República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1136-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 4 de Marzo de 2020

Referencia: 1-47-1110-430-18-9

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-430-18-9 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto TRAZIMERA/ TRASTUZUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el REM del producto TRAZIMERA para la indicación solicitada.

Que asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado por expediente 1-47-1110-391-18-4 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario

incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos, 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto TRAZIMERA/ TRASTUZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados el área técnica anteriormente citada.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal TRAZIMERA.

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER SRL la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial TRAZIMERA y nombre genérico: TRASTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2. será importada a la República Argentina por PFIZER S.R.L. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 4°.- Acéptese el texto de rótulo etiquetas que consta en el Anexo IF-2019-88365591-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Acéptese el texto de rótulo estuches que consta en el Anexo IF-2019-88365527-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6°.- Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 7°.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-88365367-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 8°.-En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 9°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 10.- A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, PFIZER S.R.L. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos.

ARTICULO 11.- Establécese que la firma PFIZER S.R.L. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 12.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 13.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 14.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 15.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento asi como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 16.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTICULO 17.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 18.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: PFIZER S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TRAZIMERA

Nombre genérico: TRASTUZUMAB

Concentración: 150 mg y 440 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE IV

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

FRASCO AMPOLLA CON 150 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
TRASTUZUMAB	150	MG
EXCIPIENTES	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**

L-HISTIDINA	2.8	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	3.4	MG
SACAROSA	138	MG
POLISORBATO 20	0.6	MG

FRASCO AMPOLLA CON 440 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
TRASTUZUMAB	440	MG
EXCIPIENTES	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
L-HISTIDINA	8.3	MG
CLORHIDRATO DE L- HISTIDINA MONOHIDRATADA	10	MG
SACAROSA	405	MG
POLISORBATO 20	1.8	MG

Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s: BIOTECNOLOGICO

Envase primario:

pRESENTACIÓN 150 MG (MONODOSIS): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON POLVO LIOFILIZADO, CON TAPON DE CLOROBUTILO

pRESENTACIÓN 440 MG (MULTIDOSIS): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON POLVO LIOFILIZADO, CON TAPON DE CLOROBUTILO; Y FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO

TRANSPARENTE TIPO I CON SOLVENTE, CON TAPON DE CLOROBUTILO

Presentaciones:

pRESENTACIÓN 150 MG (MONODOSIS): ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO.

pRESENTACIÓN 440 MG (MULTIDOSIS): ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO Y FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON SOLVENTE.

Periodo de vida útil: 48 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2°C - 8°C UNA VEZ RECONSTITUIDO CONSERVAR 48 HORAS ENTRE 2°C- 8°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vìa de administración: INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Cáncer de mama metastásico- TRAZIMERA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean aptos para estos tratamientos. Los pacientes positivos al receptor hormonal deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que no sean aptos para recibir este tratamiento.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz- TRAZIMERA está indicado para el tratamiento de de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) positivo al HER2:

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

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con TRAZIMERA

para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

TRAZIMERA se deba administrar solamente a pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz, cuyos tumores presenten sobreexpresión del HER2 amplificación del gen HER2 determinadas mediante un método exacto y validado

Cáncer gástrico metastásico- TRAZIMERA en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastasico positivo a HER2 en el estómago o en la unión gastroesofágica que no hayan recibido un tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastasica.

TRAZIMERA debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores presenten una sobreexpresión del HER2, definida a partir de un resultado de inmunohistoquimica IHQ2+ y un resultado confirmatorio de hibridación in situ cromogenica con plata SISH o hibridización situación sondas fluorescentes o a partir FISH de un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

BOHERINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co KG. BIRKERDORFER 65. BIBERACH. ALEMANIA. ELABORADOR DEL INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV. RIJKSWEG 12. PUURS. BELGICA. ELABORADOR DE PODUCTO TERMINADO. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÒN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

PFIZER S.R.L. -CARLOS BERG 3669- CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES- PEPUBLICA ARGENTINA.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-430-18-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.03.04 10:30:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.04 10:30:42 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 197 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ETIQUETA

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB 150 mg
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Pfizer SRL

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365591-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T.
FOLIO
198
MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ETIQUETA

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB 440 mg
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Pfizer SRL

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88285591-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ETIQUETA - Solvente para Trazimera 440 mg

Agua bacteriostática para inyectables
20 mL

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

Solvente para Trazimera, Trastuzumab 400 mg.
Contiene: Agua para inyectables, Alcohol bencílico 1,1% P/V

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Pfizer SRL

PFIZER S.R.L.
VERONICA P. SIMUNIC
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada

IF-2019-88365591-APN-DECBR#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88365591-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: ROTULO ETIQUETA TRAZIMERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:47 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:47 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 195 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ESTUCHE

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB 150 mg
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada Industria Belga

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla monodosis contiene: Trastuzumab 150 mg.
Excipientes: Clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-histidina, Sacarosa, Polisorbato 20

La solución reconstituida de Trazimera contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACION: Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACIÓN: Envases que contienen 1 frasco ampolla.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 196 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

ESTUCHE

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB 440 mg
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada — Industria Belga

"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla multidosis contiene: Trastuzumab 440 mg.
Excipientes: Clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-histidina, Sacarosa, Polisorbato 20
Cada frasco ampolla con solvente contiene agua bacteriostática para inyectables: Agua para inyectables 20 mL, Alcohol bencílico 220 mg (1,1% P/V)

La solución reconstituida de Trazimera contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

LOTE N°:

VENCIMIENTO:

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

CONSERVACION: Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACIÓN: Envases que contienen 1 frasco ampolla + 1 frasco ampolla con solvente.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365527-APN-DECBR#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88365527-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: ROTULO ESTUCHE TRAZIMERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:32 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:33 -03'00'

A.N.M.A.T. FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

COMPOSICIÓN

Trazimera 150 mg
Cada frasco ampolla monodosis contiene: Trastuzumab 150 mg.
Excipientes: Clorhidrato de L-histidina monohidrato 3,4 mg, L-histidina 2,8 mg, Sacarosa 138 mg, Polisorbato 20 0,6 mg.

Trazimera 440 mg
Cada frasco ampolla multidosis contiene: Trastuzumab 440 mg.
Excipientes: Clorhidrato de L-histidina monohidrato 10 mg, L-histidina 8,3 mg, Sacarosa 405 mg, Polisorbato 20 1,8 mg.
Cada frasco ampolla con solvente contiene agua bacteriostática para inyectables: Agua para inyectables 20 mL, Alcohol bencílico 220 mg (1,1% P/V)

DESCRIPCIÓN

Cada frasco ampolla contiene 150 mg o 440 mg de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal de IgG1 humanizado producido mediante el cultivo de suspensión celular de mamíferos (ovario de hámster chino) y purificado mediante cromatografía, incluidos los procedimientos específicos de inactivación y eliminación.

La solución reconstituida de Trazimera contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal. Código ATC: L01XC03.

INDICACIONES

Cáncer de Mama

Cáncer de Mama Metastásico (CMM)
Trazimera está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico positivo al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2):

- como monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que han recibido al menos dos regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que los pacientes no sean aptos para recibir estos tratamientos. Los pacientes positivos al receptor hormonal también deben haber fracasado con la terapia hormonal, a menos que no sean aptos para recibir estos tratamientos.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 202 MESA DE ENTRADAS

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM positivo al receptor hormonal, que no hayan sido tratadas previamente con trastuzumab.

Cáncer de Mama Precoz (CMP)
Trazimera está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo al HER2.

- después de una cirugía, quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante) y radioterapia (si es aplicable) (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

- después de una quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con una quimioterapia adyuvante que consta de docetaxel y carboplatino.

- en combinación con una quimioterapia neoadyuvante seguida de una terapia adyuvante con trastuzumab, para enfermedades localmente avanzadas (incluidas las inflamatorias) o tumores >2 cm de diámetro (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Trastuzumab se debe administrar solamente a pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz, cuyos tumores presenten sobreexpresión del HER2 o amplificación del gen HER2, determinadas mediante un método exacto y validado (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Cáncer Gástrico Metastásico (CGM)
Trazimera en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastásico positivo al HER2 en el estómago o en la unión gastroesofágica que no hayan recibido tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastásica.

Trazimera se debe administrar solamente a pacientes con cáncer gástrico metastásico cuyos tumores presenten una sobreexpresión del HER2, definida a partir de un resultado de inmunohistoquímica IHQ2+ y un resultado confirmatorio de hibridación *in situ* cromogénica con plata (SISH) o hibridación *in situ* con sondas fluorescentes (FISH), o a partir de un resultado de IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Trazimera es un medicamento biosimilar. Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de IgG1 contra el HER2. Se observa una sobreexpresión del HER2 en un 20% a un 30% de los casos de cáncer de mama primarios. Los estudios de las tasas de positividad al HER2 en el cáncer gástrico (CG) cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ), e hibridación in situ por fluorescencia (FISH) o hibridación in situ por colorimetría (CISH) han demostrado que existe una amplia variación de positividad al HER2 que oscila de un 6,8% a un 34,0% en IHQ y de un 7,1% a un 42,6% en la FISH. Los estudios indican que los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores sobreexpresan al HER2 tienen una supervivencia libre de enfermedad más acortada que los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan al HER2. El dominio extracelular del receptor (ECD, p105) se puede esparcir en el torrente sanguíneo y medir en las muestras del suero.

Mecanismo de acción
Trastuzumab se une con una afinidad y especificidad altas al subdominio IV, una región

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 203 MESA DE ENTRADAS

yuxtamembrana del dominio extracelular del HER2. La unión de trastuzumab al HER2 inhibe la señalización del HER2 independiente del ligando y previene la escisión proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de activación del HER2. Como resultado, trastuzumab ha demostrado, en los ensayos *in vitro* y en animales, que inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan al HER2. De manera adicional, trastuzumab es un mediador potente de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC). La ADCC mediada por trastuzumab, *in vitro*, ha demostrado que ejerce preferentemente sobre las células cancerígenas que sobreexpresan al HER2, en comparación con las células cancerígenas que no sobreexpresan al HER2.

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

Detección de la sobreexpresión del HER2 o de la amplificación del gen HER2 en Cáncer de Mama
Trastuzumab únicamente se debe administrar a pacientes cuyos tumores presenten sobreexpresión del HER2 o amplificación del gen HER2, determinadas mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión del HER2 se debe detectar mediante una evaluación basada en técnicas inmunoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La amplificación del gen HER2 se debe detectar mediante FISH o CISH de bloques tumorales fijos. Los pacientes son elegibles para el tratamiento con Trazimera si muestran una fuerte sobreexpresión del HER2, descripta por un puntaje 3+ mediante IHQ o por un resultado de FISH o CISH positivo.

Para garantizar resultados exactos y reproducibles, los análisis se deben realizar en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de puntaje recomendado para evaluar los patrones de tinción de IHQ es el indicado en la Tabla 1:

Tabla 1. Sistema de Puntaje Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción de IHC en el Cáncer de Mama

Puntaje	Patrón de tinción	Evaluación de sobreexpresión del
0	No se observa tinción o se observa tinción de la membrana en <10% de las células tumorales.	Negativa
1+	Se detecta una tinción leve/apenas perceptible de la membrana en >10% de las células tumorales. Las células solamente se tiñen en parte de su membrana.	Negativa
2+	Se detecta una tinción completa de la membrana débil a moderada en >10% de las células tumorales.	Dudosa
3+	Se detecta una tinción completa de la membrana intensa en >10% de las células tumorales.	Positiva

En general, se considera que el resultado por FISH es positivo si la proporción entre el número de copias del gen HER2 por célula tumoral es mayor que o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17, o bien que la cantidad de copias del gen HER2 por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se utilice el cromosoma 17 como control.

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

Para obtener las instrucciones completas sobre la realización del ensayo y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los envases de los ensayos de FISH y CISH

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada legal

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 204 MESA DE ENTRADAS

validados. También se pueden aplicar las recomendaciones oficiales sobre los análisis del HER2.

Con respecto a cualquier otro método que se pueda utilizar para la evaluación de la expresión del gen o proteína HER2, los análisis solamente los deben realizar laboratorios que proporcionen un rendimiento de última generación de los métodos validados. Dichos métodos deben ser claramente precisos y lo suficientemente exactos como para demostrar la sobreexpresión del HER2, y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de HER2 moderada (es decir, 2+) y fuerte (3+).

Detección de la sobreexpresión del HER2 o de la amplificación del gen HER2 en el Cáncer Gástrico
Solamente se debe utilizar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión del HER2 o la amplificación del gen HER2. Se recomienda el test IHQ como primera opción y, en los casos en que también se requiera conocer el estado de la amplificación del gen HER2, se debe emplear hibridación *in situ* con plata (SISH) o FISH. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica SISH. Para garantizar la validación del método y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el análisis del HER2 se debe realizar en un laboratorio con personal capacitado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en las pruebas para determinar HER2.

