70mm

50mm

OGIVRI®

Trastuzumab 420 mg
Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Industria India
Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN:

Cada vial con liofilizado contiene:

Trastuzumab	**420 mg[1]**
L-histidina	**5,3 mg**
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	**9,9 mg**
Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350	**98,0 mg**
D-Sorbitol	**337,9 mg**
Ácido clorhídrico	**c.s.p pH 6**
Hidróxido de sodio	**c.s.p pH 6**

[1] Cada vial incluye adicionalmente un 4,8 % de llenado adicional (440 mg de manera de asegurar la entrega de una dosis recomendada de 420 mg de trastuzumab de cada vial).
Cada ampolla disolvente contiene:
Agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.
Código ATC: L01XC03

INDICACIONES
OGIVRI® está indicado para:
- El **tratamiento adyuvante del cáncer de mama** con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o ganglios negativos (ER/PR negativo o con alguna característica de alto riesgo)
- como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y paclitaxel o docetaxel
- como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino.
- como monoterapia después de la terapia multimodal basada en antraciclinas
- El **tratamiento del cáncer de mama metastásico** con sobreexpresión de HER2
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea.
- como monoterapia en aquellos pacientes que hayan recibido uno o más regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica.
- El **tratamiento del cáncer gástrico metastásico**, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, en pacientes con adenocarcinomas gástricos metastásico o de la unión gastroesofágica, con sobreexpresión de HER2 y que no hayan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

ACCION FARMACOLOGICA
Mecanismo de acción:
OGIVRI® (trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa que se une selectivamente con alta afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2. Trastuzumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamífero (ovario de hámster chino).
El protooncogén HER2 (o c-erbB2) codifica una proteina receptora transmembrana de 185 kDa, que está relacionada estructralmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos in vitro como en animales, que inhibe la proliferación de células tumorales humanas que sobrexpresan HER2.
Trastuzumab es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Se ha demostrado *in vitro* que la CCDA mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobrexpresan HER2; si se compara con células cancerosas que no sobrexpresan HER2.

FARMACOCINETICA
La farmacocinética de trastuzumab se evaluó mediante un modelo de análisis farmacocinético agrupado poblacional, de 1.582 sujetos con, primariamente, cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico (CGM) tratados con dosis de hasta 10 miligramos de trastuzumab. El aclaramiento total de trastuzumab aumentó con la disminución de las concentraciones debido a las vías de eliminación paralelas lineales y no lineales.
Aunque la exposición promedio a trastuzumab fue mayor después del primer ciclo en pacientes con cáncer de mama que recibieron el esquema cada tres semanas en comparación con la pauta semanal de trastuzumab, la exposición promedio en estado estacionario fue esencialmente la misma para ambas dosis. La exposición promedio a trastuzumab después del primer ciclo y en estado estacionario, así como el tiempo hasta el estado estacionario, fue mayor en pacientes con cáncer de mama en comparación con pacientes con cáncer gástrico metastásico que recibían las mismas dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. En las Tablas 1 y 2 se describen la exposición a trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos posteriores al primer ciclo de trastuzumab y la exposición en estado estacionario, respectivamente.
Las simulaciones basadas en la farmacocinética poblacional indican que luego de la interrupción del tratamiento con trastuzumab, las concentraciones en el menos el 95% de los pacientes con cáncer de mama y los pacientes con cáncer gástrico metastásico disminuirán a aproximadamente el 3% de la concentración sérica mínima prevista en estado estacionario para la población (aproximadamente 97% de eliminación) en 7 meses *(ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Tabla 1
Exposiciones farmacocinéticas previstas para la población en el ciclo 1 (mediana con percentiles 5 y 95) en pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico

Pauta	Tipo de tumor primario	N	C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	C_{prom} (µg/ml)	$ABC_{0-21\ días}$ (µg.día/ml)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	Cáncer de mama	274	29,4 (5,8 a 59,5)	16,9 (1,7 a 91,1)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
	Cáncer gástrico metastásico		23,1 (6,1 a 50,3)	13,2 (84,2 a 225)	132 (84,2 a 225)	1109 (588 a 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg semanal	Cáncer de mama	1195	37,7 (12,3 a 70,9)	18,3 (5,9 a 144)	88,3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Tabla 2
Exposiciones farmacocinéticas previstas para la población en estado estacionario (mediana con percentiles 5 y 95) en pacientes con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico

Pauta	Tipo de tumor primario	N	C_{max} (µg/ml)	C_{min} (µg/ml)	$ABC_{0-21\ días}$ (µg.día/ml)	Tiempo hasta estado estacionario (semanas)	Rango de aclaramiento total en estado estacionario (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg cada 3 semanas	Cáncer de mama	1195	47,4 (5 a 115)	17,9 (107 a 308)	1794 (673 a 3618)	12	0,173 a 0,283
	Cáncer gástrico metastásico	274	32,9 (6,1 a 88,9)	131 (72,5 a 251)	1338 (557 a 2875)	9	0,189 a 0,337
4 mg/kg + 2 mg/kg semanal	Cáncer de mama	1195	66,1 (14,9 a 142)	109 (51,0 a 208)	1765 (847 a 3578)	12	0,201 a 0,244

[a] Concentración sérica mínima en estado estacionario de trastuzumab
[b] Concentración sérica máxima en estado estacionario de trastuzumab

Poblaciones especiales
Conforme a un análisis farmacocinético poblacional, no se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de trastuzumab en función de la edad [menores de 65 años (n = 1294), 65 años o mayores (n = 288)], la raza [asiática (n = 264); no asiática (n = 1324)] y la insuficiencia renal [leve – aclaramiento de creatinina de 60 a 90 ml/min (n = 636) o moderada – aclaramiento de creatinina de 30 a 60 ml/min (n = 133); Se desconoce la farmacocinética de trastuzumab en pacientes con insuficiencia renal grave, enfermedad renal en etapa terminal con o sin hemodiálisis o insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Selección de pacientes
Se debe seleccionar a los pacientes cuyas muestras tumorales sobrexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 en muestras tumorales *(ver* INDICACIONES*)* y ESTUDIOS CLÍNICOS). La evaluación de la sobrexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 debe realizarse mediante pruebas validadas específicas para cánceres de mama o gástricos, efectuadas en laboratorios con competencia demostrada.
La evaluación de la sobrexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas validadas específicamente para cánceres gástricos, debido a diferencias en la histopatología gástrica en comparación con la de la mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la expresión heterogénea más frecuente de HER2 en cánceres gástricos.
La realización incorrecta del ensayo, incluido el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falta de utilización de reactivos específicos, el desvío de las instrucciones de ensayo específicas y la falta de inclusión de los controles apropiados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados poco fiables.

