 para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas, frente a la observación en pacientes con CMP HER2 positivo luego de una cirugía, con quimioterapia y radioterapia establecidas (si fuera aplicable). Además, se realizó la comparación de dos años de tratamiento con trastuzumab, frente a un año de tratamiento con trastuzumab. A las pacientes asignadas para recibir trastuzumab se les administró una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 que comprenden los análisis conjuntos se diseñaron para investigar la utilidad clínica de la combinación del tratamiento con trastuzumab con paclitaxel, seguido de quimioterapia AC; además, en el estudio NCCTG N9831, se investigó la incorporación de trastuzumab secuencialmente a la quimioterapia AC→P en pacientes con CMP HER2 positivo luego de la cirugía.
- El estudio BCIRG 006 se diseñó para investigar la combinación del tratamiento de trastuzumab con docetaxel, luego de la quimioterapia AC o en combinación con docetaxel y carboplatino en pacientes con CMP HER2 positivo luego de la cirugía.

El cáncer de mama precoz en el ensayo HERA se limitó al adenocarcinoma de mama invasivo, primario y operable, con ganglios axilares positivos o ganglios axilares negativos, si los tumores eran de al menos 1 cm de diámetro.

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

En el estudio BCIRG 006 HER2 positivo, CMP se definió como pacientes con ganglio linfático positivo o pacientes con ganglio negativo de alto riesgo sin afectación de los ganglios linfáticos (pN0) y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño del tumor mayor que 2 cm, receptor de estrógeno y progesterona negativo, grado histológico y/o nuclear 2-3, o edad <35 años).

Los resultados de eficacia del ensayo BO16348 luego de una mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** se resumen en la Tabla 6:

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio BO16348

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio BO16348

Parámetro	Mediana de seguimiento de 12 meses*		Mediana de seguimiento de 8 años**	
	Observación N=1693	Trastuzumab 1 Año N= 1693	Observación N= 1697***	Trastuzumab 1 Año N = 1702***
Supervivencia libre de				
- No. de pacientes con evento	219 (12,9%)	127 (7,5%)	570 (33,6%)	471 (27,7%)
- No. de pacientes sin evento	1474 (87,1%)	1566 (92,5%)	1127 (66,4%)	1231 (72,3%)
Valor p frente a la Observación	<0,0001		<0,0001	
Razón de riesgo frente a la Observación	0,54		0,76	
Supervivencia sin recurrencia				
- No. de pacientes con evento	208 (12,3%)	113 (6,7%)	506 (29,8%)	399 (23,4%)
- No. de pacientes sin evento	1485 (87,7%)	1580 (93,3%)	1191 (70,2%)	1303 (76,6%)
Valor p frente a la Observación	<0,0001		<0,0001	
Razón de riesgo frente a la Observación	0,51		0,73	
Supervivencia libre de enfermedad a distancia				
- No. de pacientes con evento	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)
- No. de pacientes sin evento	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Valor p frente a la Observación	<0,0001		<0,0001	
Razón de riesgo frente a la Observación	0,50		0,76	
Supervivencia global (muerte)				
- No. de pacientes con evento	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- No. de pacientes sin evento	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Valor p frente a la Observación	0,24		0,0005	
Razón de riesgo –{frente a la Observación	0,75		0,76	

*El desenlace co-primario SLE de 1 año frente a la observación cumplió con el límite estadístico predefinido.

**Análisis final (que incluye el cambio del 52% de las pacientes del grupo de observación al de trastuzumab).

***Existe una discrepancia en el tamaño de la muestra general, debido a la pequeña cantidad de pacientes que se aleatorizaron después de la fecha de corte para el análisis de la mediana de seguimiento de 12 meses.

Los resultados de eficacia del análisis de eficacia interino cruzaron el límite estadístico preespecificado del protocolo para la comparación de 1 año con trastuzumab frente al

grupo de observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el Razón de riesgo (HR) para la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue 0,54 (IC del 95% 0,44; 0,67), el cual se traduce en un beneficio absoluto, en términos de tasa de supervivencia libre de enfermedad a 2 años, de 7,6 puntos porcentuales (85,8% frente a 78,2%) a favor del grupo de trastuzumab.