En el ensayo ToGA (BO18255), los pacientes cuyos tumores eran IHQ3+ o FISH positivos se definieron como positivos al HER2 y, por lo tanto, se incluyeron en el ensayo. Según los resultados de los ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de sobreexpresión de la proteína HER2, definida por un puntaje 3+ mediante IHQ o un puntaje 2+ mediante IHQ y un resultado de FISH positivo.

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

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

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 205 MESA DE ENTRADAS

Tabla 2. Sistema de Puntaje Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción de IHQ en el Cáncer Gástrico

Puntaje	Muestra quirúrgica: patrón de tinción	Muestra de biopsia: patrón de tinción	Evaluación de sobreexpresión del HER2
0	Sin reactividad o reactividad membranosa en <10% de las células tumorales	Sin reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativa
1+	Reactividad membranosa leve/apenas perceptible en ≥10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa leve/apenas perceptible, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativa
2+	Reactividad membranosa lateral o basolateral débil a moderada completa en ≥10% de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa lateral o basolateral débil a moderada completa, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Equívoca
3+	Reactividad membranosa lateral o basolateral fuerte completa en ≥10% de las células tumorales	Grupo de células tumorales con una reactividad membranosa lateral o basolateral fuerte completa, independiente del porcentaje de células tumorales teñidas	Positiva

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

Propiedades Farmacocinéticas

Se evaluó la farmacocinética de trastuzumab en un modelo de análisis farmacocinético poblacional con datos combinados de 1.582 sujetos que incluye pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo, cáncer de mama precoz (CMP), cáncer gástrico metastásico (CGM) u otro tipo de tumores y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos de Fase I, II y III con administración I.V. de trastuzumab. Se describió el perfil concentración-tiempo de trastuzumab con un modelo bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central. Debido a la eliminación no lineal, la depuración total aumentó junto con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante para la vida media de trastuzumab. La t1/2 disminuye junto con las concentraciones en disminución dentro de un intervalo posológico (ver Tabla 5). Los pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros de PK similares [p. ej., depuración (CL), volumen de compartimento central (Vc)] y exposiciones en estado de equilibrio previstas para la población (Cmín, Cmáx 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 CGM. Los valores del parámetro de eliminación no lineal fueron de 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (Vmáx) y de 8,92 µg/mL para la constante de Michaelis-Menten (Km) para los pacientes con CMM, CMP y CGM. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 L para los pacientes con CGM.

En el modelo final de farmacocinética poblacional, además del tipo de tumor primario, se identificó que peso corporal, aspartato aminotransferasa sérica y albúmina son las covariables

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88385445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 206 MESA DE ENTRADAS

estadísticamente significativas que afectan la exposición de trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición de trastuzumab sugiere que es poco probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente importante sobre las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición farmacocinética previstos para la población (mediana con los percentiles 5-95) y los valores de parámetros de PK en concentraciones clínicamente relevantes (Cmáx y Cmín) para pacientes con CMM, CMP y CGM tratados con regímenes de dosis aprobados de q1w (una vez a la semana) y q3w (tres veces a la semana) se exhiben en la Tabla 3 (Ciclo 1), Tabla 4 (estado de equilibrio) y Tabla 5 (parámetros de PK).

Tabla 3. Valores de Exposición Farmacocinética Previstos por Población en el Ciclo 1 (mediana con los percentiles 5-95) para Regímenes de Dosis I.V. de Trastuzumab en Pacientes con CMM, CMP y CGM

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Cmín (µg/mL)	Cmáx (µg/mL)	ABC0-21 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)
	CGM	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2 mg /kg qw	CMM	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	CMP	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tabla 4. Valores de Exposición Farmacocinética en Estado de Equilibrio Previstos por Población (mediana con los percentiles 5-95) para Regímenes de Dosis I.V. de Trastuzumab en Pacientes con CMM, CMP y CGM

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Cmín,ss* (µg/mL)	Cmáx,ss** (µg/mL)	ABCss, 0-21 días (µg.día/mL)	Tiempo hasta el estado de equilibrio*** (semana)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	CGM	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	CMP	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

*Cmín,ss=Cmín en estado de equilibrio

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 207 MESA DE ENTRADAS

**Cmáx,ss=Cmáx en estado de equilibrio

***tiempo hasta alcanzar un 90% del estado de equilibrio

Tabla 5. Valores de Parámetros de PK en Estado de Equilibrio Previstos por Población para los Regímenes de Dosis I.V. de Trastuzumab en Pacientes con CMM, CMP y CGM

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango total de CL desde Cmáx,ss a Cmín,ss (L/día)	Rango de $t_{1/2}$ desde Cmáx,ss a Cmín,ss (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	CMP	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	CGM	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	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 período de lavado de trastuzumab después de la administración intravenosa q1w o q3w con el modelo de farmacocinética poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones <1 µg/mL (aproximadamente 3% de la Cmín,ss prevista por población, o cerca de 97% del período de reposo) cerca de 7 meses.

Antígeno HER2 circulante
Cáncer de mama: Se detectaron concentraciones medibles del dominio extracelular circulante del receptor HER2 (antígeno liberado) en el suero del 64% de los pacientes con tumores en las mamas con sobreexpresión de HER2 (hasta 1880 ng/mL; mediana = 11 ng/mL). Los pacientes con niveles del período inicial más altos de antígeno HER2 circulante tuvieron concentraciones mínimas de suero más bajas de trastuzumab. La mayoría de los pacientes con niveles elevados de antígeno circulante llegaron a las concentraciones séricas objetivo de trastuzumab en la semana 6 en el transcurso de la dosis semanal. No se observó una relación significativa entre el valor del período inicial del antígeno circulante y su efecto clínico.
En pacientes con cáncer gástrico o cáncer de la zona de transición gastroesofágica, no hay información sobre la cantidad de antígeno HER2 en circulación.
Cinética de grupos especiales de pacientes
No se han realizado estudios farmacocinéticos detallados en pacientes ancianos y en pacientes con función renal o hepática disminuidas. Un análisis farmacocinético poblacional demostró que la disfunción renal no afecta la disposición de trastuzumab.
No se ha descubierto que factores como la edad del paciente y la creatinina sérica influyan en las disposiciones farmacológicas de trastuzumab.

Eficacia clínica y seguridad
Cáncer de Mama Metastásico
Trastuzumab se ha administrado en ensayos clínicos como monoterapia para pacientes con CMM que presentan tumores que sobreexpresan al HER2 y que han fracasado en uno o más regímenes de quimioterapia para su enfermedad metastásica (trastuzumab solo).
Trastuzumab también se ha administrado en combinación con paclitaxel o docetaxel para el tratamiento de los pacientes que no han recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes que habían recibido previamente quimioterapia adyuvante a base de

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal
IP-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 208 MESA DE ENTRADAS

antraciclinas se trataron con paclitaxel (175 mg/m^2 como infusión durante 3 horas) con o sin trastuzumab. En el ensayo fundamental de docetaxel (100 mg/m^2 como infusión durante 1 hora) con o sin trastuzumab, un 60% de los pacientes había recibido quimioterapia adyuvante a base de antraciclinas previa. Se trató a los pacientes 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 antraciclinas adyuvantes previas. Sin embargo, trastuzumab más docetaxel fue eficaz en los pacientes, independientemente de si habían recibido o no antraciclinas adyuvantes previas.
El método de prueba para la sobreexpresión del HER2 utilizado para determinar la elegibilidad de los pacientes en los ensayos clínicos fundamentales con monoterapia de trastuzumab y con trastuzumab más paclitaxel empleó la tinción inmunohistoquímica del HER2 de material fijo proveniente de tumores mamarios, por medio de los anticuerpos monoclonales murinos CB11 y 4D5. Estos tejidos se fijaron en formalina o fijador de Bouin. Este ensayo clínico investigativo realizado en un laboratorio central utilizó una escala de 0 a 3+. Se incluyó a los pacientes clasificados con tinción 2+ o 3+, mientras que se excluyó a aquellos con tinción 0 o 1+. Más de un 70% de los pacientes inscritos presentó una sobreexpresión 3+. Los datos indican que los efectos beneficiosos fueron mayores entre aquellos pacientes con niveles más altos de sobreexpresión del HER2 (3+).
El método de prueba principal utilizado para determinar la positividad al HER2 en el ensayo fundamental de docetaxel, con o sin trastuzumab, fue la inmunohistoquímica. Se analizó a una minoría de pacientes mediante FISH. En este ensayo, un 87% de los pacientes ingresados presentaba una enfermedad que era IHQ 3+, y un 95% de los pacientes ingresados presentaba una enfermedad que era IHQ 3+ y/o FISH positiva.

Dosificación Semanal en el Cáncer de Mama Metastásico
Los resultados de eficacia a partir de los estudios de monoterapia y terapia de combinación se resumen en la Tabla 6:

Tabla 6. Resultados de Eficacia a partir de los Estudios de Monoterapia y 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 95%)	18% (13-25)	49% (36-61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
Mediana de la duración de la respuesta (meses) (IC 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 del TTP (meses) (IC 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 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)

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 209 ADMINISTRACIÓN DE ENTRADAS

TTP=tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que aún no se ha alcanzado.

[1] Estudio H0649g: Subconjunto de pacientes con IHQ 3+
[2] Estudio H0648g: Subconjunto de pacientes con IHQ 3+
[3] Estudio M77001: Conjunto de análisis completo (intención de tratar), resultados de 24 meses

Tratamiento 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 del HER2 y positivas al receptor hormonal [es decir, receptor de estrógenos (ER) y/o receptor de progesterona (PR)]. La supervivencia libre de progresión se duplicó en el grupo con trastuzumab más anastrozol, en comparación con anastrozol (4,8 meses frente a 2,4 meses). Con respecto a los otros parámetros, las mejoras observadas con la combinación fueron en la respuesta general (un 16,5% frente a un 6,7%), la tasa de beneficio clínico (un 42,7% frente a un 27,9%) y el tiempo hasta la progresión (4,8 meses frente a 2,4 meses). En cuanto al tiempo hasta la respuesta y la duración de la respuesta, no se pudieron registrar diferencias entre los grupos. La mediana de supervivencia en general se extendió en 4,6 meses para los pacientes en el grupo con la combinación. La diferencia no fue significativa a nivel estadístico; sin embargo, más de la mitad de los pacientes en el grupo con anastrozol solo se trasladó a un régimen con trastuzumab después de la progresión de la enfermedad.

Dosificación cada Tres Semanas en el Cáncer de Mama Metastásico
Los resultados de eficacia a partir de los estudios de monoterapia y terapia de combinación no comparativos se resumen en la Tabla 7:

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 210 MESA DE ENTRADAS

Tabla 7. Resultados de Eficacia a partir de los Estudios de Monoterapia y Terapia de Combinación No Comparativos

Parámetro	Monoterapia		Terapia de Combinación	
	Trastuzumab[1] N=105	Trastuzumab[2] N=72	Trastuzumab más paclitaxel[3] N=32	Trastuzumab más docetaxel[4]
Tasa de respuesta (IC 95%)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
Mediana de la 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 del TTP (meses) (IC 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 95%)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

TTP=tiempo hasta la progresión; "ne" indica que no se pudo estimar o que aún no se ha alcanzado.

[1] Estudio WO16229: dosis de carga de 8 mg/kg, seguida por un cronograma de 6 mg/kg cada 3 semanas
[2] Estudio MO16982: dosis de carga de 6 mg/kg semanalmente × 3; seguida por un cronograma de 6 mg/kg cada 3 semanas
[3] Estudio BO15935
[4] Estudio MO16419

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

Cáncer de Mama Precoz (entorno adyuvante)
El cáncer de mama temprano se define como un carcinoma mamario invasivo primario no metastásico.
En el entorno de tratamiento adyuvante, trastuzumab se investigó en 4 ensayos aleatorizados y multicéntricos de gran tamaño.

- El estudio BO16348 se diseñó para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas frente a la observación en pacientes con CMP positivo al HER2 después de una cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si era aplicable). Además, se realizó una comparación de dos años de tratamiento con trastuzumab frente a un año de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes asignados para recibir trastuzumab recibieron una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada tres semanas durante uno o dos años.
- Los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 que abarcan los análisis conjuntos se diseñaron para investigar la utilidad clínica de combinar el tratamiento con trastuzumab con paclitaxel, seguido de una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC);

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 211 MESA DE ENTRADAS

- adicionalmente, el estudio NCCTG N9831 también investigó la adición de trastuzumab de manera secuencial a la quimioterapia con AC→P en pacientes con CMP positivo al HER2 después de una cirugía.
- El estudio BCIRG 006 se diseñó para investigar la combinación del tratamiento con trastuzumab con docetaxel, ya sea después de una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC) o en combinación con docetaxel y carboplatino, en pacientes con CMP positivo al HER2 después de una cirugía.