Posología y esquemas de tratamiento recomendados
- **No administrar OGIVRI® en pulso o bolo intravenoso. No administrar OGIVRI® con otros medicamentos.**
- **No sustituir OGIVRI® (trastuzumab) por o con ado-trastuzumab emtansina.**

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama:
Administrar OGIVRI® de acuerdo con alguno de los siguientes regímenes y dosis para un total de 52 semanas de terapia:
Durante y después del tratamiento con paclitaxel, docetaxel o docetaxel/carboplatino:
- dosis de inicio de 4 mg/kg en infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos, y luego dosis de 2 mg/kg en infusión intravenosa de 30 minutos, en forma semanal durante la quimioterapia, en las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel/carboplatino)
- transcurrida una semana después de la última dosis semanal de OGIVRI®, administrar OGIVRI® en dosis de 6 mg/kg en infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como monoterapia dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de los regímenes quimioterápicos multimodales basados en antraciclinas:
- dosis de inicio de 8 mg/kg en infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos.
- dosis posteriores de 6 mg/kg en infusión intravenosa durante 30 a 90 minutos, cada tres semanas.
- no se recomienda prolongar el tratamiento adyuvante por más de un año (*ver* REACCIONES ADVERSAS).

Tratamiento del cáncer de mama metastásico:
- administrar OGIVRI® solo o en combinación con paclitaxel, en dosis inicial de 4 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos de duración, seguido de dosis de 2 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 minutos, una vez por semana hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico:
- administrar OGIVRI® en dosis inicial de 8 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos, seguido de dosis posteriores de 6 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 a 90 minutos de duración, cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad.

Consideraciones importantes para la dosificación

Dosis omitidas
Si el paciente ha omitido una dosis de OGIVRI® por una semana o menos, entonces la dosis de mantenimiento habitual (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento de OGIVRI® deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o cada tres semanas, respectivamente.
Si el paciente ha omitido una dosis de OGIVRI® por más de una semana, debe administrarse, tan pronto como sea posible, una dosis de reinicio de OGIVRI® en infusión durante aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; pauta cada tres semanas: 8 mg/kg). Las dosis de mantenimiento posteriores de OGIVRI® (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o cada tres semanas, respectivamente.

Reacciones a la infusión *(ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Disminuir la velocidad de infusión para aliviar o moderar las reacciones a la infusión.
- Interrumpir la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa.
- Suspender el tratamiento con OGIVRI® en caso de reacciones a la infusión graves o potencialmente mortales.

Miocardiopatía *(ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con OGIVRI® y en intervalos regulares durante el tratamiento. De haber suspender la administración de OGIVRI® durante al menos 4 semanas en caso de:
- disminución absoluta ≥16% de la FEVI en comparación con los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites normales establecidos y una disminución absoluta ≥10% de la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento.

El tratamiento con OGIVRI® puede reanudarse cuando, dentro de las 4 a 8 semanas, la FEVI retorna a los límites normales y la disminución absoluta respecto del valor inicial es ≤15%.
Se debe interrumpir en forma definitiva el tratamiento con OGIVRI® en caso de disminución persistente (≥8 semanas) de la FEVI o de sospechar de la aparición de OGIVRI® en más de 3 ocasiones por miocardiopatía.

Preparación para la administración
Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es OGIVRI® (trastuzumab) y no otro medicamento.
OGIVRI® (trastuzumab) es un polvo liofilizado para inyección, sin conservantes, estéril, de color blanco a amarillo pálido, para administración intravenosa.
Cada vial de dosis múltiple de OGIVRI® contiene 420 mg de trastuzumab. La reconstitución con 20 ml del diluyente apropiado (agua bacteriostática para inyectables o agua estéril para inyectables) produce una solución que contiene 21 mg/ml de trastuzumab (que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab), a un pH aproximado de 6. Cada ampolla de OGIVRI® se reconstituye con agua estéril para inyectables sin conservantes, la solución reconstituida se considera para dosis única.

Vial de dosis múltiple de 420 mg
Reconstitución: reconstituir cada vial de 420 mg de OGIVRI® con 20 ml de agua bacteriostática para inyectables, que contiene 1,1% de alcohol bencílico como preservante. De esta manera, se obtiene una solución por dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab). En caso de sospechar la presencia de contaminación con alcohol bencílico, se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyectables sin preservante, obteniéndose una solución para un solo uso.
Emplear una técnica asiéptica adecuada al realizar los siguientes pasos de reconstitución:
- Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 20 ml de diluyente en el vial con OGIVRI® liofilizado, dirigiendo el líquido hacia el liofilizado. Eli vial reconstituido produce una solución de dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab.
- Mover el vial en círculos con suavidad para ayudar a la reconstitución. **NO AGITAR.**
- La formación de la espuma depende de la técnica de reconstitución en cada caso. Dejar el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos.
- Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar partículas y decoloración, siempre que la solución y el envase lo permiten. Inspeccionar visualmente la posible existencia de partículas y decoloración. La solución debe estar exenta de fracturas de la emulsión, precipitación o separación. Si se observan cualquiera de estas anomalías, no se debe administrar el producto. Si se observa lo anterior, se recomienda que el paciente reciba otro medicamento, enfrentando cualquier eventualidad, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión no controlada en forma adecuada (sistólica >180 mm Hg o diastólica >100 mm Hg).
El Estudio 3 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab administrado cada tres semanas con la observación, en pacientes con cáncer de mama tempraneo HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia established y radioterapia (si corresponde). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) luego de finalizar la cirugía definitiva y al menos cuatro ciclos de quimioterapia, para no recibir tratamiento adicional, recibir un año de tratamiento con trastuzumab o dos años de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que se sometieron a una lumpectomía también completaron la radioterapia adyuvante. Los pacientes con enfermedad ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal adyuvante siguiendo el criterio del investigador. Se administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg cada tres semanas. La medida principal de resultados fue la sobrevida libre de enfermedad, tal como fue definida en los Estudios 1 y 2.
Se realizó un análisis de eficacia conjunto especificado en el protocolo que comparó el tratamiento de un año con trastuzumab con la observación, con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, y fue la base para los resultados definitivos de sobrevida libre de enfermedad de este estudio. Entre los 3.386 pacientes aleatorizados (en los grupos de observación (n = 1693) y de un año de tratamiento con trastuzumab (n = 1693), el promedio de edad fue de 49 años (rango: 21 a 80), el 83% era caucásico y el 13% era asiático. Características de la enfermedad: 94% carcinoma ductal infiltrante, 50% ER+ y/o PR+, 57% ganglios positivos, 32% ganglios negativos, en el 11% de los pacientes, el estadio ganglionar no se evaluó debido a la quimioterapia neoadyuvante previa. El 96% (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa presentaba características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el 49% (543) era ER- y PR-, y el 51% (512) era ER+ y/o PR+ y tenía al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño tumoral mayor a 2 cm, grado 2 a 3, o edad <35 años. Entre los 3.386 pacientes aleatorizados, el 94% de los pacientes había recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Mujeres y varones en edad fértil