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

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

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

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

Se administró de manera simultánea doxorubicina y ciclofosfamida, de la siguiente manera:

- doxorubicina por bolo intravenoso en dosis de 60 mg/ m², administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida por vía intravenosa, en dosis de 600 mg/ m², durante 30 minutos, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Se administró paclitaxel, en combinación con trastuzumab, de la siguiente manera:

- paclitaxel por vía intravenosa - 80 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrado semanalmente durante 12 semanas.
- o
- paclitaxel por vía intravenosa - 175 mg/m² como infusión intravenosa continua, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

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

Tabla 7. Resumen de los resultados de eficacia del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 al momento del análisis definitivo de la SLE*

Parámetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	Razón de riesgo frente a AC→P (IC del 95%) Valor p
Supervivencia libre de enfermedad No. de pacientes con evento (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001
Recurrencia a distancia No. de pacientes con evento	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) p <0,0001
Muertes (evento SG): No. de pacientes con evento	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) p=0,014**

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

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

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

Para el desenlace primario, SLE, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel tuvo como resultado una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Razón de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de estimaciones de la tasa de supervivencia libre de enfermedad de 3 años de 11,8 puntos porcentuales (87,2% frente a 75,4%), a favor del grupo de AC→PH (trastuzumab).

Al momento de una actualización de seguridad después de una mediana de 3,5 a 3,8 años de seguimiento, un análisis de la SLE vuelve a confirmar la magnitud del beneficio demostrado en el análisis definitivo de la SLE. A pesar del cambio a trastuzumab en el grupo de control, la incorporación de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel provocó una disminución del 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel también provocó una disminución del 37% en el riesgo de muerte.

El análisis final preplanificado de la SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se llevó a cabo cuando habían ocurrido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo de AC→PH). El tratamiento con AC→PH tuvo como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la SG, en comparación con AC→P (HR estratificado=0,64; IC del 95% [0,55; 0,74]; valor p de rango logarítmico de <0,0001). A los 8 años, se calculó que la tasa de supervivencia era del 86,9% en el grupo de AC→PH y del 79,4% en el grupo de AC→P, un beneficio absoluto del 7,4% (IC del 95% 4,9%; 10,0%).

Los resultados finales de la SG del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 8 que se encuentra a continuación:

Tabla 8. Análisis final de la supervivencia global del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831

Parámetro	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	Valor p frente a AC→P	Razón de riesgo frente a AC→P (IC del 95%)
Muertes (evento SG): No. de pacientes con evento (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

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

Docetaxel se administró de la siguiente manera:

- docetaxel intravenoso - 100 mg/m² como infusión intravenosa en 1 hora, administrada cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, luego el día 1 de cada ciclo posterior).
- o
- docetaxel intravenoso - 75 mg/m² como infusión intravenosa en 1 hora, administrada cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, luego el día 1 de cada ciclo posterior).

El cual fue seguido por:

- carboplatino - en el ABC objetivo = 6 mg/mL/min administrado por infusión intravenosa durante de 30 a 60 minutos, con repetición cada 3 semanas, durante un total de seis ciclos

Trastuzumab se administró de forma semanal con quimioterapia y a partir de entonces cada 3 semanas durante un total de 52 semanas.

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

Tabla 9: Descripción general de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a AC→DH

Parámetro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Razón de riesgo frente a AC→D (IC del 95%) Valor p
Supervivencia libre de enfermedad No. de pacientes con evento	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001
Recurrencia a distancia No. de pacientes con evento	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p <0,0001
Muertes (evento de SG) No. de pacientes con evento	80	49	0,58 (0,40; 0,83), p = 0,0024

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

Tabla 10: Descripción general de los análisis de eficacia de BCIRG 006 AC→D frente a DCarbH

Parámetro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Razón de riesgo frente a AC→D (IC del 95%)
Supervivencia libre de enfermedad No. de pacientes con evento	195	145	0,67 (0,54; 0,83), p = 0,0003
Recurrencia a distancia No. de pacientes con evento	144	103	0,65 (0,50; 0,84), p = 0,0008
Muertes (evento de SG) No. de pacientes con evento	80	56	0,66 (0,47; 0,93), p = 0,0182

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

En el estudio BCIRG 006, para el criterio primario de valoración, SLE, razón de riesgo se traduce en un beneficio absoluto, en términos de los cálculos de la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años de 5,8 puntos porcentuales (86,7% frente a 80,9%), a

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

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

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

Tabla 11: Resultados del análisis exploratorio Post-Hoc del análisis conjunto de los estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006, que combinan eventos de SLE y eventos cardiacos sintomáticos