El cáncer de mama precoz en el ensayo HERA se limitó al adenocarcinoma mamario invasivo, primario y operable, con ganglios axilares positivos o, en caso de que los tumores tengan al menos 1 cm de diámetro, ganglios axilares negativos.
En el análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831, el CMP se limitó a mujeres con cáncer de mama operable en alto riesgo, definido como positivo al HER2 y con ganglios linfáticos axilares positivos, o positivo al HER2 y con ganglios linfáticos negativos con características de alto riesgo (tamaño tumoral >1 cm y negativo al ER o tamaño tumoral >2 cm, independientemente de su estado hormonal).
En el estudio BCIRG 006, el CMP positivo al HER2 se definió como pacientes con ganglios linfáticos positivos o pacientes con ganglios negativos de alto riesgo sin compromiso de los ganglios linfáticos (pN0) y al menos 1 de los siguientes factores: tamaño de tumor mayor a 2 cm, receptor de estrógenos y receptor de progesterona negativos, grado histológico y/o nuclear de 2 a 3, o edad <35 años.
Los resultados de eficacia a partir del ensayo BO16348 después de la mediana de seguimiento de 12 meses* y 8 años** se resumen en la Tabla 8:

Tabla 8. Resultados de Eficacia a partir del Estudio BO16348

	Mediana de seguimiento de 12 meses*		Mediana de seguimiento de 8 años**	
Parámetro	Observación N=1693	Trastuzumab 1 Año N=1693	Observación N=1697***	Trastuzumab 1 Año N=1702***
Sobrevida libre de enfermedad - N° de pacientes con eventos - N° de pacientes sin eventos Valor *p* frente a la Observación *hazard ratio* frente a la Observación	219 (12,9%) 1474 (87,1%) <0,0001 0,54	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%) <0,0001 0,76	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
Sobrevida libre de recurrencia - N° de pacientes con eventos - N° de pacientes sin eventos Valor *p* frente a la Observación *hazard ratio* frente a la Observación	208 (12,3%) 1485 (87,7%) <0,0001 0,51	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%) <0,0001 0,73	399 (23,4%) 1303 (76,6%)

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 212 MESA DE ENTRADAS

Sobrevida libre de enfermedad distante - N° de pacientes con eventos - N° de pacientes sin eventos Valor *p* frente a la Observación *hazard ratio* frente a la Observación	184 (10,9%) 1508 (89,1%) <0,0001 0,50	99 (5,8%) 1594 (94,6%)	488 (28,8%) 1209 (71,2%) <0,0001 0,76	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
Sobrevida en general (muerte) - N° de pacientes con eventos - N° de pacientes sin eventos Valor *p* frente a la Observación *hazard ratio* frente a la Observación	40 (2,4%) 1653 (97,6%) 0,24 0,75	31 (1,8%) 1662 (98,2%)	350 (20,6%) 1347 (79,4%) 0,0005 0,76	278 (16,3%) 1424 (83,7%)

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

**Análisis final (incluido el traslado de un 52% de los pacientes desde el grupo de observación al grupo con trastuzumab)

***Existe una diferencia en el tamaño de muestra general, debido a una cantidad pequeña de pacientes que se aleatorizó después de la fecha del valor de corte con respecto al análisis de la mediana de seguimiento de 12 meses

Los resultados de eficacia a partir del análisis de eficacia intermedio cruzaron el límite estadístico especificado previamente en el protocolo para la comparación de 1 año de trastuzumab frente a la observación. Después de una mediana de seguimiento de 12 meses, el cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*, HR) para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue de 0,54 (IC del 95%; 0,44; 0,67), lo que se traduce en un beneficio absoluto, en términos de una tasa de sobrevida libre de enfermedad de 2 años, de 7,6 puntos porcentuales (un 85,8% frente a un 78,2%) a favor del grupo con trastuzumab.
Se realizó un análisis final después de una mediana de seguimiento de 8 años, lo que demostró que el tratamiento con trastuzumab de 1 año se asocia a un 24% de reducción del riesgo, en comparación con la observación solamente (HR=0,76, IC del 95% de 0,67; 0,86). Esto se traduce en un beneficio absoluto en términos de una tasa de sobrevida libre de enfermedad de 8 años de 6,4 puntos porcentuales a favor del tratamiento con trastuzumab de 1 año.
En este análisis final, la extensión del tratamiento con trastuzumab hasta una duración de dos años no demostró un beneficio adicional por sobre el tratamiento de 1 año [HR de DFS 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 (un 8,1% frente a un 4,6% en el grupo de tratamiento de 1 año). Más pacientes presentaron al menos un evento adverso de grado 3 ó 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 después de una quimioterapia con antraciclina y ciclofosfamida (AC).

LLD_Arg_EU SPC_13Dec2017_and Swiss SPC_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-82365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 213 MESA DE ENTRADAS

Se administró doxorubicina y ciclofosfamida de manera concurrente de la siguiente manera:

- pulso intravenoso de doxorubicina, a una dosis de 60 mg/m^2, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.
- ciclofosfamida intravenosa, a una dosis de 600 mg/m^2 durante 30 minutos, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos.

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

- paclitaxel intravenoso: 80 mg/m^2 como una infusión intravenosa continua, administrado semanalmente durante 12 semanas.

o

- paclitaxel intravenoso: 175 mg/m^2 como una infusión intravenosa continua, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 1 de cada ciclo).

Los resultados de eficacia a partir del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG 9831 en el momento del análisis definitivo de la SLE se resumen en la Tabla 9. La mediana de la duración del seguimiento fue de 1,8 años para los pacientes en el grupo con AC→P y de 2,0 años para los pacientes en el grupo con AC→PH.

Tabla 9. Resumen de los Resultados de Eficacia a partir del análisis conjunto de los ensayos NSABP B-31 y NCCTG N9831 en el momento del análisis definitivo de la SLE*

Parámetro	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	*hazard ratio* frente a AC→P (IC 95%) Valor *p*
Sobrevida libre de enfermedad N° de pacientes con eventos (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39; 0,59) *p* <0,0001
Recurrencia Distante N° de pacientes con eventos	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37; 0,60) *p* <0,0001
Muerte (evento de sobrevida global): N° de pacientes con eventos	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48; 0,92) *p*=0,014**

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

*En la mediana de la duración del seguimiento de 1,8 años para los pacientes en el grupo con AC→P y de 2,0 años para los pacientes en el grupo con AC→PH.

**El valor p de la sobrevida global no cruzó el límite estadístico especificado previamente para la comparación de AC→PH frente a AC→P

Con respecto al criterio primario de valoración, SLE, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel derivó en una disminución de un 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. El *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto, en términos de las estimaciones de la tasa de sobrevida libre de enfermedad de 3 años de 11,8 puntos porcentuales (un 87,2% frente a un 75,4%) a favor del grupo con AC→PH (trastuzumab).
En el momento de una actualización de seguridad después de una mediana de seguimiento de 3,5 a 3,8 años, un análisis de la SLE ratifica la magnitud del beneficio mostrado en el análisis definitivo de la SLE. A pesar del traslado a trastuzumab en el grupo de control, la adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel derivó en una disminución de un 52% en el riesgo de recurrencia de la enfermedad. La adición de trastuzumab a la quimioterapia con paclitaxel también derivó en una disminución de un 37% en el riesgo de muerte.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 214 MESA DE ENTRADAS

El análisis final planificado con anterioridad de la sobrevida global a partir del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se realizó cuando se habían producido 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo con AC→PH). El tratamiento con AC→PH derivó en una mejora significativa a nivel estadístico en la sobrevida global, en comparación con AC→P (HR estratificado=0,64; IC del 95% [0,55; 0,74]; valor *p* del rango logarítmico <0,0001). A los 8 años, se estimó que la tasa de supervivencia era de un 86,9% en el grupo con AC→PH y de un 79,4% en el grupo con AC→P, un beneficio absoluto de un 7,4% (IC del 95% de 4,9%; 10,0%).
Los resultados de la sobrevida global final a partir del análisis conjunto de los estudios NSABP B-31 y NCCTG N9831 se resumen en la Tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Análisis de Sobrevida en Global Final a partir 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	*hazard ratio* frente a AC→P (IC del 95%)
Muerte (evento de sobrevida global): N° de pacientes con eventos (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55; 0,74)

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

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

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

Docetaxel se administró de la siguiente manera:
- docetaxel intravenoso: 100 mg/m^2 como una infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos (día 2 del primer ciclo de docetaxel, luego día 1 de cada ciclo posterior)

o
- docetaxel intravenoso: 75 mg/m^2 como una infusión intravenosa durante 1 hora, administrado cada 3 semanas durante 6 ciclos (día 2 del ciclo 1, luego día 1 de cada ciclo posterior)

seguido por:
- carboplatino: en el ABC objetivo=6 mg/mL/min administrado mediante infusión intravenosa durante 30 a 60 minutos, lo que se repite cada 3 semanas durante un total de seis ciclos

Trastuzumab se administró semanalmente con quimioterapia y cada 3 semanas a partir de entonces durante un total de 52 semanas.
Los resultados de eficacia de BCIRG 006 se resumen en las Tablas 11 y 12. La mediana de la duración del seguimiento fue de 2,9 años en el grupo con AC→D y de 3,0 años en cada uno de los grupos con AC→DH y DCarbH.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88585445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 215 MESA DE ENTRADAS

Tabla 11. Descripción General de los Análisis de Eficacia a partir de BCIRG 006, AC→D frente AC→DH

Parámetro	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	*hazard ratio* frente a AC→D (IC 95%) Valor *p*
Sobrevida libre de enfermedad N° de pacientes con eventos	195	134	0,61 (0,49; 0,77) p<0,0001
Recurrencia distante N° de pacientes con eventos	144	95	0,59 (0,46; 0,77) p<0,0001
Muerte (evento de sobrevida global) N° de pacientes con eventos	80	49	0,58 (0,40; 0,83) p=0,0024

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

Tabla 12. Descripción General de los Análisis de Eficacia a partir de BCIRG 006, AC→D frente a DCarbH

Parámetro	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	*hazard ratio* frente a AC→D (IC 95%) Valor *p*
Sobrevida libre de enfermedad N° de pacientes con eventos	195	145	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Recurrencia distante N° de pacientes con eventos	144	103	0,65 (0,50; 0,84) p=0,0008
Muerte (evento de sobrevida global) N° de pacientes con eventos	80	56	0,66 (0,47; 0,93) p=0,0182

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

En el estudio BCIRG 006, con respecto al criterio primario de valoración, SLE, el *hazard ratio* se traduce en un beneficio absoluto, en términos de las estimaciones de la tasa de sobrevida libre de enfermedad de 3 años de 5,8 puntos porcentuales (un 86,7% frente a un 80,9%) a favor del grupo con AC→DH (trastuzumab) y de 4,6 puntos porcentuales (un 85,5% frente a un 80,9%) a favor del grupo con DCarbH (trastuzumab), en comparación con AC→D.
En el estudio BCIRG 006, 213/1075 pacientes en el grupo con DCarbH (TCH), 221/1074 pacientes en el grupo con AC→DH (AC→TH) y 217/1073 en el grupo con AC→D (AC→T) presentaron una valoración funcional de Karnofsky ≤90 (ya sea 80 o 90). No se observó un beneficio de la SLE en este subgrupo de pacientes (HR=1,16; IC del 95% [0,73; 1,83] para DCarbH [TCH] frente a AC→D [AC→T]; HR=0,97; IC del 95% [0,60; 1,55] para AC→DH [AC→TH] frente a AC→D).
Además, se realizó un análisis explicativo post-hoc en los conjuntos de datos a partir del análisis conjunto (JA) de los estudios clínicos NSABP B-31/NCCTG N9831* y BCIRG006 que combina los eventos de SLE y los eventos cardíacos sintomáticos, el que se resume en la Tabla 13.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 216 MESA DE ENTRADAS

Tabla 13. Resultados del Análisis Exploratorio Post-Hoc del Análisis Conjunto NSABP B-31/NCCTG N9831* y Estudios Clínicos de BCIRG006 que Combinan Eventos de SLE y Eventos Cardíacos Sintomáticos

	AC→PH (frente a AC→P) (NSABP B-31 y NCCTG N9831)*	AC→DH (frente a AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (frente a AC→D) (BCIRG 006)
Análisis Primario de Eficacia *hazard ratio* SLE (IC 95%) Valor *p*	0,48 (0,39; 0,59) p <0,0001	0,61 (0,49; 0,77) p <0,0001	0,67 (0,54; 0,83) p=0,0003
Análisis de eficacia del seguimiento a largo plazo** *hazard ratio* SLE (IC 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 cardíacos sintomáticos Seguimiento a largo plazo** *hazard ratio* (IC 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

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

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

Cáncer de Mama Precoz (entorno neoadyuvante-adyuvante)

Hasta ahora, no hay resultados disponibles que comparen la eficacia de trastuzumab administrado con quimioterapia en el entorno adyuvante con el obtenido en el entorno neoadyuvante/adyuvante.