Prueba de embarazo
Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con OGIVRI®.

Anticoncepción
Mujeres
Trastuzumab puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticoncepticos eficaces durante el tratamiento con OGIVRI® y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de OGIVRI® *(ver* FARMACOCINÉTICA).

Embarazo

Resumen del riesgo
Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el período de comercialización, se ha reportado que el uso de trastuzumab durante el embarazo resultó en casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, manifestada como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Se debe informar a la paciente de los riesgos potenciales para el feto. Existen consideraciones clínicas si se usa trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab.

Consideraciones clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Se debe controlar a las mujeres que recibieron OGIVRI® durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción para verificar la aparición de oligohidramnios. Si se presentan oligohidramnios, se deben realizar pruebas fetales que sean apropiadas para la edad gestacional y que sean consistentes con los estándares de atención de la comunidad.

Datos
Datos en seres humanos
En el período de comercialización se ha informado que, como resultado del uso de trastuzumab durante el embarazo, se produjeron casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos informes de casos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos reportes, el índice de líquido amniótico aumentó después de suspender el tratamiento con trastuzumab. En un caso, la terapia con trastuzumab se reanudó después de que el índice amniótico mejoró y el oligohidramnios recidivó.
Datos en animales
Se han llevado a cabo estudios en monos Cynomolgus preñadas, a las que se les administró trastuzumab durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos de 2 mg/kg); trastuzumab atravesó la barrera placentaria durante las fases tempranas (días 20 a 50) y tardía (días 120 a 150) de gestación. Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero fetal y líquido amniótico fueron aproximadamente del 33% y el 25%, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se asociaron a efectos adversos en el desarrollo.

Lactancia

Resumen del riesgo
No se cuenta con datos respecto a la presencia de trastuzumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante alimentado con leche materna o los efectos sobre la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche humana, pero no entra en el torrente circulatorio neonatal e infantil en cantidades sustanciales. Se encontró trastuzumab en la leche de los monos Cynomolgus en lactación, pero no se asoció con toxicidad neonatal. Se deben considerar los beneficios en el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre en recibir tratamiento con OGIVRI®[a] y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado de OGIVRI® o la afección materna subyacente. También se debe considerar que el período de eliminación de trastuzumab es de 7 meses *(ver FARMACOCINÉTICA).*

Datos
En los monos Cynomolgus lactantes, trastuzumab se encontraba presente en la leche materna en aproximadamente 0,3% de las concentraciones séricas maternas. Trastuzumab se detectó en suero de monos lactantes (hasta el día de gestación 200 y postparto (hasta el día 28 de postparto) de 25 mg/kg dos veces a la semana (25 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos de 2 mg/kg). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo al nacimiento hasta el primer mes de vida.

Otras poblaciones especiales
Empleo en población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con trastuzumab en pacientes pediátricos.
Empleo en pacientes de edad avanzada
Trastuzumab se administró a 386 pacientes de 65 años o más (en 253 pacientes como tratamiento adyuvante, y en 133 como tratamiento del cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardiaca aumentó en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes, tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los Estudios 5 y 6, o en aquellos que recibieron terapia adyuvante en los Estudios 1 y 2. Las limitaciones en la recopilación de datos y las diferencias en el diseño de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama impiden determinar si el perfil de toxicidad de trastuzumab en pacientes mayores es diferente al de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica reportada no es adecuada para determinar si las mejoras en la eficacia (tasa de respuesta global –TRG-, tiempo para la progresión –TPP-, sobrevida global –SG-, sobrevida libre de enfermedad –SLE-) del tratamiento con trastuzumab en pacientes mayores son diferentes de las observadas en pacientes menores de 65 años para la enfermedad metastásica y el tratamiento adyuvante.
En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), de los 294 pacientes tratados con trastuzumab, 108 (37%) tenían 65 años o más, mientras que 13 (4,4%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o la efectividad, entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama
La seguridad y eficacia de trastuzumab en mujeres que reciben quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 se evaluaron en un análisis integrado de dos ensayos clínicos aleatorizados, abiertos (Estudios 1 y 2) con un total de 4063 mujeres para el análisis de sobrevida global final especificado por el protocolo, un tercer ensayo clínico aleatorizado, abierto (Estudio 3) con un total de 3386 mujeres para el análisis definitivo de sobrevida libre de enfermedad luego de un año de tratamiento con trastuzumab en comparación con la observación, y un cuarto ensayo clínico aleatorizado, abierto, con un total de 3222 pacientes (Estudio 4).