	AC→PH (frente a AC→P) (NSABP B- 31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente a AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente a AC→D) (BCIRG 006)
Análisis de eficacia primaria Razón de riesgo de DFS (IC del 95%) Valor p	0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Análisis de eficacia en el seguimiento a largo plazo** Razón de riesgo de SLE (IC del 95%) Valor p	0,61 (0,54; 0,69) p <0,0001	0,72 (0,61; 0,85) p <0,0001	0,77 (0,65; 0,90) p=0,0011
Análisis exploratorio post-hoc con SLE y eventos cardiacos sintomáticos Seguimiento a largo plazo** Razón de riesgo (IC del 95%)	0,67 (0,60; 0,75)	0,77 (0,66; 0,90)	0,77 (0,66; 0,90)

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

IC=intervalo de confianza

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

** La duración mediana del seguimiento a largo plazo para el Análisis Conjunto de los estudios clínicos fue de 8,3 años (rango: de 0,1 a 12,1) para el grupo de AC→PH y de 7,9 años (rango: de 0,0 a 12,2) para el grupo de AC→P; La duración mediana del

seguimiento a largo plazo para el estudio BCIRG 006 fue de 10,3 años en el grupo de AC→D (rango: de 0,0 a 12,6) y el grupo de DCarbH (rango: de 0,0 a 13,1) y fue de 10,4 años (rango: de 0,0 a 12,7) en el grupo de AC→DH

Cáncer de mama precoz (escenario neoadyuvante - adyuvante)

Hasta ahora, no se dispone de resultados con los que se pueda comparar la eficacia de trastuzumab administrado con quimioterapia en el escenario adyuvante con la eficacia obtenida en el escenario neoadyuvante/adyuvante.

En el escenario de tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se diseñó el estudio MO16432, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, para investigar la eficacia clínica de la administración simultánea de trastuzumab con la quimioterapia neoadyuvante, incluida una antraciclina y un taxano, seguido de trastuzumab adyuvante, hasta una duración de tratamiento total de 1 año. El estudio reclutó a pacientes con CMP recién diagnosticado localmente avanzado (estadio III) o inflamatorio. Se aleatorizó a las pacientes con tumores HER2+ para que recibieran quimioterapia neoadyuvante de manera simultánea con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante o solamente quimioterapia neoadyuvante.

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

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

seguido de

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

seguido de

- CMF el día 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos

seguido, después de la cirugía, de

- ciclos adicionales de trastuzumab adyuvante (hasta completar 1 año de tratamiento)

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

Tabla 12: Resultados de eficacia MO16432

Parámetro	Quimio + trastuzumab (n=115)	Quimio solamente (n=116)	
Supervivencia libre de eventos No. de pacientes con evento	46	59	Razón de riesgo (IC del 95%) 0,65 (0,44; 0,96), p = 0,0275
Respuesta patológica completa total* (IC del 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Supervivencia global No. de pacientes con evento	22	33	Razón de riesgo (IC del 95%) 0,59 (0,35; 1,02), p = 0,0555

* definido como ausencia de cualquier tipo de cáncer invasivo, tanto en las mamas como en los nódulos axilares

Se calculó un beneficio absoluto de 13 puntos porcentuales a favor del grupo de trastuzumab, en términos de la tasa de supervivencia sin eventos de 3 años (65% frente al 52%).

Cáncer gástrico metastásico

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

La quimioterapia se administró de la siguiente manera:

- capecitabina - 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día durante 14 días cada 3 semanas, durante 6 ciclos (de la noche del día 1 a la mañana del día 15 de cada ciclo).
- o
- 5 fluorouracilo por vía intravenosa - 800 mg/m²/día como infusión intravenosa continua durante 5 días, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (días 1 a 5 de cada ciclo).

Cualquiera de los dos se administró con:

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

Los resultados de eficacia del estudio BO18225 se resumen en la Tabla 13:

Tabla 13: Resultados de Eficacia BO18225

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

FP + H: Fluoropirimidina/cisplatino + trastuzumab

FP: Fluoropirimidina/cisplatino

^a Cociente de probabilidades

Los pacientes que se reclutaron para el ensayo no habían recibido tratamiento previo para adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica HER2 positivo localmente avanzado o recurrente y/o

metastásico e inoperable, no susceptible de tratamiento curativo. El desenlace primario fue supervivencia global, que se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. Al momento del análisis, un total de 349 pacientes aleatorizados habían fallecido: 182 pacientes (62,8%) del grupo de control y 167 pacientes (56,8%) del grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debieron a eventos relacionados con el cáncer subyacente.