En el entorno de tratamiento neoadyuvante-adyuvante, se diseñó el estudio MO16432, un ensayo aleatorizado multicéntrico, para investigar la eficacia clínica de la administración concurrente de trastuzumab con quimioterapia adyuvante que incluye antraciclina y taxano, seguida de trastuzumab adyuvante, hasta una duración total de tratamiento de 1 año. El estudio preseleccionó pacientes con CMP diagnosticado recientemente avanzado localmente (Etapa III) o inflamatorio. Se aleatorizó a los pacientes con tumores HER2+ para recibir quimioterapia neoadyuvante concurrentemente con trastuzumab neoadyuvante-adyuvante, o quimioterapia neoadyuvante sola.

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

- Doxorubicina 60 mg/m^2 y paclitaxel 150 mg/m^2, administrado cada 3 semanas durante

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 217 ESTA DE ENTRADAS

3 ciclos,

seguido por
- Paclitaxel 175 mg/m^2 administrado cada 3 semanas durante 4 ciclos,

seguido por
- Ciclofosfamida / Metotrexato / Fluorouracilo (CMF) en el día 1 y 8 cada 4 semanas durante 3 ciclos

seguido después de la cirugía por
- ciclos adicionales de trastuzumab adyuvante (para completar 1 año de tratamiento)

Los resultados de eficacia del Estudio MO16432 se resumen en la Tabla 14. La duración mediana del seguimiento en el grupo con trastuzumab fue de 3,8 años.

Tabla 14. Resultados de Eficacia de MO16432

Parámetro	Quimio + Trastuzumab (n=115)	Solamente Quimio (n=116)	*hazard ratio* (IC 95%) Valor *p*
Sobrevida libre de eventos N° de pacientes con eventos	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Respuesta patológica completa total (IC 95%)	40% (31,0; 49,6)	20,7% (13,7; 29,2)	p=0,0014
Sobrevida global N° de pacientes con eventos	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*definido como la ausencia de cualquier cáncer invasivo en nódulos auxiliares y mamarios

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

Cáncer Gástrico Metastásico
Se investigó Trastuzumab en ToGA, un ensayo de fase III, aleatorizado y abierto (BO18255) en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia sola.
La quimioterapia se administró de la siguiente manera:
- capecitabina 1000 mg/m^2 oralmente 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 800 mg/m^2/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/m^2 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 15.

Tabla 15. Resultados de Eficacia de BO18225

Parámetro	FP N=290	FP + H N=294	*hazard ratio* (IC del 95%)	Valor *p*

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada legal

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 218 MESA DE ENTRADAS

Parámetro	FP N=290	FP + H N=294	*hazard ratio* (IC del 95%)	Valor *p*
Sobrevida en General, Mediana en meses	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Sobrevida Libre de Progresión, Mediana en meses	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Tiempo Hasta la Progresión de la Enfermedad, Mediana en 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 en 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 (Odds ratio)

Los pacientes incorporados en el ensayo que no habían recibido tratamiento previo para adenocarcinoma del estómago inoperable, HER2 positivo, avanzado localmente o recurrente y/o metastásico o unión gastroesofágica no susceptible al tratamiento curativo. El criterio primario de valoración fue la supervivencia en general, que se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de muerte por cualquier causa. En el momento del análisis habían muerto un total de 349 pacientes aleatorizados: 182 pacientes en el grupo de control (62,8%) y 167 pacientes (56,8%) en el grupo de tratamiento. La mayoría de las muertes se debió a eventos relacionados con el cáncer subyacente.
Los análisis *post-hoc* de subgrupos indican que los efectos positivos del tratamiento están limitados a atacar tumores con niveles más altos de la proteína HER2 (IHQ 2+/FISH+ o IHQ 3+). La sobrevida en general mediana para el grupo con expresión más alta de HER2 fue de 11,8 meses frente a 16 meses, HR de 0,65 (IC del 95% de 0,51-0,83) y la sobrevida libre de progresión mediana fue de 5,5 meses frente a 7,6 meses, *hazard ratio* de 0,64 (IC del 95% de 0,51-0,79) para FP frente a FP + H, respectivamente. Para la sobrevida en general, el *hazard ratio* fue de 0,75 (IC del 95% de 0,51-1,11) en el grupo con IHQ 2+/FISH+ y el *hazard ratio* fue de 0,58 (IC del 95% de 0,41-0,81) en el grupo con IHQ 3+/FISH+.
En un análisis exploratorio de subgrupos realizado en el ensayo TOGA (BO18255) no hubo beneficio aparente en la supervivencia en general con la adición de trastuzumab en pacientes con PS del ECOG de 2 en el período inicial [*hazard ratio* de 0,96 (IC del 95% de 0,51-1,79)], no medible [*hazard ratio* de 1,78 (IC del 95% de 0,87-3,66)] y enfermedad avanzada localmente [*hazard ratio* de 1,20 (IC del 95% de 0,29-4,97)].

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION
El análisis del HER2 es obligatorio antes de iniciar la terapia (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). El tratamiento con Trazimera solamente lo debe iniciar un médico con experiencia en la administración de quimioterapias citotóxicas (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), y solamente lo debe administrar un profesional de la salud.
La formulación intravenosa de Trazimera no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.
Para prevenir errores en el medicamento, es importante revisar las etiquetas del frasco ampolla para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea Trazimera (trastuzumab) y no Kadcyla (trastuzumab emtansina).

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 219 MESA DE ENTRADAS

Posología

Cáncer de Mama 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, a partir de tres semanas después de la dosis de carga.

Cronograma Semanal
La dosis de carga inicial recomendada es de 4 mg/kg de peso corporal. La dosis de mantenimiento semanal recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal, a partir de una semana después de la dosis de carga.

Administración en Combinación con Paclitaxel o Docetaxel
En los ensayos fundamentales (H0648g, M77001), se administró paclitaxel o docetaxel el día siguiente a la primera dosis de trastuzumab (para conocer las dosis, consulte el prospecto para paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente después de las dosis subsiguientes de trastuzumab si la dosis anterior de trastuzumab era bien tolerada.

Administración en Combinación con un Inhibidor de la Aromatasa
En el ensayo fundamental (BO16216) se administró trastuzumab y anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones en los tiempos relativos de trastuzumab y anastrozol en la administración (para conocer la dosis, consulte el prospecto para anastrozol u otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de Mama Precoz
Cronograma Semanal y cada Tres Semanas
Como régimen cada tres semanas, la dosis de carga inicial recomendada de Trazimera es 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, a partir de tres semanas después de la dosis de carga.
Como régimen semanal (dosis de carga inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana) de manera concomitante con paclitaxel después de una quimioterapia con doxorrubicina y ciclofosfamida.
Consulte la sección PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS para ver la dosificación de combinación de la 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, a partir de tres semanas después de la dosis de carga.

Cáncer de Mama y Cáncer Gástrico
Duración del Tratamiento
Los pacientes con CMM o CGM se deben tratar con Trazimera hasta la progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP se deben tratar con Trazimera durante 1 año o hasta que reaparezca la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda extender el tratamiento del CMP más allá de un año (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).

Reducción de Dosis
No se realizaron reducciones en la dosis de trastuzumab durante los ensayos clínicos. Los pacientes pueden continuar con la terapia durante periodos de mielosupresión reversible inducida por la quimioterapia, pero se deben monitorear cuidadosamente en busca de complicaciones de neutropenia durante este tiempo. Consulte el prospecto de paclitaxel,

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 220 MESA DE ENTRADAS

docetaxel o del inhibidor de la aromatasa para obtener información sobre las reducciones o los retrasos de dosis.
Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) disminuye ≥10 puntos respecto del valor inicial Y hasta menos de un 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la LVEF en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la LVEF no ha mejorado, si ha declinado aún más, o si se ha desarrollado una 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 individual superan los riesgos. Se debe derivar a todos estos pacientes a una evaluación por parte de un cardiólogo y se les debe realizar un seguimiento.

Dosis Omitidas
Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera y ha pasado una semana o menos, se le debe administrar la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) tan pronto como sea posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis de mantenimiento subsiguientes se deben administrar 7 días y 21 días después según el cronograma semanal o el cronograma cada tres semanas, respectivamente.
Si el paciente ha omitido una dosis de Trazimera y ha pasado más de una semana, se le debe administrar una dosis de recarga de Trazimera durante 90 minutos aproximadamente (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada tres semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento subsiguientes de Trazimera (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada tres semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después según el cronograma semanal o el cronograma cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones Especiales
No se han realizado estudios farmacocinéticos dedicados en ancianos ni en aquellos con deterioro renal o hepático. En un análisis farmacocinético poblacional, se demostró que la edad y el deterioro renal no afectaban la distribución de trastuzumab.

Población Pediátrica
No existe una administración relevante de Trazimera para la población pediátrica.

Método de Administración
La dosis de carga de Trazimera se debe administrar como una infusión intravenosa de 90 minutos. No administre mediante pulsos ni bolos intravenosos. La infusión intravenosa de Trazimera la debe administrar un profesional de la salud que esté preparado para controlar la anafilaxis, y debe haber un kit de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas después del comienzo de la primera infusión y durante dos horas después del comienzo de las infusiones subsiguientes en busca de síntomas como fiebre, escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS). La interrupción o la ralentización de la tasa de infusión pueden ayudar a controlar tales síntomas. Se debe reanudar la infusión una vez que los síntomas disminuyan en intensidad.
Si la dosis de carga inicial fue bien tolerada, se pueden administrar dosis subsiguientes como infusiones de 30 minutos.

Instrucciones para la preparación y administración

Se debe utilizar la técnica aséptica apropiada.

Instrucciones para la reconstitución de Trazimera 150 mg para dosis única
Preparación para el uso:
Cada frasco ampolla de Trazimera se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyectables (no suministrada). Se debe evitar utilizar otros solventes para la reconstitución.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2018-18365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 221 DE ENTRADAS

Esto produce 7,4 mL de solución para administración de dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab con un pH aproximado de 6,0. Un excedente de un 4% garantiza que se pueda extraer la dosis indicada de 150 mg de cada frasco ampolla.
Se debe manipular Trazimera con cuidado durante la reconstitución y la dilución para preparar la solución para infusión. Producir una cantidad excesiva de espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede causar problemas con la cantidad de Trazimera que se puede extraer del frasco ampolla. También se debe evitar comprimir el émbolo de la jeringa rápidamente.
La solución reconstituida no debe refrigerarse.
Instrucciones para la reconstitución:
1) Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 7,2 mL de agua estéril para inyectables en el frasco ampolla que contiene Trazimera liofilizado; dirija el chorro hacia el taco liofilizado.
2) Girar el frasco ampolla lentamente para facilitar la reconstitución. NO AGITAR.

No es inusual que se forme un poco de espuma en el producto durante la reconstitución. Deje reposar el frasco ampolla durante aproximadamente 5 minutos. Trazimera reconstituido da como resultado una solución transparente incolora o de color amarillo parduzco pálido que debe estar esencialmente exenta de material particulado visible.
Trazimera 150 mg es solamente para uso único, ya que el producto no contiene conservantes.

Instrucciones para la reconstitución de Trazimera 440 mg para dosis múltiples
Preparación para el uso:
Cada frasco ampolla de Trazimera se reconstituye con 20 mL de agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico. Esto da como resultado una solución de 21 mg/mL de trastuzumab con un pH de aproximadamente 6,0 para dosis múltiples. Se debe evitar utilizar otros solventes para la reconstitución.
En caso de hipersensibilidad al alcohol bencílico, también se puede utilizar agua para inyectables (no suministrada) para preparar una dosis única. Dichas preparaciones se deben utilizar de inmediato, y se deben descartar los residuos. Se debe evitar usar otras soluciones para la reconstitución.
Durante la reconstitución de Trazimera y la dilución para preparar la solución para infusión, se debe evitar agitar y generar espuma excesiva a fin de prevenir una posible precipitación y la reducción asociada de la cantidad disuelta de Trazimera. También se debe evitar comprimir el émbolo de la jeringa rápidamente.
Instrucciones para la reconstitución:
1) Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 mL de agua bacteriostática para inyectables en el frasco ampolla que contiene Trazimera liofilizado.
2) Girar el frasco ampolla con cuidado. NO AGITAR.

Es común observar una leve formación de espuma durante el proceso de reconstitución. Luego de la reconstitución, dejar reposar la preparación durante aproximadamente 5 minutos. La solución no debe contener partículas visibles.
La preparación reconstituida es una solución transparente de apariencia incolora a amarillo parduzco pálido.