Estudios 1 y 2:
En los Estudios 1 y 2, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (2+ por inmunohistoquímica) o amplificación génica (por FISH). La prueba de HER2 fue verificada por un laboratorio central antes de la aleatorización (Estudio 2) o se requirió que se realizara en un laboratorio de referencia (Estudio 1). No fueron elegibles pacientes con un historial de enfermedad cardiaca activa basada en síntomas, hallazgos anormales electrocardiográficos, radiológicos o de fracción de eyección del ventrículo izquierdo o hipertensión no controlada (diastólica >100 mm Hg o sistólica >200 mm Hg). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir quimioterapia y ciclofosfamida seguidos de solo paclitaxel (AC → paclitaxel) o paclitaxel más trastuzumab (AC → paclitaxel + trastuzumab). En ambos ensayos, los pacientes recibieron cuatro ciclos de 21 días de 60 mg/m² de doxorrubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida. Se administró paclitaxel semanalmente (80 mg/m²) o cada 3 semanas (175 mg/m²) durante un total de 12 semanas en el Estudio 1; se administró paclitaxel solo según la pauta semanal en el Estudio 2. Se administró una dosis de 4 mg/kg de trastuzumab el día del ciclo de quimioterapia con paclitaxel y luego una dosis de 2 mg/kg semanalmente durante un total de 52 semanas. El tratamiento con trastuzumab se interrumpió permanentemente en pacientes que desarrollaran insuficiencia cardiaca congestiva o disminución de la FEVI persistente/recurrente *(ver* POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN). La localización, o fecha de haber sido administrada, se inició después de la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal. El criterio de valoración primario del análisis combinado de eficacia fue la sobrevida libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la recurrencia, la aparición de cáncer de mama contralateral, otro segundo cáncer primario o la muerte. El criterio de valoración secundario fue la sobrevida global (SG).
Se incluyó un total de 3752 pacientes en el análisis conjunto de eficacia del criterio de valoración primario de la sobrevida libre de enfermedad, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab. El análisis planificado de la sobrevida global final resultante del análisis conjunto incluyó 4063 pacientes y se realizó cuando se habían producido 707 muertes, después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab. Los datos de ambos grupos en el Estudio 1 y de dos de los tres grupos de estudio en el Estudio 2 se combinaron para los análisis de eficacia. Los pacientes incluidos en el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad tenían un promedio de edad de 49 años (rango: 22 a 80 años, 6% >65 años), el 84% era de raza blanca, el 7% de raza negra, el 4% hispano y el 4% asiático/ habitantes de las islas del Pacífico. Las características de la enfermedad incluyen 90% de histología del infiltrante, 38% de T1, 91% de afectación ganglionar, 27% de patología de grado intermedio y 66% de patología de grado alto, y 53% de tumores ER+ y/o PR+. Se informaron características demográficas y basales similares para la población evaluable en relación a la eficacia, después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC → paclitaxel + trastuzumab.

Estudio 3:
En el Estudio 3, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por inmunohistoquímica) o amplificación génica (por FISH) según se determinara en el centro central. Los pacientes con enfermedad ganglionar negativa debían tener un tumor primario >1Tc. No fueron elegibles pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva o FEVI <55%, arritmias no controladas, angina que requiera tratamiento con medicamentos, enfermedad cardiaca valvular clínicamente significativa, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión no controlada en forma adecuada (sistólica >180 mm Hg o diastólica >100 mm Hg).
El Estudio 3 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab administrado cada tres semanas con la observación, en pacientes con cáncer de mama tempraneo HER2 positivo después de cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si corresponde). Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) luego de finalizar la cirugía definitiva y al menos cuatro ciclos de quimioterapia, para no recibir tratamiento adicional, recibir un año de tratamiento con trastuzumab o dos años de tratamiento con trastuzumab. Los pacientes que se sometieron a una lumpectomía también completaron la radioterapia adyuvante. Los pacientes con enfermedad ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal adyuvante siguiendo el criterio del investigador. Se administró trastuzumab en una dosis de inicio de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg cada tres semanas. La medida principal de resultados fue la sobrevida libre de enfermedad, tal como fue definida en los Estudios 1 y 2.
Se realizó un análisis de eficacia conjunto especificado en el protocolo que comparó el tratamiento de un año con trastuzumab con la observación, con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de trastuzumab, y fue la base para los resultados definitivos de sobrevida libre de enfermedad de este estudio. Entre los 3.386 pacientes aleatorizados (en los grupos de observación (n = 1693) y de un año de tratamiento con trastuzumab (n = 1693), el promedio de edad fue de 49 años (rango: 21 a 80), el 83% era caucásico y el 13% era asiático. Características de la enfermedad: 94% carcinoma ductal infiltrante, 50% ER+ y/o PR+, 57% ganglios positivos, 32% ganglios negativos, en el 11% de los pacientes, el estadio ganglionar no se evaluó debido a la quimioterapia neoadyuvante previa. El 96% (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa presentaba características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el 49% (543) era ER- y PR-, y el 51% (512) era ER+ y/o PR+ y tenía al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño tumoral mayor a 2 cm, grado 2 a 3, o edad <35 años. Entre los 3.386 pacientes aleatorizados, el 94% de los pacientes había recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Prueba de embarazo
Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con OGIVRI®.

Anticoncepción
Mujeres
Trastuzumab puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticoncepticos eficaces durante el tratamiento con OGIVRI® y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de OGIVRI® *(ver FARMACOCINÉTICA).*

Embarazo

Resumen del riesgo
Trastuzumab puede causar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el período de comercialización, se ha reportado que el uso de trastuzumab durante el embarazo resultó en casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, manifestada como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Se debe informar a la paciente de los riesgos potenciales para el feto. Existen consideraciones clínicas si se usa trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de trastuzumab.

Consideraciones clínicas
Reacciones adversas fetales/neonatales
Se debe controlar a las mujeres que recibieron OGIVRI® durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción para verificar la aparición de oligohidramnios. Si se presentan oligohidramnios, se deben realizar pruebas fetales que sean apropiadas para la edad gestacional y que sean consistentes con los estándares de atención de la comunidad.