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

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

Estudios Clínicos

El programa de desarrollo clínico biosimilar para Trazimera® incluyó un total de dos ensayos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, con control activo conducidos 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-EU administrado en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. El desenlace primario 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 basado en las evaluaciones de una revisión radiológica central. El análisis del desenlace primario cumplió con el criterio de equivalencia preespecificado.

El estudio B3271004 fue un ensayo que comparó Trazimera® con Herceptin-EU administrado en combinación con Taxotere y carboplatino en pacientes con cáncer de mama operable positivo para HER-2, en el escenario neoadyuvante. Los desenlaces secundarios del estudio incluyeron 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, seguridad e inmunogenicidad. El porcentaje de pacientes que logró pCR, según 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-EU. No existe ninguna diferencia clínicamente significativa en la eficacia o la seguridad entre Trazimera® y el producto de referencia Herceptin-EU, cuando se administra por vía intravenosa en sujetos con cáncer de mama positivo para HER-2.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de trastuzumab en un análisis con un modelo de farmacocinética poblacional que utilizó datos agrupados de 1582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM HER2 positivo, CMP, CGA (cáncer gástrico avanzado) u otros tipos de tumores positivo, y voluntarios sanos, en 18 ensayos de Fase I, II y III donde se recibía trastuzumab IV. Un modelo bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central describió el perfil de concentración-tiempo de trastuzumab. Debido a la eliminación no lineal, la depuración total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir el valor de la constante para la vida media de trastuzumab. La $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo posológico (consulte la Tabla 16). Las pacientes con CMM y CMP presentan similares parámetros PK (p. ej., depuración [CL], volumen del compartimento central [Vc]) y exposiciones en el estado estacionario de la población predictora (C_{min} , C_{max} y ABC). La depuración lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron de 8,81 mg/día para el índice máximo de eliminación (V_{max}) y de 8,92 $\mu\text{g/mL}$ para la constante de Michaelis-Menten (K_m) en el caso de las pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para las pacientes con CMM y CMP y de 3,63 L para las pacientes con CGA.

En el modelo de farmacocinética poblacional final, además del tipo de tumor primario, se identificó que el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y la albúmina séricas eran covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin

embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición de trastuzumab indica que no es probable que dichas covariables tengan un efecto clínicamente significativo sobre las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición PK de la población predictora (mediana con percentiles 5 a 95) y los valores de los parámetros PK en concentraciones clínicamente relevantes (C_{máx} y C_{mín}) para pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes de dosificación aprobados semanalmente y cada 3 semanas se muestran en la Tabla 14 (Ciclo 1), en la Tabla 15 (estado estacionario) y en la Tabla 16 (parámetros PK).

Tabla 14: Valores de exposición PK del ciclo 1 de la población predictora (mediana con percentiles 5 a 95) para los regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{mín} (µg/mL)	C _{máx} (µg/mL)	ABC 0-21 días (µg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	CMP	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	CGA	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMB	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	CMP	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabla 15: Valores de exposición PK en el estado estacionario de la población predictora (mediana con percentiles 5 a 95) para los regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C _{mín,ss*} (µg/mL)	C _{máx,ss**} (µg/mL)	ABC _{ss} , 0-21 días (µg.día/mL)	Tiempo hasta el estado de equilibrio*** (semana)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMB	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15

	CGA	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMB	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	CMP	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*C_{mín,ss} – C_{mín} en estado estacionario

**C_{máx,ss} = C_{máx} en estado de equilibrio

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

Tabla 16: Valores de los parámetros PK en el estado estacionario de la población predictora para los regímenes de dosificación IV de trastuzumab en pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de CL total desde la C _{máx, ss} a la C _{mín, ss} (L/día)	Rango t _{1/2} desde la C _{máx, ss} a la C _{mín, ss} (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMB	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	CMP	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	CGA	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMB	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	CMP	390	0,184-0,221	19,7-23,2

Lavado de Trastuzumab

Se evaluó el periodo de lavado de trastuzumab luego de la administración intravenosa cada semana o cada 3 semanas mediante el uso del modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son de <1 µg/mL (aproximadamente el 3% C_{min,ss} de la población predictora, o aproximadamente el 97% del lavado) en 7 meses.

HER2 ECD circulante

Los análisis exploratorios de covariables con información en solamente un subconjunto de pacientes indicaron que los pacientes con un mayor nivel de HER2-ECD circulante presentaban una depuración no lineal más rápida (menor Km) (P <0,001). Hubo una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de SGOT/AST; los niveles de SGOT/AST pueden haber explicado parte del efecto del antígeno circulante sobre la depuración.