Instrucciones de manipulación de Trazimera para dosis única y dosis múltiples
Dilución de la solución reconstituida
El volumen de la solución reconstituida necesaria para tratar al paciente se determina de la siguiente manera:

- en función de la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o las dosis semanales de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

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

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 222 MESA DE ENTRADAS

- en función de la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o las dosis adicionales de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal administradas cada tres semanas:

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

La cantidad correspondiente de la solución reconstituida se debe tomar del frasco ampolla (ya sea del envase monodosis de 150 mg o el envase multidosis de 440 mg) y añadir a una bolsa de infusión o un frasco de infusión que contenga 250 mL con solución de cloruro de sodio al 0,9%. No se puede utilizar soluciones que contengan glucosa (por ej. al 5%). La bolsa o el frasco de vidrio se deben invertir con cuidado para mezclar la solución sin que se forme espuma. Los medicamentos parenterales se deben examinar visualmente en busca de partículas y de decoloración antes de su administración.
Después de la preparación, la infusión se debe administrar de inmediato. Si se diluye en condiciones asépticas, se puede mantener refrigerada a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante 24 hs.

Estabilidad de la Solución reconstituida
Cualquier producto residual o medicamento que no se administre, se debe eliminar de acuerdo con las normas locales.
Trazimera 150 mg para dosis única
Después de la reconstitución con agua estéril para inyectables, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas a 2 °C-8 °C (no congelar). Se debe eliminar cualquier cantidad restante de solución.
Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida de Trazimera debería administrarse inmediatamente. El producto no está previsto para su almacenamiento después de la reconstitución y dilución a menos que se lleve a cabo bajo condiciones asépticas validadas y controladas. Si no se administra de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento son de responsabilidad del usuario.

Trazimera 440 mg para dosis múltiples
Un frasco ampolla de Trazimera que se ha reconstituido con el agua bacteriostática para inyectables se puede almacenar en heladera, a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante 28 días. La solución reconstituida contiene un conservante y, por lo tanto, es adecuada para dosis múltiples. Todas las cantidades restantes de la solución reconstituida se deben descartar luego de 28 días.
Para la administración de Trazimera a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico [ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Trazimera 440 mg para dosis múltiples (alcohol bencílico)], Trazimera se debe reconstituir con agua para inyectables; se debe tomar solamente una dosis de Trazimera de cada frasco ampolla. La solución reconstituida se debe utilizar de inmediato. Las cantidades residuales se deben descartar.
No congelar la solución reconstituida.

Estabilidad de la solución para infusión
La solución para infusión de Trazimera se mantiene estable desde el punto de vista físico y químico en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno o etileno vinil acetato,o botellas de vidrio con una solución de cloruro de sodio al 0,9% a una temperatura de hasta 30 °C durante 24 hs. Desde un punto de vista microbiológico, la solución para infusión de Trazimera deberían administrarse inmediatamente. El producto no está previsto para su almacenamiento después de la reconstitución y dilución a menos que se lleve a cabo bajo condiciones asépticas validadas y controladas. Si se prepara bajo condiciones asépticas, se puede mantener refrigerada a una temperatura de 2 °C a 8 °C durante 24 hs.

Incompatibilidades

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88965445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 223 MESA DE ENTRADAS

No se observaron incompatibilidades entre Trazimera y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno, polipropileno ni etileno vinil acetato ni con frascos de vidrio para solución I.V.
Este medicamento no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos, excepto con aquellos antes mencionados en Instrucciones para la preparación y administración.
No lo diluya con soluciones de glucosa.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a trastuzumab, a las proteínas murinas o a cualquiera de los excipientes del medicamento.
Disnea severa en reposo debido a complicaciones de neoplasias malignas avanzadas, o que requiera de una terapia complementaria con oxígeno.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Con el objetivo de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe anotar (o declarar) claramente en la historia clínca del paciente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado.
La determinación de HER2 se debe realizar en un laboratorio especializado que pueda garantizar una validación adecuada de los procedimientos de valoración (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS).
Actualmente, no hay disponibles datos de ensayos clínicos sobre el retratamiento de pacientes que hayan tenido una exposición previa a trastuzumab como adyuvante.

Disfunción Cardíaca
Consideraciones generales
Los pacientes tratados con Trazimera tienen un mayor riesgo de desarrollar una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (Clase II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Se han observado estos eventos en pacientes en terapia con trastuzumab solo o en combinación con paclitaxel o docetaxel, particularmente después de una quimioterapia con antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Estos eventos pueden ser desde moderados hasta severos y se han asociado a la muerte (ver REACCIONES ADVERSAS). Además, se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con un riesgo cardíaco mayor, p, ej., hipertensión, antecedentes de enfermedad arterial coronaria, ICC, LVEF de <55%, o edad avanzada.
Todos los candidatos para el tratamiento con Trazimera, en especial aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a una evaluación cardíaca inicial, incluidos un examen físico y de antecedentes, un electrocardiograma (ECG), un ecocardiograma y/o una exploración de ventriculografía isotópica (MUGA), o una imagen por resonancia magnética nuclear. El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca.
Las evaluaciones cardíacas realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Trazimera. Se debe realizar una evaluación exhaustiva de los riesgos y los beneficios antes de decidir tratar al paciente con Trazimera.
Trastuzumab puede permanecer en la circulación hasta 7 meses después de haber detenido el tratamiento, según las simulaciones con modelos farmacocinéticos poblacionales de todos los datos disponibles (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS). Los pacientes que reciban antraciclinas después de la suspensión del tratamiento con trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una disfunción cardíaca. De ser posible, los médicos deben evitar administrar terapias basado en antraciclinas hasta 7 meses después de finalizar la administración de trastuzumab. Si se administran antraciclinas, se debe monitorear cuidadosamente la función cardíaca del paciente.
Se debe considerar realizar una evaluación cardíaca formal a los pacientes cuya condición cardiovascular haya generado inquietudes luego de la selección en el período inicial. Se debe monitorear la función cardíaca de todos los pacientes durante el tratamiento (p. ej., cada 12 semanas). El monitoreo puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollan una disfunción cardíaca asintomática se pueden ver

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada legal

IF-2019-88585445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 224 MESA DE ENTRADAS

beneficiados por un monitoreo más frecuente (p. ej., cada 6 a 8 semanas). Si los pacientes presentan una disminución continua de la función del ventrículo izquierdo, pero permanecen asintomáticos, el médico debe considerar interrumpir la terapia con trastuzumab si no se ha observado un beneficio clínico.
No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la continuación o la reanudación del tratamiento con trastuzumab en pacientes que presentan disfunción cardíaca. Si el porcentaje de la LVEF disminuye ≥10 puntos respecto del valor inicial Y hasta menos de un 50%, se debe suspender el tratamiento y se debe repetir la evaluación de la LVEF en el plazo de aproximadamente 3 semanas. Si la LVEF no ha mejorado, si ha declinado aún más, o si se ha desarrollado una ICC sintomática, se debería considerar seriamente la interrupción del tratamiento con trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos. Se debe derivar a todos estos pacientes a una evaluación por parte de un cardiólogo y se les debe realizar un seguimiento.
Si se desarrolla una insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con Trazimera, se debe tratar con los medicamentos estándar para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrolló una ICC o una disfunción cardíaca asintomática en los ensayos fundamentales mejoraron con el tratamiento estándar para la ICC, que consta de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de receptor de angiotensina y un betabloqueador. La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos y evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab continuaron con la terapia sin presentar eventos cardíacos clínicos adicionales.

Cáncer de Mama Metastásico
No deben administrarse simultáneamente en combinación Trazimera y antraciclinas en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico.
Los pacientes con CMM que han sido tratados previamente con antraciclinas también están en riesgo de desarrollar una disfunción cardíaca con el tratamiento con Trazimera, aunque el riesgo es menor que con la administración concurrente de Trazimera y antraciclinas.

Cáncer de Mama Precoz
En el caso de los pacientes con cáncer de mama precoz, las evaluaciones cardíacas, como las realizadas en el período inicial, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento hasta 24 meses después de la última administración de Trazimera. En el caso de los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas, se recomienda realizar monitoreos adicionales anualmente hasta por 5 años desde la última administración de Trazimera, o por más tiempo si se observa una disminución continua de la LVEF.
Los pacientes con antecedentes de infarto de Miocardio (IM), angina de pecho que requiera de tratamiento médico, ICC existente o antecedentes de ICC (Clase II-IV de la NYHA), LVEF de <55%, otra miocardiopatía, arritmia cardíaca que requiera de tratamiento médico, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión poco controlada (solamente con medicación estándar) y derrame pericárdico con repercusión o efectos hemodinámicos se excluyeron de los ensayos pivotales de CMP adyuvantes y neoadyuvantes con trastuzumab, por lo que no se puede recomendar este tratamiento en tales pacientes.

Tratamiento Adyuvante
No se deben administrar simultáneamente en combinación Trazimera y antraciclinas para el tratamiento adyuvante.
En pacientes con CMP, se observó un aumento de la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab después de una quimioterapia con antraciclinas, en comparación con su administración junto con un régimen de docetaxel y carboplatino sin antraciclinas, y fue más marcado cuando se administró trastuzumab de manera concurrente con taxanos que cuando ambos se administraron de manera secuencial. Independientemente del régimen administrado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se presentó en el plazo de los primeros 18 meses. En uno de los 3 estudios pivotales realizados

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88885445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 225 MESA DE ENTRADAS

en los que se encontraba disponible una mediana de seguimiento de 5,5 años (BCIRG006), se observó un aumento continuo de la tasa acumulativa de los eventos cardíacos sintomáticos o de LVEF de hasta un 2,37% en los pacientes a los que se les administró trastuzumab de manera concurrente con un taxano luego de la terapia con antraciclina, en comparación con aproximadamente un 1% en los dos grupos con el comparador (antraciclina más ciclofosfamida seguido de taxano y taxano, carboplatino y trastuzumab).
Los factores de riesgo para los eventos cardíacos identificados en cuatro estudios adyuvantes de gran tamaño incluyeron la edad avanzada (>50 años), una LVEF baja (<55%) en el período inicial, antes o después del inicio del tratamiento con paclitaxel, una disminución de la LVEF de 10 a 15 puntos y la administración previa o concurrente de medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que recibieron trastuzumab después de la finalización de la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una dosis acumulativa más alta de antraciclina administrada antes del inicio del tratamiento con trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m^2.

Tratamiento Neoadyuvante-Adyuvante
En el caso de los pacientes con CMP elegibles para el tratamiento neoadyuvante-adyuvante, Trazimera se debe administrar de manera concurrente con antraciclinas solamente a pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solamente con regímenes de antraciclina en dosis bajas, es decir, dosis acumulativas máximas de 180 mg/m^2 de doxorubicina o 360 mg/m^2 de epirubicina.
Si se ha tratado a los pacientes de manera concurrente con un ciclo terapéutico completo de antraciclinas en dosis bajas y Trazimera en el entorno neoadyuvante, no se les debe administrar una quimioterapia citotóxica adicional después de la cirugía. En otras situaciones, la decisión sobre la necesidad de una quimioterapia citotóxica adicional se determina con base en factores individuales.
Actualmente, la experiencia en la administración concurrente de trastuzumab con regímenes de antraciclina en dosis bajas se limita a dos ensayos (MO16432 y BO22227).
En el ensayo fundamental MO16432, trastuzumab se administró de manera concurrente con una quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m^2).
La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue de un 1,7% en el grupo con trastuzumab.
La experiencia clínica es limitada en los pacientes mayores de 65 años de edad.

Reacciones Relacionadas con la Infusión (IRR) e Hipersensibilidad
Se han informado IRR serias a la infusión de trastuzumab, incluidos disnea, hipotensión, sibilancia, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxis, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver REACCIONES ADVERSAS). Se puede recurrir a la medicación previa para reducir el riesgo de que se presenten estos eventos. La mayoría de estos eventos se presenta durante o en el plazo de las 2,5 horas desde el comienzo de la primera infusión. En caso de que se presente una reacción a la infusión, se debe interrumpir la infusión o administrarse en forma más lenta y se debe monitorear al paciente hasta que todos los síntomas observados se resuelvan (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN). Estos síntomas se pueden tratar con analgésicos/antipiréticos tales como meperidina o paracetamol, o con un antihistamínico tal como difenhidramina. Los síntomas de la mayoría de estos pacientes se resolvieron y posteriormente se trataron con infusiones adicionales de trastuzumab. Se han tratado las reacciones adversas satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-antagonistas y corticosteroides. En casos excepcionales, estas reacciones se asocian a una evolución clínica que termina en un desenlace fatal. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a complicaciones de neoplasias malignas avanzadas y a comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de sufrir reacciones mortales a la infusión. Por ende, no se debe tratar a estos pacientes con trastuzumab (ver CONTRAINDICACIONES).
También se han informado casos de mejora inicial seguida de deterioro clínico y de reacciones

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 226 MESA DE ENTRADAS

tardías con un deterioro clínico rápido. Se han presentado casos mortales en el plazo de horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han presentado la aparición de síntomas de infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del comienzo de la infusión de trastuzumab. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de esta aparición tardía de los síntomas, e indicar que contacten a su médico si estos síntomas se presentan.