Datos
Datos en seres humanos
En el período de comercialización se ha informado que, como resultado del uso de trastuzumab durante el embarazo, se produjeron casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos informes de casos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos reportes, el índice de líquido amniótico aumentó después de suspender el tratamiento con trastuzumab. En un caso, la terapia con trastuzumab se reanudó después de que el índice amniótico mejoró y el oligohidramnios recidivó.
Datos en animales
Se han llevado a cabo estudios en monos Cynomolgus preñadas, a las que se les administró trastuzumab durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis semanal recomendada en seres humanos de 2 mg/kg); trastuzumab atravesó la barrera placentaria durante las fases tempranas (días 20 a 50) y tardía (días 120 a 150) de gestación. Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero fetal y líquido amniótico fueron aproximadamente del 33% y el 25%, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se asociaron a efectos adversos en el desarrollo.

Lactancia

Resumen del riesgo
No se cuenta con datos respecto a la presencia de trastuzumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante alimentado con leche materna o los efectos sobre la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche humana, pero no entra en el torrente circulatorio neonatal e infantil en cantidades sustanciales. Se encontró trastuzumab en la leche de los monos Cynomolgus en lactación, pero no se asoció con toxicidad neonatal. Se deben considerar los beneficios en el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre en recibir tratamiento con OGIVRI®[a] y cualquier posible efecto adverso sobre el niño amamantado de OGIVRI® o la afección materna subyacente. También se debe considerar que el período de eliminación de trastuzumab es de 7 meses *(ver FARMACOCINÉTICA).*

Datos
En los monos Cynomolgus lactantes, trastuzumab se encontraba presente en la leche materna en aproximadamente 0,3% de las concentraciones séricas maternas. Trastuzumab se detectó en suero de monos lactantes (hasta el día de gestación 200 y postparto (hasta el día 28 de postparto) de 25 mg/kg dos veces a la semana (25 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos de 2 mg/kg). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo al nacimiento hasta el primer mes de vida.

Otras poblaciones especiales
Empleo en población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de los productos con trastuzumab en pacientes pediátricos.
Empleo en pacientes de edad avanzada
Trastuzumab se administró a 386 pacientes de 65 años o más (en 253 pacientes como tratamiento adyuvante, y en 133 como tratamiento del cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardiaca aumentó en pacientes geriátricos en comparación con pacientes más jóvenes, tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los Estudios 5 y 6, o en aquellos que recibieron terapia adyuvante en los Estudios 1 y 2. Las limitaciones en la recopilación de datos y las diferencias en el diseño de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante de cáncer de mama impiden determinar si el perfil de toxicidad de trastuzumab en pacientes mayores es diferente al de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica reportada no es adecuada para determinar si las mejoras en la eficacia (tasa de respuesta global –TRG-, tiempo para la progresión –TPP-, sobrevida global –SG-, sobrevida libre de enfermedad –SLE-) del tratamiento con trastuzumab en pacientes mayores son diferentes de las observadas en pacientes menores de 65 años para la enfermedad metastásica y el tratamiento adyuvante.
En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), de los 294 pacientes tratados con trastuzumab, 108 (37%) tenían 65 años o más, mientras que 13 (4,4%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales con respecto a la seguridad o la efectividad, entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad avanzada.

Estudio 4[c]					
TCH (n= 1075)	134	0,67 (0,54 a 0,84) p = 0,0006[e]	56		
AC → TH (n= 1074)	121	0,57 (0,48 a 0,76) p <0,0001[e]	49		
AC → T (n= 1073)	180		80		

IC = intervalo de confianza.
[a] Regímenes de estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH

Número de muertes (%) / n (%)	57/71 (80%)		56/62 (90%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	8,8		8,3
IC de 95% (meses)	(6,4, 11,7)		(6,2, 10,7)
Hazard Ratio (IC de 95%)		1,33 (0,92, 1,92)	
FISH+ / IHQ subgrupo 2+ (N = 160)			
Número de muertes (%) / n (%)	65/80 (81%)		64/80 (80%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	10,8		12,3
IC de 95% (meses)	(6,8, 12,8)		(9,5, 15,7)
Hazard Ratio (IC de 95%)		0,78 (0,55, 1,10)	
FISH+ o FISH- / IHQ subgrupo 3+ (N = 294)			
Número de muertes (%) / n (%)	104/143 (73%)		96/151 (64%)
Mediana de duración de la sobrevida global (meses)	13,2		18,0
IC de 95% (meses)	(11,5, 15,2)		(15,5, 21,2)
Hazard Ratio (IC de 95%)		0,66 (0,50, 0,87)	

* Dos pacientes en el grupo de FC que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido se excluyeron de los análisis exploratorios de subgrupos.
§ Cinco pacientes en el grupo que contenía trastuzumab, que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido, se excluyeron de los análisis exploratorios de subgrupos.
† Incluye 6 pacientes en el grupo de quimioterapia, 10 pacientes en el grupo de trastuzumab con FISH-, IHQ3+ y 8 pacientes en el grupo de quimioterapia, 8 pacientes en el grupo de trastuzumab con estado desconocido de FISH, IHQ 3+.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se abordan con mayor detalle en otras secciones de este prospecto:

- Miocardiopatía (*ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Reacciones a la infusión (*ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Toxicidad embriofetal (*ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Toxicidad pulmonar (*ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)
- Exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia (*ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que son tratados con trastuzumab en adyuvancia en cáncer de mama y cáncer de mama metastásico son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, cefalea, fatiga, disnea, erupción, neutropenia, anemia y malgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o suspensión del tratamiento con trastuzumab incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, disminución significativa de la función cardíaca ventricular izquierda, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar (*ver* POSOLOGÍA – MODO DE ADMINISTRACIÓN).
En el marco del cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) que se incrementaron (≥5% de diferencia) en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con pacientes que recibieron solo quimioterapia, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, anemia, estomatitis, pérdida de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, fiebre, trombocitopenia, inflamación de la mucosa, nasofaringitis y disgeusia. Las reacciones adversas más comunes que dieron lugar a la interrupción del tratamiento con trastuzumab, en ausencia de progresión de la enfermedad, fueron infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, la tasa de las reacciones adversas observadas en los estudios de un medicamento no se puede comparar directamente con la tasa de los ensayos de otro medicamento, y quizás no reflejen los índices observados en la práctica.