Los niveles iniciales de HER2-ECD circulante observados en pacientes con CGM fueron comparables con los de pacientes que tenían CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre la depuración de trastuzumab.

Estudios Farmacocinéticos Comparativos de 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-EU y Herceptin-US administrados por vía intravenosa.

Los IC del 90% para el cociente producto de prueba/producto de 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-US y de Trazimera® con Herceptin-EU. El cociente producto de prueba/producto de 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-US.; 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-EU.

En el estudio B3271004 realizado en pacientes con cáncer de mama precoz tratado con Trazimera® o Herceptin-EU, en combinación con Taxotere y carboplatino, el desenlace primario del estudio fue el porcentaje de pacientes con C_{trough} del Ciclo 5 (concentración de trastuzumab previa a la dosis del Ciclo 6) $>20 \mu\text{g/mL}$. El análisis del desenlace primario cumplió con el criterio de no inferioridad. El estudio demostró un porcentaje comparable de pacientes en estado estacionario (Ciclo 5) $C_{trough} >20 \mu\text{g/mL}$ de Trazimera® y Herceptin-EU.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

No hay evidencia de toxicidad aguda o toxicidad de múltiples dosis en estudios hasta los 6 meses de duración, o toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad femenina o toxicidad gestacional tardía / estudios de transferencia placentaria con trastuzumab. Trastuzumab no es genotóxico.

No se han realizado estudios en animales a largo plazo para establecer el potencial carcinogénico de trastuzumab, o para determinar sus efectos en la fertilidad en hombres.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1. Incompatibilidades

Este medicamento no debe ser mezclado o diluido con otros productos medicinales con excepción de los mencionados en la sección 6.3.

No diluir con dextrosa o soluciones de glucosa.

6.2. Precauciones especiales para el almacenamiento

Presentación de 440mg:

El polvo liofilizado de Trazimera debe almacenarse en refrigeración (entre 2 y 8°C) y puede usarse durante 48 meses a partir de la fecha de fabricación. Los viales sin abrir de Trazimera® pueden retirarse de la refrigeración y almacenarse a una temperatura máxima de 30° C hasta por 3 meses.

Para condiciones de almacenamiento del producto una vez abierto, consulte la sección 6.3

6.3. Precauciones especiales para la conservación

Presentación de 440 mg + agua bacteriostática para inyección (BWFI, por sus siglas en inglés):

Se debe usar una técnica aséptica apropiada. Cada vial de 440 mg de Trazimera® se reconstituye con 20 mL de BWFI, que contiene alcohol bencílico al 1.1% como conservante (no suministrado). Esto produce una solución multidosis que contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 mL de agua estéril para inyección (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 sacudir la solución reconstituida puede provocar problemas con la cantidad de Trazimera® que se puede extraer del vial.

La solución reconstituida no debe congelarse.

Instrucciones para la reconstitución

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

La formación de espuma en la reconstitución no es inusual. Permita que el vial permanezca en reposo por aproximadamente 5 minutos. El trastuzumab reconstituido da

como resultado una solución clara a ligeramente opalescente e incolora a amarillo pálido-marrón y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Conserve Trazimera® reconstituida a 2°C – 8°C.

- Después de la reconstitución con BWFI, la solución reconstituida debe almacenarse en refrigeración (de 2 a 8°C) máximo por 28 días.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución de infusión debe usarse de inmediato. El producto no debe almacenarse después de la dilución, a menos que esto se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

- Después de la reconstitución con SWFI, la solución reconstituida debe almacenarse en refrigeración (de 2 a 8 °C) máximo por 48 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución de infusión se deben usar inmediatamente. El producto no está destinado a almacenarse después de la reconstitución y dilución, a menos que esto se haya realizado bajo condiciones asépticas controladas y validadas. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario.

La solución reconstituida no debe congelarse.

Después de la dilución de la solución reconstituida, la solución de infusión debe almacenarse a una temperatura máxima de 30°C hasta por 24 horas después de la reconstitución.

Determinar el volumen de la solución requerida:

- Basado en una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis semanal posterior de 2 mg de trastuzumab /kg de peso corporal:

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

- Basado en una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis posterior 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 vial y agregarla a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro sódico 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 Trazimera® y polivinilcloruro, polietileno, polipropileno o bolsas de etileno acetato de vinilo o botellas IV de vidrio.

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

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.

TRAZIMERA está destinado para un único uso, ya que el producto no contiene preservantes. Cualquier producto sin usar o material de desecho debe ser dispuesto de acuerdo con los requerimientos locales.