Reacciones Pulmonares
Se han informado reacciones pulmonares severas con la administración de trastuzumab posterior a la comercialización (ver REACCIONES ADVERSAS). En ocasiones, estos eventos han sido mortales. Además, se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluidos infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad pulmonar intersticial incluyen terapias previas o concomitantes con otras terapias antineoplásicas conocidas por estar asociadas a esta enfermedad, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estos eventos se pueden presentar como parte de una reacción relacionada con la infusión, o con una aparición tardía de los síntomas. Los pacientes que presentan disnea en reposo debido a complicaciones de neoplasias malignas avanzadas y a comorbilidades pueden tener un riesgo mayor de sufrir eventos pulmonares. Por ende, no se debe tratar a estos pacientes con trastuzumab (ver CONTRAINDICACIONES). Se debe tener precaución con la neumonitis, especialmente en pacientes tratados de manera concomitante con taxanos.

Trazimera 440 mg para dosis múltiples (alcohol bencílico)
El alcohol bencílico, conservante utilizado en el agua bacteriostática para inyectables, provocó reacciones tóxicas en recién nacidos y en niños menores de tres años. En caso que deba administrarse Trazimera en pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, el polvo se deberá reconstituir exclusivamente con agua para inyectables para preparar un concentrado para infusión, y se deberá tomar solamente una dosis de Trazimera del frasco ampolla. La cantidad sobrante que no se utilice se debe descartar. El agua estéril para inyectables, que se utiliza para la reconstitución de los frascos ampolla de 150 mg para dosis única, no contiene alcohol bencílico.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN
No se han realizado estudios de interacción medicamentosa formales. No se han observado interacciones significativas a nivel clínico entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes administrados en los ensayos clínicos.

Efecto de Trastuzumab sobre la Farmacocinética de Otros Agentes Antineoplásicos
Los datos farmacocinéticos de los estudios BO15935 y M77004 en mujeres con MBC positivo al HER2 indicaron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y a sus metabolitos más importantes, 6-α hidroxil-paclitaxel, POH y doxorubicinol, DOL) no se alteró en la presencia de trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg o 4 mg/kg por vía I.V. seguida de 6 mg/kg cada tres semanas [q3w] o 2 mg/kg cada una semana [q1w] por vía I.V., respectivamente).
No obstante, trastuzumab puede elevar la exposición global de uno de los metabolitos de doxorubicina (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). No estaban claros la bioactividad de D7D ni el efecto clínico del aumento de este metabolito.
Los datos del estudio JP16003, un estudio de un solo grupo con trastuzumab (dosis de carga por vía I.V. de 4 mg/kg y 2 mg/kg por vía I.V. cada semana) y docetaxel (60 mg/m^2 por vía I.V.) en mujeres japonesas con MBC positivo al HER2, indicaron que la administración concomitante de trastuzumab no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dosis única de docetaxel. El estudio JP19959 era 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 cuando se administra con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (p. ej., 5-FU) de capecitabina

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderado Legal
IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 227 MESA DE ENTRADAS

no se vio afectada por la administración concurrente de cisplatino o por la administración concurrente de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina por sí misma mostró concentraciones superiores y una vida media más larga cuando se administró en combinación con trastuzumab. Los datos también indicaron que la farmacocinética de cisplatino no se vio afectada por la administración concurrente de capecitabina o por la administración concurrente de capecitabina más trastuzumab.
Los datos farmacocinéticos a partir del Estudio H4613g/GO01305 en pacientes con cáncer metastásico o localmente avanzado positivo a HER2 no operable indicaron que trastuzumab no tuvo un impacto en la PK de carboplatino.

Efecto de los Agentes Antineoplásicos sobre la Farmacocinética de Trastuzumab
En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de la monoterapia con trastuzumab (carga de 4 mg/kg/2 mg/kg q1w por vía I.V.) con las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM positivo a HER2 (estudio JP16003), no se encontró evidencia de un efecto PK de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.
Las comparaciones de los resultados PK a partir de dos estudios de Fase II (BO15935 y M77004) y un estudio de Fase III (H0648g), en el que se trató a los pacientes de manera concomitante con trastuzumab y paclitaxel, y dos estudios de Fase II, en donde se administró trastuzumab como monoterapia (W016229 y MO16982) en mujeres con CMM positivo al HER2, indican que las concentraciones séricas mínimas medias e individuales de trastuzumab variaron dentro y entre los estudios, pero que no hubo un efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. Las comparaciones de los datos PK de trastuzumab a partir del Estudio M77004, en el que se trató a mujeres con CMM positivo al HER2 de manera concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos PK de trastuzumab en los estudios en los que se administró trastuzumab como monoterapia (H0649g) o en combinación con antraciclina más ciclofosfamida o paclitaxel (Estudio H0648g), no indicaron un efecto de doxorubicina y paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.
Los datos farmacocinéticos a partir del Estudio H4613g/GO01305 indicaron que carboplatino no tuvo un impacto en la PK de trastuzumab.
La administración de anastrozol concomitante no pareció influenciar la farmacocinética de trastuzumab.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad
No hubo evidencia de toxicidad aguda o relacionada con dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses, o toxicidad reproductiva en estudios de teratología, fertilidad femenina o de transferencia de toxicidad gestacional tardía/placentaria. Trastuzumab no es genotóxico.
No se realizaron estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de trastuzumab, o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Mujeres en Edad Fértil
A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con Trazimera y durante 7 meses después de haber finalizado el tratamiento (ver PROPIEDADES FARMACOCINETICAS).

Embarazo
Se han realizado estudios de reproducción en monos Cynomolgus con dosis hasta 25 veces más altas que la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab; estos no han revelado evidencia de deterioro en la fertilidad ni daño al feto. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante el período de desarrollo fetal temprano (días 20 a 50 de gestación) y tardío (días 120 a 150 de gestación). Se desconoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, se debe evitar la administración de trastuzumab durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88585445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 228 DE ENTRADAS

madre supere el riesgo potencial para el feto.
En el entorno postcomercialización, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab, se han informado casos de deterioro del crecimiento y/o función renal fetal asociados a oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal del feto. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de daño al feto. Si se trata a una mujer embarazada con trastuzumab, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con trastuzumab o en el plazo de 7 meses luego de la última dosis de trastuzumab, se recomienda que un equipo multidisciplinario realice un monitoreo cercano.

Lactancia
Un estudio realizado en monos Cynomolgus en período de lactancia con dosis 25 veces más altas que la dosis de mantenimiento semanal en seres humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab demostró que trastuzumab se secreta en la leche. No se asoció la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes a efectos adversos sobre su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta 1 mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se secreta en la leche humana. Debido a que la IgG1 humana se secreta en la leche humana y a que aún se desconoce el potencial de daño para el lactante, las mujeres deben interrumpir la lactancia durante la terapia con Trazimera y durante 7 meses después de la última dosis.

Fertilidad
No se encuentran disponibles datos de fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Trazimera no interfiere o no lo hace de forma significativa en la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que presentan síntomas relacionados con la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) que no conduzcan ni operen máquinas hasta que los síntomas disminuyan en intensidad.

REACCIONES ADVERSAS
Resumen del Perfil de Seguridad
Entre las reacciones adversas más serias y/o comunes informadas con la administración de trastuzumab (formulaciones intravenosas y subcutáneas) hasta la fecha se encuentran la disfunción cardíaca, las reacciones relacionadas con la infusión, la hemotoxicidad (en particular neutropenia), las infecciones y las reacciones adversas pulmonares.

Tabla de Reacciones Adversas
En esta sección, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy común (≥1/10), común (≥1/100 a <1/10), poco común (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10.000 a <1/1000), muy rara (<1/10.000), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.
En la Tabla 16 se presentan las reacciones adversas que se han informado en asociación con la administración de trastuzumab intravenoso solo o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el entorno poscomercialización.
Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos pivotales.

Tabla 16. Reacciones Adversas Informadas con Trastuzumab Intravenoso en Monoterapia o en Combinación con Quimioterapia en Ensayos Clínicos Pivotales (N=8386) y en la Postcomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy común

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada

IF-2019-85985445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 229 MESA DE ENTRADAS

	Nasofaringitis	Muy común
	Sepsis neutropénica	Común
	Cistitis	Común
	Herpes zóster	Común
	Gripe	Común
	Sinusitis	Común
	Infección cutánea	Común
	Rinitis	Común
	Infección de las vías respiratorias superiores	Común
	Infección del tracto urinario	Común
	Erisipelas	Común
	Celulitis	Común
	Faringitis	Común
	Sepsis	Poco común
Neoplasias benignas, malignas y sin especificar (incluidos quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Desconocida
	Progresión de la neoplasia	Desconocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy común
	Anemia	Muy común
	Neutropenia	Muy común
	Disminución del recuento de glóbulos blancos/leucopenia	Muy común
	Trombocitopenia	Muy común
	Hipoprotrombinemia	Desconocida
	Trombocitopenia inmunitaria	Desconocida
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Común
	†Reacción anafiláctica	Desconocida
	†Shock anafiláctico	Desconocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del peso/Pérdida de peso	Muy común
	Anorexia	Muy común
	Hipercalemia	Desconocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy común
	Ansiedad	Común
	Depresión	Común
	Pensamiento anormal	Común
Trastornos del sistema nervioso	[1]Temblor	Muy común
	Mareos	Muy común
	Dolor de cabeza	Muy común
	Parestesia	Muy común
	Disgeusia	Muy común
	Neuropatía periférica	Común
	Hipertonía	Común
	Somnolencia	Común
	Ataxia	Común
	Paresia	Rara
	Edema cerebral	Desconocida
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy común
	Aumento del lagrimeo	Muy común

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88505445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 230 MESA DE ENTRADAS

	Sequedad ocular	Común
	Papiledema	Desconocida
	Hemorragia retiniana	Desconocida
Trastornos del oído y el laberinto	Sordera	Poco común
Trastornos cardíacos	[1]Disminución de la presión arterial	Muy común
	[1]Aumento de la presión arterial	Muy común
	[1]Irregularidad de los latidos cardíacos	Muy común
	[1]Palpitaciones	Muy común
	[1]Aleteo cardíaco	Muy común
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy común
	*Insuficiencia cardíaca (congestiva)	Común
	*[1]Taquiarritmia supraventricular	Común
	Cardiomiopatía	Común
	Derrame pericárdica	Poco común
	Shock cardiogénico	Desconocida
	Pericarditis	Desconocida
	Bradicardia	Desconocida
	Ritmo de galope presente	Desconocida
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy común
	*[1]Hipotensión	Común
	Vasodilatación	Común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*[1]Sibilancias	Muy común
	*Disnea	Muy común
	Tos	Muy común
	Epistaxis	Muy común
	Rinorrea	Muy común
	*Neumonía	Común
	Asma	Común
	Trastorno pulmonar	Común
	*Derrame pleural	Común
	Neumonitis	Rara
	*Fibrosis pulmonar	Desconocida
	*Dificultad respiratoria	Desconocida
	*Insuficiencia respiratoria	Desconocida
	*Infiltración pulmonar	Desconocida
	*Edema pulmonar agudo	Desconocida
	*Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Desconocida
	*Broncoespasmo	Desconocida
	*Hipoxia	Desconocida
	*Disminución de la saturación de oxígeno	Desconocida
	Edema laríngeo	Desconocida
	Ortopnea	Desconocida
	Edema pulmonar	Desconocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy común
	Vómitos	Muy común
	Náuseas	Muy común

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88585445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

	[1]Hinchazón labial	Muy común
	Dolor abdominal	Muy común
	Dispepsia	Muy común
	Estreñimiento	Muy común
	Estomatitis	Muy común
	Pancreatitis	Común
	Hemorroides	Común
	Sequedad bucal	Común
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepatocelular	Común
	Hepatitis	Común
	Sensibilidad hepática	Común
	Ictericia	Rara
	Insuficiencia hepática	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy común
	Erupción	Muy común
	[1]Hinchazón facial	Muy común
	Alopecía	Muy común
	Alteración en las uñas	Muy común
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy común
	Acné	Común
	Sequedad de piel	Común
	Equimosis	Común
	Hiperhidrosis	Común
	Erupción maculopapular	Común
	Prurito	Común
	Onicoclasia	Común
	Dermatitis	Común
	Urticaria	Poco común
	Angioedema	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy común
	[1]Tensión muscular	Muy común
	Mialgia	Muy común
	Artritis	Común
	Dolor de espalda	Común
	Dolor de huesos	Común
	Espasmos musculares	Común
	Dolor de cuello	Común
	Dolor en las extremidades	Común
Trastornos renales y urinarios	Trastornos renales	Común
	Glomerulonefritis membranosa	Desconocida
	Glomerulonefropatía	Desconocida
	Insuficiencia renal	Desconocida
Embarazo, puerperio y afecciones perinatales	Oligohidramnios	Desconocida
	Hipoplasia renal	Desconocida
	Hipoplasia pulmonar	Desconocida
Trastornos del sistema reproductor y de las mamas	Inflamación mamaria/mastitis	Común
Trastornos generales y	Astenia	Muy común

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada legal

IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 232 MESA DE ENTRADAS

alteraciones en el lugar de la administración	Dolor de pecho	Muy común
	Escalofríos	Muy común
	Fatiga	Muy común
	Síntomas gripales	Muy común
	Reacción relacionada con la infusión	Muy común
	Dolor	Muy común
	Fiebre	Muy común
	Inflamación de las mucosas	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Malestar general	Común
	Edema	Común
Lesiones, intoxicación y complicaciones	Contusión	Común

+ Indica reacciones adversas que se han informado en asociación con un resultado mortal.