Estudios en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Los siguientes datos reflejan la exposición a un año de terapia con trastuzumab en tres estudios aleatorizados y abiertos, los Estudios 1, 2 y 3, con (n = 3678) o sin (n = 3363) trastuzumab en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama.
En la Tabla a continuación se muestran los datos del Estudio 3 que reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; la mediana de tratamiento fue de 51 semanas y la mediana del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los grupos de un año de tratamiento con trastuzumab del Estudio 3 con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en la rama de trastuzumab, el promedio de edad fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes era caucásico y el 13% era asiático.

Tabla 11
Reacciones adversas para el Estudio 3*, todos los grados†

Reacción adversa	Un año de tratamiento con Trastuzumab (n = 1678)	Observación (n = 1708)
Trastornos cardiovasculares		
Hipertensión	64 (4%)	35 (2%)
Mareos	60 (4%)	29 (2%)
Disminución de la fracción de eyección	58 (3,5%)	11 (0,6%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0,7%)
Arritmias cardiacas‡	40 (3%)	17 (1%)
Insuficiencia cardiaca congestiva	30 (2%)	5 (0,3%)
Insuficiencia cardiaca	9 (0,5%)	4 (0,2%)
Trastornos cardíacos	5 (0,3%)	0 (0%)
Disfunción ventricular	4 (0,2%)	0 (0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	81 (5%)	34 (2%)
Gripe	70 (4%)	9 (0,5%)
Disnea	57 (3%)	26 (2%)
Infección de las vías respiratorias superiores	46 (3%)	20 (1%)
Rinitis	36 (2%)	6 (0,4%)
Dolor faringolaríngeo	32 (2%)	8 (0,5%)
Sinusitis	26 (2%)	5 (0,3%)
Epistaxis	25 (2%)	1 (0,06%)
Hipertensión pulmonar	4 (0,2%)	0 (0%)
Neumonitis intersticial	4 (0,2%)	0 (0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)
Náuseas	108 (6%)	19 (1%)
Vómitos	58 (3,5%)	10 (0,6%)
Constipación	33 (2%)	17 (1%)
Dispepsia	30 (2%)	9 (0,5%)
Dolor abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)
Dolor óseo	49 (3%)	26 (2%)
Espasmos musculares	46 (3%)	3 (0,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefaleas	162 (10%)	49 (3%)
Parestesia	29 (2%)	11 (0,6%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	70 (4%)	10 (0,6%)
Alteración de las uñas	43 (2%)	0 (0%)
Prurito	40 (2%)	10 (0,6%)
Trastornos generales		
Fiebre	100 (6%)	6 (0,4%)
Edema periférico	79 (5%)	37 (2%)
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)
Astenia	75 (4,5%)	30 (2%)
Síntomas gripales	40 (2%)	3 (0,2%)
Muerte súbita	1 (0,06%)	0 (0%)
Infecciones		
Nasofaringitis	135 (8%)	
Infección del tracto urinario	39 (3%)	
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	10 (0,6%)	1 (0,06%)
Tiroiditis autoinmune	4 (0,2%)	0 (0%)

* Mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.
† La incidencia de las reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos grupos para cada término de la lista.
‡ Término de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación del esquema terapéutico con trastuzumab cada tres semanas durante dos años de tratamiento en comparación con un año de tratamiento. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de 2 años de tratamiento con trastuzumab (8,1% frente a 4,6% en el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de grado 3 o superior en el grupo de 2 años de tratamiento con trastuzumab (20,4%) en comparación con el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab (16,3%).
Los datos de seguridad de los Estudios 1 y 2 se obtuvieron de 3655 pacientes, de los cuales 2000 recibieron trastuzumab; la mediana de duración del tratamiento fue de 51 semanas. El promedio de edad fue de 49 años (rango: 24 a 80); el 84% de los pacientes era de raza blanca, el 7% de raza negra, el 4% hispano y el 3% asiático.
En el Estudio 1, solo se reportaron acontecimientos adversos de grado 3 a 5, acontecimientos de grado 2 relacionados con el tratamiento y disnea de grado 2 a 5 durante y por hasta 3 meses después del esquema terapéutico especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia al menos un 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia: fatiga (29,5% frente a 22,4%), infección (24,0% frente a 12,8%), sofocos (17,1% frente a 15,0%), anemia (12,3% frente a 6,7%), disnea (11,8% frente a 4,6%), erupción/descamación (10,9% frente a 7,6%), leucopenia (10,5% frente a 8,4%), neutropenia (6,4% frente a 4,3%), cefalea (6,2% frente a 3,8%), dolor (5,5% frente a 3,0%), edema (4,7% frente a 2,7%) e insomnio (4,3% frente a 1,5%). La mayoría de estos acontecimientos fue de grado 2 de severidad.
En el Estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas que el investigador atribuye al tratamiento: toxicidades hematológicas NCI-CTC de grado 4 y 5, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia, artralgias, alteraciones de las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensorial) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que se produjeron durante la quimioterapia y/o el tratamiento con trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia: artralgia (12,2% frente a 9,1%), alteraciones de las uñas (11,5% frente a 6,8%), disnea (2,4% frente a 0,2%) y diarrea (2,2% frente a 0%). La mayoría de estos acontecimientos fue de grado 2 de severidad.
Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante en 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. La mediana global de duración del tratamiento fue de 54 semanas en ambos grupos AC-TH y TCH. La mediana de infusiones fue de 26 en el grupo de AC-TH y de 30 en el grupo de TCH, incluidas las infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada tres semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, el promedio de edad fue de 49 años (rango de 22 a 74 años). En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al informado en los Estudios 1, 2 y 3, con excepción de una baja incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo de TCH.