[1] Indica reacciones adversas que mayoritariamente se informan en asociación con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no se encuentran disponibles.

* Observada con la terapia de combinación luego de antraciclinas y en combinación con taxanos

Descripción de las Reacciones Adversas Seleccionadas

Disfunción Cardíaca

La insuficiencia cardíaca congestiva (Clase II-IV de la NYHA) es una reacción adversa común asociada a la administración de trastuzumab y se ha asociado a un resultado mortal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En pacientes tratados con trastuzumab, se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o reducción de la fracción de eyección ventricular (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En 3 ensayos clínicos pivotales de trastuzumab administrado como tratamiento adyuvante en combinación con quimioterapia, la incidencia de disfunción cardíaca de grado 3/4 (específicamente Insuficiencia Cardíaca Congestiva sintomática) fue similar en los pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, que no se trataron con trastuzumab) y en los pacientes a los que se les administró trastuzumab de manera secuencial después de un taxano (de un 0,3% a un 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes tratados con trastuzumab de manera concurrente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la coadministración de trastuzumab y del régimen de antraciclina en dosis bajas es limitada (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

La reversibilidad de la ICC severa (definida como una secuencia de al menos dos valores de LVEF ≥50% después del evento) fue evidente en un 71,4% de los pacientes tratados con trastuzumab. Se demostró la reversibilidad de la disfunción del ventrículo izquierdo sintomática y asintomática en un 79,5% de los pacientes. Aproximadamente un 17% de los eventos relacionados con la disfunción cardíaca se presentaron después de la finalización del tratamiento con trastuzumab.

En los ensayos metastásicos pivotales de trastuzumab intravenoso, la incidencia de disfunción cardíaca osciló entre un 9% y un 12% cuando se administró en combinación con paclitaxel, en comparación con un 1% a un 4% cuando se administró paclitaxel solo. Para la monoterapia, la tasa fue de un 6% a un 9%. La tasa más alta de disfunción cardíaca se observó en los pacientes en tratamiento con trastuzumab administrado de manera concurrente con

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88585445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 233 MESA DE ENTRADAS

antraciclina/ciclofosfamida (27%) y fue significativamente más alta que para antraciclina/ciclofosfamida sola (de un 7% a un 10%). En un ensayo posterior con un monitoreo prospectivo de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de un 2,2% en los pacientes en tratamiento con trastuzumab y docetaxel, en comparación con un 0% en los pacientes en tratamiento con docetaxel solo. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrolló una disfunción cardíaca en estos ensayos presentó una mejora luego de recibir el tratamiento estándar para la ICC.

Reacciones a la Infusión, Reacciones Alérgicas e Hipersensibilidad
Se estima que aproximadamente un 40% de los pacientes en tratamiento con trastuzumab presentará algún tipo de reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión son leves a moderadas en intensidad (según criterios de NCI-CTC) y tienden a presentarse de manera temprana en el tratamiento, es decir, durante las infusiones uno, dos y tres, y disminuyen en frecuencia en las infusiones subsiguientes. Las reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, erupciones, náuseas, vómitos y dolor de cabeza (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La tasa de reacciones relacionadas con la infusión de todos los grados varió entre los estudios en función de la indicación, la metodología de recopilación de datos y si trastuzumab se administró de manera concurrente con quimioterapia o como monoterapia.
Las reacciones anafilácticas severas que requieren de una intervención adicional inmediata se pueden presentar a menudo durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). y se han asociado a un resultado mortal.
Se han observado casos aislados de reacciones anafilácticas.

Hematotoxicidad
Con una frecuencia muy común se presentó neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. Se desconoce la frecuencia con la que se presentó hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede aumentar levemente cuando trastuzumab se administra con docetaxel luego de la terapia con antraciclina.

Reacciones Pulmonares
Se presentan reacciones adversas pulmonares severas relacionadas con la administración de trastuzumab y se han asociado a un desenlace fatal. Estas incluyen, entre otros, infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Inmunogenicidad
En el tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, un 8,1% (24/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrolló anticuerpos contra trastuzumab (independientemente de la presencia de anticuerpos en el período inicial). Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en las muestras posteriores al valor de referencia en 2 de los 24 pacientes con trastuzumab intravenoso.
Se desconoce la relevancia clínica de estos anticuerpos; no obstante, al parecer, la farmacocinética, la eficacia (determinada mediante la Respuesta patológica Completa [pCR]) y la seguridad determinada mediante la ocurrencia de reacciones relacionadas con la administración (ARR) de trastuzumab intravenoso no se vieron afectadas de manera adversa por estos anticuerpos.
No se encuentran disponibles datos de inmunogenicidad sobre trastuzumab en el cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88565445-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 234 MESA DE ENTRADAS

invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:
http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACION
No existe experiencia con la sobredosis en ensayos clínicos en seres humanos. No se han administrado dosis únicas de trastuzumab solo mayores a 10 mg/kg en los ensayos clínicos; se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg q3w 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 fueron bien toleradas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACION
Conservar el frasco ampolla cerrado a temperatura entre 2 y 8°C.

Los frascos ampolla de Trazimera cerrados se pueden conservar a temperaturas de hasta un máximo de 30°C durante un único período de hasta 3 meses. Luego de ser retirado del almacenamiento refrigerado, y conservado bajo las condiciones mencionadas, descartar luego de los 3 meses. La nueva fecha de vencimiento/eliminación debe ser escrita en el estuche.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACIÓN
Trazimera 150 mg: Envases que contienen 1 frasco ampolla
Trazimera 440 mg: Envases que contienen 1 frasco ampolla + 1 frasco ampolla con solvente

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 13/Dic/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88365445-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: PROSPECTO TRAZIMERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.28 09:39:16 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.28 09:39:17 -03:00

A.N.M.A.T. FOLIO 235 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO - Información para el paciente

Información para el paciente

TRAZIMERA
TRASTUZUMAB
Polvo para concentrado para solución inyectable IV

Venta bajo receta archivada

Industria Belga

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Trazimera y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Trazimera
3. Cómo se le administrará Trazimera
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Trazimera
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Trazimera y para qué se utiliza

Trazimera contiene el principio activo trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se adhieren a proteínas o antígenos específicos. Trastuzumab está diseñado para unirse de manera selectiva a un antígeno llamado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). El HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerígenas, en donde estimula su crecimiento. Cuando Trazimera se une al HER2, detiene el crecimiento de dichas células y estas mueren.

Su médico puede prescribirle Trazimera para el tratamiento del cáncer gástrico y de mama si:

- Tiene cáncer de mama temprano, con altos niveles de una proteína llamada HER2.
- Tiene cáncer de mama metastásico (cáncer de mama que se ha extendido más allá del tumor original) con altos niveles de HER2. Como primer tratamiento para el cáncer metastásico, Trazimera se puede prescribir en combinación con los medicamentos de quimioterapia paclitaxel o docetaxel, o, si otros tratamientos no han demostrado ser exitosos, se puede prescribir solo. También se administra en combinación con medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes con altos niveles de HER2 y con cáncer de mama metastásico positivo a receptores hormonales (un cáncer que es sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- Tiene cáncer gástrico metastásico con altos niveles de HER2, cuando está en combinación con otros medicamentos para tratar el cáncer, como capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de empezar de que le administren Trazimera

No se le debe administrar Trazimera si:

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 236 MESA DE ENTRADAS

- es alérgico a trastuzumab, a las proteínas murinas (ratón) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6),
- presenta problemas respiratorios severos mientras está en reposo debido a su cáncer, o si necesita un tratamiento con oxígeno.

Advertencias y precauciones
Su médico supervisará cuidadosamente su tratamiento.

Verificación de la función cardíaca
El tratamiento con Trazimera solo o con un taxano puede afectar el corazón, sobre todo si alguna vez ha consumido una antraciclina (los taxanos y las antraciclinas son otros dos tipos de medicamentos administrados para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser moderados a severos y podrían provocar la muerte. Por lo tanto, se verificará su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta dos a cinco años) del tratamiento con Trazimera. Si desarrolla cualquier signo de insuficiencia cardíaca (bombeo inadecuado de sangre por el corazón), se verificará con más frecuencia su función cardíaca (cada seis a ocho semanas) y es posible que reciba un tratamiento para la insuficiencia cardíaca o que tenga que detener el tratamiento con Trazimera.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de que le sea administrado Trazimera si:

- ha presentado insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, enfermedad de las válvulas cardíacas (soplo cardíaco) o hipertensión arterial, o si ha tomado o toma actualmente algún medicamento para la hipertensión arterial.
- ha consumido o consume actualmente un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos administrados para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina), en combinación con Trazimera, pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de problemas cardíacos.
- sufre de disnea, sobre todo si consume actualmente un taxano. Trazimera puede provocar dificultades para respirar, especialmente cuando se administra por primera vez. Esto podría ser más serio si usted ya sufre de disnea. En muy pocas ocasiones, los pacientes que presentan dificultades para respirar severas antes del tratamiento han fallecido cuando se les administra Trazimera.
- si ha recibido algún otro tratamiento para el cáncer.

Si a usted se le administra Trazimera con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, tal como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromatasa, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debe leer los prospectos de información al paciente correspondientes.

Niños y adolescentes
Trazimera no se recomienda para personas menores de 18 años.

Uso de Trazimera con otros medicamentos
Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si toma, ha tomado hace poco o si es probable que tome cualquier otro medicamento.

La eliminación de Trazimera del cuerpo podría tardar hasta 7 meses. Por lo tanto, debe informar a su médico, farmacéutico o enfermero que ha tomado Trazimera si es que comienza a consumir un nuevo medicamento en los 7 meses después de haber detenido el tratamiento.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88885367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 237 DE ENTRADAS

Embarazo

- Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.
- Debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Trazimera y durante al menos 7 meses después del término del tratamiento.
- Su médico le informará los riesgos y beneficios de tomar Trazimera durante el embarazo. En casos excepcionales, se ha observado una reducción en la cantidad de líquido (amniótico) que rodea al feto en desarrollo dentro del útero de mujeres embarazadas a las que se les administra Trazimera. Esta afección puede ser dañina para el feto en el útero y se ha asociado al desarrollo incompleto de los pulmones, lo que da como resultado la muerte fetal.

Lactancia

No amamante a su bebé durante la terapia con Trazimera y durante 7 meses después de la última dosis de Trazimera, ya que Trazimera podría traspasarse a su bebé a través de la leche materna.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Trazimera puede afectar su capacidad para conducir o para operar máquinas. Sin embargo, si durante el tratamiento presenta síntomas, tales como escalofríos o fiebre, no debe conducir u operar máquinas hasta que estos síntomas desaparezcan.

3. Cómo se le administrará Trazimera

Antes de comenzar el tratamiento, su médico determinará la cantidad de HER2 presente en su tumor. Se tratará con Trazimera solamente a los pacientes con grandes cantidades de HER2. Solamente un médico o enfermero puede administrar Trazimera. Su médico prescribirá una dosis y un régimen de tratamiento que sea adecuado para ***usted***. La dosis de Trazimera dependerá de su peso corporal.

La formulación intravenosa de Trazimera no es para la administración subcutánea y se debe administrar solamente como una infusión intravenosa.

La formulación intravenosa de Trazimera se administra como una infusión intravenosa ("goteo") directamente en las venas. La primera dosis de su tratamiento se administra durante 90 minutos y un profesional de la salud supervisará la administración en caso de que se presente algún efecto secundario. Si la primera dosis es bien tolerada, las próximas dosis se pueden administrar durante 30 minutos (consulte "Advertencias y precauciones" en la sección 2). La cantidad de infusiones que reciba dependerá de su respuesta al tratamiento. Su médico lo discutirá con usted.

Para prevenir los errores en el medicamento, es importante revisar las etiquetas del frasco ampolla para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando sea Trazimera (trastuzumab) y no trastuzumab emtansina.

En el caso del cáncer de mama temprano, el cáncer de mama metastásico y el cáncer gástrico metastásico, Trazimera se administra cada 3 semanas. También se puede administrar Trazimera una vez a la semana para el cáncer de mama metastásico.

Si interrumpe el tratamiento con Trazimera

No deje de consumir este medicamento sin consultar antes a su médico. Todas las dosis se deben tomar a la hora indicada cada semana o cada tres semanas (dependiendo de su cronograma de dosificación). Esto ayuda a que su medicamento rinda de la mejor manera.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88585367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 238 MESA DE ENTRADAS

La eliminación de Trazimera de su cuerpo podría tardar hasta 7 meses. Por lo tanto, su médico puede decidir continuar con la verificación de sus funciones cardíacas, incluso después de que ha terminado el tratamiento.

Si tiene preguntas adicionales sobre la administración de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Trazimera puede causar efectos secundarios, aunque no se presentan en todas las personas. Algunos de estos efectos secundarios pueden ser serios e incluso pueden llevar a la hospitalización.

Durante una infusión de Trazimera, se pueden producir escalofríos, fiebre u otros síntomas similares a la gripe. Estos son muy comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados con la infusión son: sensación de malestar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión y los espasmos musculares, dolor de cabeza, mareos, dificultades para respirar, sibilancia, presión arterial alta o baja, trastornos del ritmo cardíaco (palpitaciones, aleteo auricular o arritmia), inflamación del rostro y de los labios, erupciones cutáneas y cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser serios y algunos pacientes han fallecido (consulte "Advertencias y precauciones" en la sección 2).

Estos efectos se pueden presentar principalmente con la primera infusión intravenosa ("goteo" en las venas) y durante las primeras horas después del comienzo de la infusión. Por lo general, son temporales. Un profesional de la salud lo supervisará durante la infusión y durante al menos seis horas después del comienzo de la primera infusión y durante dos horas después del comienzo del resto de las infusiones. Si usted desarrolla alguna reacción, los profesionales de la salud desacelerarán o detendrán la infusión y es probable que le administren un tratamiento para contrarrestar los efectos secundarios. La infusión puede continuar después de que los síntomas mejoren.

De vez en cuando, los síntomas aparecen más de seis horas después del comienzo de la infusión. Si esto le sucede, contacte a su médico de inmediato. A veces, los síntomas pueden mejorar y empeorar después.

En cualquier momento del tratamiento con Trazimera, se pueden presentar otros efectos secundarios que no estén relacionados sólo con la infusión. A veces, se pueden presentar problemas cardíacos durante el tratamiento y, en ocasiones, después de que el tratamiento haya terminado, lo que puede ser serio. Estos problemas incluyen el debilitamiento del músculo cardíaco que posiblemente genere una insuficiencia cardíaca, la inflamación del revestimiento alrededor del corazón (inflamación, enrojecimiento, ardor y dolor) y trastornos del ritmo cardíaco. Esto puede provocar síntomas tales como:

- disnea (incluida la disnea nocturna),
- tos,
- retención de líquidos (inflamación) en las piernas o los brazos,
- palpitaciones (aleteo auricular o arritmia).

Su médico monitoreará regularmente su corazón durante y después del tratamiento, pero usted debe informarle de inmediato si siente alguno de los síntomas mencionados.

Si presenta cualquiera de los síntomas anteriores cuando ya ha terminado su tratamiento con Trazimera, debe consultar a su médico e informarle que ya se ha tratado con trastuzumab.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88585367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 239 MESA DE ENTRADAS

- infecciones
- diarrea
- estreñimiento
- acidez estomacal (dispepsia)
- debilidad
- erupciones cutáneas
- dolor de pecho
- dolor abdominal
- dolor en las articulaciones
- recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos (que ayudan a combatir las infecciones) que a veces se presenta con fiebre
- dolor muscular
- conjuntivitis
- ojos llorosos
- sangrado nasal
- secreción nasal
- caída del cabello
- temblores
- bochornos
- mareos
- trastornos de las uñas
- pérdida de peso
- pérdida del apetito
- incapacidad para dormir (insomnio)
- alteración del gusto
- disminución del recuento de plaquetas
- hematomas
- adormecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y pies
- enrojecimiento, inflamación o irritación en la boca y/o garganta
- dolor, inflamación, enrojecimiento u hormigueo en las manos y/o pies.
- disnea
- dolor de cabeza
- tos
- vómitos
- náuseas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones alérgicas
- infecciones de la garganta
- infecciones de la vejiga y de la piel
- culebrilla
- inflamación de las mamas
- inflamación del páncreas o del hígado
- trastornos renales
- aumento del tono o tensión muscular (hipertonía)
- dolor en los brazos y/o piernas
- erupción con escozor
- sueño (somnolencia)
- hemorroides
- picazón
- sequedad ocular
- sudoración
- sensación de debilidad y malestar
- ansiedad
- depresión
- pensamiento anormal
- asma
- infección pulmonar y trastornos pulmonares
- dolor de espalda
- dolor de cuello
- dolor de huesos
- acné
- calambres en las piernas

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88585367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 240 MESA DE ENTRADAS

- sequedad bucal y cutánea

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- sordera
- ronchas
- infección sanguínea

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)
- debilidad
- ictericia
- inflamación o cicatrización de los pulmones

Otros efectos secundarios que se han informado con la administración de Trazimera: la frecuencia no se puede calcular a partir de los datos disponibles:

- coagulación de la sangre anormal o deteriorada
- reacciones anafilácticas
- altos niveles de potasio
- inflamación del cerebro
- inflamación o sangrado en la parte posterior de los ojos
- shock
- inflamación del revestimiento del corazón
- baja frecuencia cardíaca
- ritmo cardíaco anormal
- dificultad respiratoria
- insuficiencia respiratoria
- acumulación aguda de líquido en los pulmones
- estrechamiento agudo de las vías respiratorias
- niveles de oxígeno anormalmente bajos en la sangre
- dificultad para respirar al recostarse
- daño/insuficiencia hepática
- inflamación del rostro, labios y garganta
- insuficiencia renal
- niveles anormalmente bajos del líquido alrededor del feto en el útero
- desarrollo de insuficiencia pulmonar en el útero
- desarrollo renal anormal en el útero

Algunos de los efectos secundarios que presente se pueden deber a su cáncer de mama subyacente. Si a usted se le administra Trazimera en combinación con la quimioterapia, es probable que algunos de los efectos secundarios se deban a la quimioterapia.

Si manifiesta algún efecto secundario, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderada Legal

IF-2019-88365367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 241 MESA DE ENTRADAS

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: htpp://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o comunicarse con ANMAT Responde al 0800-333-1234

5. Conservación de Trazimera

- Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en el envase.
- Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
- Las soluciones de infusión se deben administrar inmediatamente después de la dilución.
- No utilice Trazimera si observa algún material particulado o decoloración antes de la administración.
- Los medicamentos no se deben desechar por vía de aguas residuales o residuos domésticos. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con las normativas locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Trazimera

- El principio activo es trastuzumab.

- Cada frasco ampolla monodosis contiene 150 mg de trastuzumab, que se deben disolver en 7,2 mL de agua para inyectables estéril. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab.
- Los demás componentes son Clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-histidina, Sacarosa, Polisorbato 20.

- Cada frasco ampolla multidosis contiene 440 mg de trastuzumab, que se deben disolver en 20 mL de agua bacteriostática para inyectables estéril. La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/mL de trastuzumab.
- Los demás componentes son Clorhidrato de L-histidina monohidrato, L-histidina, Sacarosa, Polisorbato 20.

Aspecto del producto y contenido del envase
Trazimera se presenta en un frasco ampolla de vidrio que contiene un polvo liofilizado para inyección intravenosa.

Trazimera 150 mg y 440 mg es un polvo para concentrado para solución para infusión intravenosa, suministrado en frasco ampolla de vidrio. El polvo es una pasta de color blanco.

Cada envase contiene:
1 frasco ampolla con 150 mg de trastuzumab.
1 frasco ampolla con 440 mg de trastuzumab + 1 frasco ampolla con solvente

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

LL-PLD_Arg_EU SPC_13Dec2017_and Swiss SPC_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica
Apoderado Legal

IF-2019-88585367-APN-DECBR#ANMAT

A.N.M.A.T. FOLIO 242 MESA DE ENTRADAS

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Manufacturing Belgium NV, Rijksweg 12, Puurs, Bélgica

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 13/Dic/2017

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LL-PLD_Arg_EU SPC_13Dec2017_and Swiss SPC_v1

Pfizer S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co- Directora Técnica

IF-2019-88305367-APN-DECBR#ANMAT

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88365367-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: INFO PACIENTE TRAZIMERA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:00 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:39:00 -03'00'

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº 59184

Expediente N: 1-47-1110-430-18-9

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón social: PFIZER S.R.L.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: TRAZIMERA

Nombre genérico: TRASTUZUMAB

Concentración: 150 mg y 440 mg

Forma farmacéutica: POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION INYECTABLE IV

Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

FRASCO AMPOLLA CON 150 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	150	MG
EXCIPIENTES	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
L-HISTIDINA	2.8	MG
CLORHIDRATO DE L-HISTIDINA MONOHIDRATADA	3.4	MG
SACAROSA	138	MG
POLISORBATO 20	0.6	MG

FRASCO AMPOLLA CON 440 MG

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TRASTUZUMAB	440	MG

EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
L-HISTIDINA	8.3	MG
CLORHIDRATO DE L-HISTIDINA MONOHIDRATADA	10	MG
SACAROSA	405	MG
POLISORBATO 20	1.8	MG

Origen y fuente del/de los Ingredientes/farmacéuticos /Activo/s: BIOTECNOLOGICO

Envase primario:

PRESENTACIÓN 150 MG (MONODOSIS): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON POLVO LIOFILIZADO, CON TAPON DE CLOROBUTILO

PRESENTACIÓN 440 MG (MULTIDOSIS): FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON POLVO LIOFILIZADO, CON TAPON DE CLOROBUTILO; Y FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TRANSPARENTE TIPO I CON SOLVENTE, CON TAPON DE CLOROBUTILO

Presentaciones:

PRESENTACIÓN 150 MG (MONODOSIS): ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO.

PRESENTACIÓN 440 MG (MULTIDOSIS): ENVASE CONTENIENDO 1 FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO Y FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO CON SOLVENTE.

Periodo de vida útil: 48 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR ENTRE 2°C - 8°C UNA VEZ RECONSTITUIDO CONSERVAR 48 HORAS ENTRE 2°C- 8°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vìa de administración: INTRAVENOSA

Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:

Cáncer de mama metastásico- TRAZIMERA está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano a menos que los pacientes no sean aptos para estos tratamientos. Los pacientes positivos al receptor hormonal deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que no sean aptos para recibir este tratamiento.

- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y para quienes una antraciclina no es adecuada.

- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.

- en combinación con un inhibidor de la aromatasa para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz- TRAZIMERA está indicado para el tratamiento de de pacientes adultos con cáncer de mama precoz (CMP) positivo al HER2:

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

- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.

- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.

- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con TRAZIMERA para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro.

TRAZIMERA se deba administrar solamente a pacientes con cáncer de mama metastásico o precoz, cuyos tumores presenten sobreexpresión del HER2 amplificación del gen HER2 determinadas mediante un método exacto y validado

Cáncer gástrico metastásico-_TRAZIMERA en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma metastasico positivo a HER2 en el estómago o en la unión gastroesofágica que no hayan recibido un tratamiento anticancerígeno previo para su enfermedad metastasica.

TRAZIMERA debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores presenten una sobreexpresión del HER2, definida a partir de un resultado de inmunohistoquimica IHQ2+ y un resultado confirmatorio de hibridación in situ cromogenica con plata SISH o hibridización situación sondas fluorescentes o a partir FISH de un resultado IHQ3+. Se deben emplear métodos de valoración exactos y validados

3. DATOS DEL ELABORADOR AUTORIZADO

BOHERINGER INGELHEIM PHARMA GmbH & Co KG. BIRKERDORFER 65. BIBERACH. ALEMANIA. ELABORADOR DEL INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO.

PFIZER MANUFACTURING BELGIUM NV. RIJKSWEG 12. PUURS. BELGICA. ELABORADOR DE PODUCTO TERMINADO. ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÒN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

PFIZER S.R.L. -CARLOS BERG 3669- CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES-PEPUBLICA ARGENTINA.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-430-18-9

DISPOSICIÓN N° 1136 04 MAR 2020

Acad. Manuel R. Limeres
Administrador Nacional
ANMAT