Estudios en cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en el Estudio 5, un estudio aleatorizado, abierto, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico, y en un estudio de un solo grupo (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos de la Tabla 12 se basan en los Estudios 5 y 6.
Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad promedio fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El 89% era de raza blanca, el 5% de raza negra, el 1% asiático y el 5% perteneció a otros grupos raciales/étnicos. Todos los pacientes recibieron una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguido de 2 mg/kg en forma semanal. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥6 meses y ≥12 meses fueron 58% y 9%, respectivamente.
Entre los 352 pacientes tratados en estudios en monoterapia (213 pacientes del Estudio 6), el promedio de edad fue de 50 años (rango: 28 a 86 años), el 86% era de raza blanca, el 3% era de raza negra, el 3% era asiático y el 8% pertenecía a otros grupos raciales/étnicos. La mayoría de los pacientes recibió una dosis inicial de 4 mg/kg de trastuzumab seguido de una dosis semanal de 2 mg/kg. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥6 meses y ≥12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 12
Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (Estudios 5 y 6)

	Monoterapia* n = 352	Trastuzumab + Paclitaxel n = 91	Solo paclitaxel n = 95	Trastuzumab + AC† n = 143	Solo AC† n = 535
Trastornos generales					
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	55%	34%
Escalofríos	32%	41%	4%	35%	11%
Cefaleas	26%	36%	28%	44%	31%
Dolor abdominal	22%	34%	22%	23%	18%
Dolor de espalda	22%	34%	30%	27%	15%
Infección	20%	47%	27%	47%	31%
Síndrome gripal	10%	12%	5%	12%	6%
Lesión accidental	6%	13%	3%	9%	4%
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%
Trastornos cardiovasculares					
Hipertensión	5%	12%	4%	10%	5%
Insuficiencia cardíaca congestiva	7%	11%	1%	28%	7%
Trastornos digestivos					
Náuseas	33%	51%	9%	76%	77%
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%
Vómitos	23%	37%	28%	53%	49%
Náuseas y vómitos	8%	14%	11%	18%	9%
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%
Trastornos hemolinfáticos					
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%
Trastornos metabólicos					
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%
Edema	8%	10%	8%	11%	5%
Trastornos musculoesqueléticos					
Dolor óseo	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%
Trastornos nerviosos					
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Mareos	13%	22%	24%	24%	18%
Parestesia	9%	48%	39%	17%	11%
Depresión	6%	12%	13%	20%	12%
Neuritis periférica	2%	23%	16%	2%	2%
Neuropatía	1%	13%	5%	4%	4%
Trastornos respiratorios					
Aumento de tos	26%	41%	22%	43%	29%
Disnea	22%	27%	26%	42%	25%
Rinitis	14%	22%	5%	22%	16%
Faringitis	12%	22%	14%	30%	18%
Sinusitis	9%	21%	7%	13%	6%
Trastornos dermatológicos					
Erupción	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes simple	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	< 1%
Trastornos urogenitales					
Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%

* Los datos de monoterapia con Trastuzumab provienen de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del Estudio 6.
† Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) y ciclofosfamida.

Estudios en cáncer gástrico metastásico

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

Tabla 13
Estudio 7: incidencia por paciente de las reacciones adversas de todos los grados (incidencia ≥5% entre grupos) o grado 3/4 (incidencia >1% entre grupos), y con mayor incidencia en el grupo de trastuzumab

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

Las siguientes subsecciones brindan detalles adicionales con respecto a las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de adyuvancia en cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer gástrico metastásico o experiencia posterior a la comercialización.

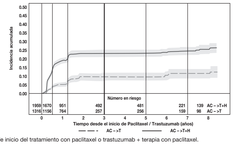
Miocardiopatía
La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se realizó en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el Estudio 3, la mediana de seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el grupo de observación, 12,6 meses en el grupo de 1 año de tratamiento con trastuzumab) y en los Estudios 1 y 2, 7,9 años en el grupo de AC-T y 8,3 años en el grupo de AC-TH. En los Estudios 1 y 2, el 8% de todos los pacientes aleatorizados con evaluación de FEVI posterior a AC no pudo iniciar el tratamiento con trastuzumab después de finalizar la quimioterapia con AC, debido a disfunción cardíaca (FEVI < límite inferior normal o una disminución ≥16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final del tratamiento con AC). Luego de iniciada la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica de nueva aparición y limitante de dosis, fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron solo paclitaxel en los Estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia de un año con trastuzumab en comparación con la observación del Estudio 3 (*ver* Tabla 14, Figuras 5 y 6). La incidencia por paciente de la disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado con una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con un 64,5% de pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática en el grupo de AC-TH vueltos asintomáticos en el último seguimiento, y un 90,3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 14*
Incidencia por paciente de disfunción miocárdica de nueva aparición (por FEVI) en Estudios 1, 2, 3 y 4

	FEVI <50% y disminución absoluta desde el estado basal			Disminución absoluta de FEVI	
	FEVI <50%	Disminución ≥10%	Disminución ≥16%	<20% y ≥10%	≥20%
Estudios 1 y 2†‡					
AC → TH (n = 1856)	23,1% (428)	18,5% (344)	11,2% (208)	37,9% (703)	8,9% (166)
AC → T (n = 1170)	11,7% (137)	7,0% (82)	3,0% (35)	22,1% (259)	3,4% (40)
Estudio 3§					
Trastuzumab (n = 1678)	8,6% (144)	7,0% (118)	3,8% (64)	22,4% (376)	3,3% (59)
Observación (n = 1708)	2,7% (46)	2,0% (35)	1,2% (20)	11,9% (204)	1,2% (21)
Estudio 4¶					
TCH (n = 1056)	8,5% (90)	5,9% (62)	3,3% (35)	34,5% (364)	6,3% (67)
AC → TH (n = 1068)	17% (182)	13,3% (142)	9,8% (105)	44,3% (473)	13,2% (141)
AC → T (n = 1050)	9,5% (100)	6,6% (69)	3,3% (35)	34% (357)	5,5% (58)

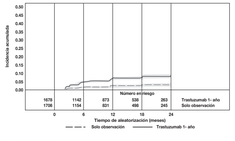
* Para los Estudios 1, 2 y 3, los acontecimientos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los acontecimientos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.
† Regímenes de los Estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).
‡ La mediana de seguimiento de los Estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.
§ La mediana de seguimiento fue de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab.
¶ Regímenes del Estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 5
Estudios 1 y 2: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales respecto del inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo competitivo



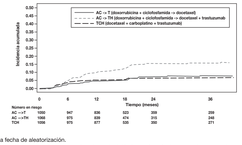
Tiempo 0 es el de inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + terapia con paclitaxel.

Figura 6
Estudio 3: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales desde el inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 7
Estudio 4: incidencia acumulada de tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales desde el inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo competitivo



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.
La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva derivada del tratamiento entre los pacientes que participaron en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad, con el sistema de clasificación de *New York Heart Association* (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca) (*ver* Tabla 4). En los ensayos de cáncer de mama metastásico, la probabilidad de disfunción cardíaca fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab simultáneamente con antraciclinas. En el Estudio 7, el 5,0% de los pacientes del grupo con trastuzumab más quimioterapia en comparación con el 1,1% de los pacientes en el grupo que solo recibió quimioterapia tenía un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta de ≥10% en la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento.

Reacciones a la infusión
Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas notificados más frecuentemente fueron escalofríos y fiebre, en aproximadamente el 40% de los pacientes en los ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin disminución en la velocidad de infusión de trastuzumab); se requirió la suspensión permanente de trastuzumab por reacciones a la infusión en <1% de los pacientes. Otros signos y/o síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), escalofríos, cefaleas, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción y asteria. Las reacciones a la infusión se produjeron en 21% y 35% de los pacientes, y fueron graves en 1,4% y 9% de los pacientes durante la segunda infusión o infusión posterior de trastuzumab administrado como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. Durante el período posterior a la comercialización, se han informado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxia y angioedema.

Anemia
En ensayos clínicos controlados aleatorizados, la incidencia general de anemia (30% frente a 21% [Estudio 5], de anemia seleccionada NCI-CTC de grado 2 a 5 [12,3% frente a 6,7% [Estudio 1]), y de anemia que requirió transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. Después de la administración de trastuzumab como monoterapia (Estudio 6), la incidencia de anemia NCI-CTC grado 3 fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo de trastuzumab en comparación con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y de la anemia NCI-CTC grado 3/4 fue del 12,2% en comparación con el 10,3 %.

Neutropenia
En ensayos clínicos controlados aleatorizados en tratamiento adyuvante, la incidencia de neutropenia seleccionada NCI-CTC de grado 4 a 5 (1,7% frente a 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% frente a 4,3% [Estudio 1]) aumentó en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia NCI-CTC grado 3/4 (32% frente a 22%) y de neutropenia febril (23% frente a 17%) también aumentó en pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, en comparación con el tratamiento de solo quimioterapia. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el grupo de trastuzumab comparado con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia de neutropenia NCI-CTC grado 3/4 fue del 36,8%, en comparación con el 28,9%; y de neutropenia febril, del 5,1% comparado con el 2,8%.

Infección
Las incidencias generales de infección (46% frente a 30% [Estudio 5]), de infección/neutropenia febril seleccionadas NCI-CTC de grado 2 a 5 (24,3% frente a 13,4% [Estudio 1]) y de infección/neutropenia febril seleccionadas de grado 3 a 5 (2,9% frente a 1,4% [Estudio 2]) fueron más altas en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con los que recibieron solo quimioterapia. El sitio más común de infecciones en el tratamiento adyuvante fue el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario.
En el Estudio 4, la incidencia global de infección fue mayor con la adición de trastuzumab a AC-T, pero no a TCH (44% (AC-TH), 37% (TCH), 38% (AC-T)). Las incidencias de infección NCI-CTC de grado 3 a 4 fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres grupos.
En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia informada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora que en aquellos que solo recibieron quimioterapia.

Toxicidad pulmonar
Tratamiento adyuvante del cáncer de mama
Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar seleccionada NCI-CTC de grado 2 a 5 (14,3% frente a 5,4% [Estudio 1]) y de toxicidad pulmonar seleccionada NCI-CTC de grado 3 a 5 y casos de notificación espontánea de disnea de grado 2 (5,4% frente a 0,9% [Estudio 2]) fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (NCI-CTC de grado 2 a 5: 11,8% frente a 4,6% [Estudio 1]; NCI-CTC de grado 2 a 5: 2,4% frente a 0,2% [Estudio 2]).
Se produjeron casos de neumonitis/infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de aquellos pacientes que recibieron solo quimioterapia. Se produjeron insuficiencias respiratorias fatales en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, una como componente de una falla orgánica multisistémica, en comparación con 1 paciente que recibió solo quimioterapia.
En el Estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el grupo de tratamiento de un año con trastuzumab, y ningún caso en el grupo de observación con una mediana de seguimiento de 12,6 meses.
Cáncer de mama metastásico
Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento de cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Se informaron acontecimientos adversos pulmonares en el período posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los acontecimientos pulmonares incluyen bronceospasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, *ver* ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Tromboembolia
En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de acontecimientos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia, en comparación con aquellos que solo recibieron quimioterapia en tres estudios (2,6% frente a 1,5% [Estudio 1], 2,5% y 3,7% frente a 2,2% [Estudio 4] y 2,1% frente a 0% [Estudio 5]).

Diarrea
Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de diarrea NCI-CTC de grado 2 a 5 (6,7% frente a 5,4% [Estudio 1]) y de diarrea NCI-CTC de grado 3 a 5 (2,2% frente a 0% [Estudio 2]) y de diarrea de grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3; un año de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 12,6 meses]) fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con los controles. En el Estudio 4, la incidencia de diarrea de grado 3 a 4 fue mayor [5,7% de ACTH, 5,5% de TCH frente a 3,0% de AC-T] así como la de grado 1 a 4 [51% de AC-TH, 63% de TCH frente a 43% de AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como monoterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, el 25% experimentó diarrea. Se observó una mayor incidencia de diarrea en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del cáncer de mama metastásico.

Toxicidad renal
En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el grupo de trastuzumab, en comparación con el grupo de solo quimioterapia, la incidencia de insuficiencia renal fue del 18% en comparación con el 14,5%. La insuficiencia renal severa (grado 3/4) fue del 2,7% en el grupo de trastuzumab, en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia/falla renal fue del 2% en el grupo de trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.
En el período posterior a la comercialización, se han notificado raramente casos de síndrome nefrótico con evidencia anatomopatológica de glomerulonefropatía. El tiempo de aparición varió de 4 meses a aproximadamente 18 meses desde el inicio de la terapia con trastuzumab. Los hallazgos anatomopatológicos incluyeron glomerulonefritis membranosa, glomerulosclerosis focal y glomerulonefritis fibrilar. Las complicaciones incluyeron sobrecarga de volumen e insuficiencia cardíaca congestiva.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se desarrolle inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (