# NO PRINT PANEL FOR PASTING

## **OGIVRI®**

Trastuzumab 420 mg Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa

Industria India Venta bajo receta archivada

Cada vial con liofilizado contiene: Trastuzumab Clorhidrato de L-histidina monohidrato Polietilenglicol 3350/Macrogol 3350 337,9 mg D-Sorbitol Ácido clorhídrico c.s.p pH 6 Hidróxido de sodio

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).

Agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante.

ACCIÓN TERAPÉUTICA Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

# Código ATC: L01XC03

• El tratamiento adyuvante del cáncer de mama con sobreexpresión de HER2 con ganglios positivos o ganglios negativos (FR/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 • El tratamiento del cáncer gástrico metastásico, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, en
- pacientes con adenocarcinomas gástrico metastásico o de la unión gastroesofágica, con sobreexpresión de HER2 y que no havan recibido tratamiento previo para su enfermedad metastásica

## 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 proteína receptora transmembrana de 185 kDa, que está relacionada

estructuralmente 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 sobreexpresan 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 sobreexpresan HER2, si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

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 intravenosas 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 en 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 al 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).

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

Pauta	Tipo de tumor primario	N	C <sub>mín</sub> (μg/ml)	C <sub>máx</sub> (µg/ml)	ABC <sub>0-21 días</sub> (μg.día/ml)
8 mg/kg +	Cáncer de mama	1195	29,4 (5,8 a 59,5)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
6 mg/kg cada 3 semanas	Cáncer gástrico metastásico	274	23,1 (6,1 a 50,3)	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)	88,3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Exposiciones farmacocinéticas previstas para la población en estado estacionario (mediana con percentilos 5 y 95) en

Pauta	Tipo de tumor primario	N	C <sub>min, ss</sub> <sup>a</sup> (μg/ml)	C <sub>máx, ss</sub> <sup>b</sup> (μg/ml)	ABC <sub>ss'0-21 días</sub> (µg.día/ ml)	Tiempo hasta estado estacionario (semanas)	Rango de aclaramiento total en estado estacionario (L/ día)
8 mg/kg + 6	Cáncer de mama	1195	47,4 (5 a 115)	179 (107 a 309)	1794 (673 a 3618)	12	0,173 a 0,283
mg/kg cada 3 semanas	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 209)	1765 (647 a 3578)	12	0,201 a 0,244

a Concentración sérica mínima en estado estacionario de trastuzumab 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

Posología y esquemas de tratamiento recomendados

Se debe seleccionar a los pacientes cuyas muestras tumorales sobreexpresen HER2 o tengan amplificación del gen HER2 en muestras tumorales (ver INDICACIONES y ESTUDIOS CLÍNICOS). La evaluación de la sobreexpresión 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 sobreexpresión 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 ensavo, pueden conducir a resultados poco fiables.

### No administrar OGIVRI® en pulso o bolo intravenoso. No mezclar 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 ma/ka en infusión intravenosa a lo largo de 90 minutos.

 dosis posteriores de 6 ma/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

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

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

Product Name Ogivri 420 mg Component Size: 980 X 500 mm (WxH) Artwork Code Folding Size: 50 X 70 mm (H x V Pharmacode l Argentina Font Type Helvetica Neue LT Pro 40 GSM ITC News PRINT PAPER Font Size

PANTONE Black C \\biocon-nas\marcom\EM\1ST SET\Argentina\Ogivri\221123 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. Se debe 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 suspensión de la administración 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 ado-trastuzumab emtansina

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 (aqua bacteriostática para invectables o aqua estéril para invectables) produce una solución que contiene 21 mg/ml de trastuzumab que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab), a un pH aproximado de 6. Si OGIVRI® se reconstituye con agua

estéril para invectables 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 para dosis múltiples que contiene 21 mg/ml de trastuzumab, que proporciona 20 ml (420 mg de trastuzumab). En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol

bencílico, se debe reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyectables sin preservante, obteniéndose una solución para un Emplear una técnica aséptica 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. El vial reconstituido produce una solución de dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab. Mover el vial en círculos con suavidad para avudar a la reconstitución. NO AGITAR. • La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Dejar el vial en reposo durante aproximadamente 5

• 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 permitan. Inspeccionar visualmente la posible existencia de partículas y decoloración. La solución debe estar exenta de partículas visibles y debe ser transparente a ligeramente opalescente e ncolora a amarillo pálido

• Conservar OGIVRI® reconstituido en la heladera entre 2° y 8° C; desechar OGIVRI® si no es utilizado después de 28 días. i OGIVRI<sup>®</sup> se reconstituye con agua estéril para inyectables sin preservante, se debe usar inmediatamente y desechar la

• Determinar la dosis (mg) de OGIVRI® (ver Posología y esquemas de tratamiento recomendados). Calcular el volumen

necesario de la solución reconstituida de OGIVRi® (21 mg/ml), extraer esta cantidad del vial, y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro sódico al 0.9%. NO SE DEBEN EMPLEAR SOLUCIONES DE DEXTROSA (5%). • La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución. • La solución de OGIVRI® para infusión diluida en bolsas de cloruro de polivinilo o polietileno que contiene 0,9% de cloruro sódico inyectable, debe conservarse a una temperatura entre 2° y 8° C por hasta 24 horas antes de ser utilizada.

# No han sido descriptas hasta el momento.

Trastuzumab puede causar disfunción cardíaca ventricular izquierda, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante miocardiopatía y muerte de causa cardíaca. Trastuzumab también puede causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Se puede producir un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática en pacientes que son tratados con trastuzumab como monoterapia o en terapia de combinación, en comparación con aquellos que no reciben trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando trastuzumab se administra con una antraciclina. Se debe suspender el tratamiento con OGIVRI® en caso de una disminución absoluta ≥16% en la FEVI respecto de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites normales establecidos y una disminución absoluta ≥10% respecto de los valores previos al tratamiento (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN). No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de OGIVRI® en pacientes con disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida

por trastuzumab. padecer disfunción cardíaca (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción). Monitoreo cardíaco: se debe realizar una evaluación cardíaca completa, incluyendo historial clínico y examen físico, y determinación de FEVI por ecocardiograma o ventriculografía nuclear. Se recomienda el siguiente cronograma: Medición de la FEVI basal inmediatamente antes del inicio del tratamiento con OGIVR

 Mediciones de la FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización del tratamiento con OGIVRI®. • Repetir la medición de la FEVI en intervalos de 4 semanas si el tratamiento con OGIVRI® se suspende por disfunción

cardíaca ventricular izquierda significativa (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN). • Mediciones de la FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización del tratamiento con OGIVRI® como componente de la terapia adyuvante.

En el Estudio 1, el 15% (158/1031) de los pacientes suspendió el tratamiento con trastuzumab debido a la evidencia clínica de disfunción miocárdica o disminución significativa de la fracción de eyección ventricular izquierda luego de una mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo AC-TH\*. En el Estudio 3 (un año de tratamiento con trastuzumab), el número de pacientes que suspendieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca fue del 2,6% (44/1678), con una mediana de sequimiento de 12,6 meses. En el Estudio 4, un total de 2,9% (31/1056) de los pacientes en el brazo TCH\*\* (1,5% durante la etapa de quimioterapia y 1,4% durante la fase de monoterapia) y de 5,7% (61/1068) de los pacientes en el grupo AC-TH\*\*\* (1,5% durante la quimioterapia y 4,2% durante la etapa de monoterapia) suspendieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre los 64 pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) y desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente falleció a causa de miocardiopatía, un paciente murió repentinamente sin etiología documentada y 33 pacientes recibieron medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como ≥50%) y no presentaron síntomas en el tratamiento médico continuo al tiempo del último seguimiento. En la Tabla 3 se muestra la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva. No se ha estudiado la seguridad al continuar o reanudar el tratamiento con OGIVRI® en pacientes que presenten disfunción cardíaca ventricular izquierda inducida por trastuzumab.

# Incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en estudios de tratamiento adyuvante en cáncer de mama

	Incidence	ia de ICC
Régimen	Trastuzumab	Control
AC <sup>b</sup> → Paclitaxel + Trastuzumab	3,2% (64/2000)°	1,3% (21/1655)
Quimioterapia → Trastuzumab	2% (30/1678)	0,3% (5/1708)
AC <sup>b</sup> → Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0,3% (3/1050)
Docetaxel + Carboplatino + Trastuzumab	0,4% (4/1056)	0,3% (3/1050)
	AC <sup>b</sup> → Paclitaxel + Trastuzumab  Quimioterapia → Trastuzumab  AC <sup>b</sup> → Docetaxel + Trastuzumab	RégimenTrastuzumab $AC^b  o Paclitaxel + Trastuzumab$ $3,2\% (64/2000)^c$ Quimioterapia  o Trastuzumab $2\% (30/1678)$ $AC^b  o Docetaxel + Trastuzumab$ $2\% (20/1068)$

 $^{\rm a}$  Mediana de seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados de 8,3 años en el grupo de AC ightarrow TH. Incluye 1 paciente con miocardiopatía fatal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

Incluye insuficiencia cardíaca clase funcional II-IV y muerte cardíaca a la mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab. En el estudio 3 (un año de tratamiento con trastuzumab), con una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca (IC) severa [clase funcional (CF) III y IV] fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y

asintomática fue del 4,6%. Incidencia de disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

		Incidencia						
	ICC	F I-IV	ICCF	III-IV				
Evento	Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control				
Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%				
Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%				
Disfunción cardíaca c	7%	N/A	5%	N/A				

Insuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI. <sup>c</sup> Incluye 1 paciente con miocardiopatía fatal.

En el Estudio 4, la incidencia de isquemia/infarto de miocardio (NCI-CTC) de grado 3/4 fue mayor en los regímenes que contienen trastuzumab [AC-TH\*: 0,3% (3/1068) y TCH\*\*: 0,2% (2/1056)] en comparación con ninguno en AC-T. Electrofisiología cardíaca

Se evaluaron los efectos de trastuzumab en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluyendo la duración del intervalo QTc, en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. Trastuzumab no tuvo un efecto clínicamente relevante en la duración del intervalo QTc y no hubo una relación aparente entre las concentraciones séricas de trastuzumab y el cambio en la duración del intervalo QTcF en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos, y en ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios del tumor), cefaleas, mareos, disnea, hipotensión, erupción y astenia. Los síntomas usualmente ocurren durante o dentro de las 24 horas de la administración de la infusión. En informes de la etapa de comercialización, se han notificado reacciones a la infusión serias y fatales. Se informaron

reacciones graves, que comprenden broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, en general durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluyendo empeoramiento progresivo, mejoría inicial seguida de deterioro clínico o acontecimientos posteriores a la infusión tardíos con rápido deterioro clínico. Para los casos fatales, la muerte ocurrió dentro de las horas o los días posteriores a una reacción grave

Se debe interrumpir la infusión de OGIVRI® en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa o que reciben una intervención de terapia de apoyo (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y observados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar seriamente la interrupción definitiva en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión. No se cuenta con datos referidos al método más apropiado para identificar aquellos pacientes que puedan reanudar el tratamiento con trastuzumab en forma segura después de experimentar una reacción severa a la infusión. Antes de la reanudación de la infusión con trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción severa a la infusión fueron medicados previamente con antihistamínicos y/o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron reacciones severas recurrentes a la infusión a pesar de las medicaciones previas.

Toxicidad embriofetal Trastuzumab puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En el período de comercialización se han notificado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios manifestada como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal, resultado del uso de trastuzumab durante la gestación.

Se debe verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento con OGIVRI®. Se debe advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres en edad fértil que la exposición a OGIVRI® durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de OGIVRI® (ver FARMACOCINÉTICA v Embarazo). Toxicidad pulmonar

El uso de trastuzumab puede ocasionar toxicidad pulmonar grave y mortal. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia pulmonar e hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales acontecimientos pueden ocurrir como secuela de reacciones a la infusión. Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a padecer una enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con compromiso tumoral pulmonar extenso, pueden tener mayor riesgo de toxicidad. Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia por paciente de neutropenia grado 3 a 4 y de neutropenia febril fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora, que en aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte por sepsis fue similar entre los pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab y los que no lo recibieron.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción Los pacientes que reciben antraciclinas después de suspender los medicamentos con trastuzumab pueden tener un mayor

riesgo de disfunción cardíaca debido al período prolongado de eliminación de trastuzumab, conforme al análisis farmacocinético poblacional (ver FARMACOCINÉTICA). Si es posible, los médicos deben evitar las terapias basadas en antraciclinas por hasta 7 meses luego de la suspensión del tratamiento con trastuzumab. Si se utilizan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe controlarse cuidadosamente. Estudios de interacciones medicamentosas

No se han realizado estudios formales en seres humanos de interacciones de medicamentos con trastuzumab. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en los Paclitaxel v doxorrubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorrubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6-a hidroxil-

paclitaxel [O-HP] y doxorrubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron por la presencia de trastuzumab cuando se usaron como terapia de combinación en ensayos clínicos. Las concentraciones de trastuzumab no se alteraron como parte de esta terapia de combinación. Docetaxel y carboplatino: cuando se administró trastuzumab en combinación con docetaxel o carboplatino, ni las concentraciones

plasmáticas de docetaxel o carboplatino ni las concentraciones plasmáticas de trastuzumab se vieron alteradas. Cisplatino y capecitabina: en un sub-estudio de interacción de medicamentos realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraban por la administración concomitante con

## Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad y de la reproducción No se ha evaluado trastuzumab para determinar su potencial carcinogénico.

No se observó evidencia de actividad mutagénica cuando se evaluó trastuzumab en los ensayos estándar de mutagenicidad de Ames bacteriano y en linfocitos de sangre periférica humanos, en concentraciones de hasta 5000 mcg/ml. En un ensayo in vivo de micronúcleos, no se observó evidencia de daño cromosómico en las células de la médula ósea de ratón después de aplicar dosis intravenosas en bolo de hasta 118 mg/kg de trastuzumab.

Se realizó un estudio de fertilidad en monos Cynomolgus hembras a las que se les administraron dosis de trastuzumab de hasta

25 veces la dosis humana recomendada semanal de 2 mg/kg y no hubo evidencia de alteración de la fertilidad, según fuera medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de hormonas sexuales femeninas. Mujeres y varones en edad fértil

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

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

## 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. Se desconoce el riesgo estimado basal de defectos congénitos significativos y abortos espontáneos en la población indicada.

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 produce 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 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 monas 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 temprana (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

## 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 en 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® 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).

En los monos Cynomolous lactantes, trastuzumab se encontraba presente en la leche materna en aproximadamente 0,3% de las concentraciones séricas maternas después de la dosis preparto (comenzando el día de gestación 120) 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 desde el 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 ha administrado 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 cardíaca 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

# 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).

En los Estudios 1 y 2, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ 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 cardíaca 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 doxorrubicina 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 3semanas (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 inicio del tratamiento 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 acientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la FEVI persistente/recurrente (ver POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACIÓN). La radioterapia, en caso 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 incluyeron 90% de histología ductal 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.

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 un laboratorio central. Los pacientes con enfermedad ganglionar negativa debían tener un tumor primario ≥T1c. No fueron elegibles pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI <55%, arritmias no controladas, angina que requiera tratamiento con medicamentos, enfermedad cardíaca 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 temprano HER2 positivo después de ciruaía, quimioterapia establecida v radioterapia (si correspondía). 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, o 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 estándar. Los pacientes con enfermedad ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica según 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 provisional 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 3386 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, y en 11% de los pacientes, el estado ganglionar no fue evaluable 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 47% (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. Antes de la aleatorización, el 94% de los pacientes había recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclinas.

Después de recolectar los resultados definitivos de la sobrevida libre de enfermedad que comparaban la observación con un año de tratamiento con trastuzumab, se realizó un análisis planificado en forma prospectiva que incluía la comparación de un año y dos años de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 8 años. Conforme a este análisis, la prolongación del tratamiento con trastuzumab a una duración de dos años no mostró beneficio adicional sobre la terapia de un año [hazard ratio de SLE en la población por intención de tratar (ITT) de dos años de trata un año de tratamiento con trastuzumab = 0,99 (IC de 95%: 0,87, 1,13), valor de p = 0,90 y sobrevida global = 0,98 (0,83, 1,15); valor de p = 0.78].

En el Estudio 4, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran la amplificación del gen HER2 (solo FISH+) como se determinara en un laboratorio central. Se requirió que los pacientes tuvieran enfermedad ganglionar positiva o enfermedad ganglionar negativa con al menos una de las siguientes características de alto riesgo: ER/PR negativo, tamaño del tumor >2 cm, edad <35 años o grado histológico y/o nuclear de 2 o 3. No fueron elegibles pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, arritmias cardíacas de grado 3 o 4, angina que requiera tratamiento con medicamentos, cardiopatía valvular clínicamente significativa, hipertensión no controlada de forma adecuada (diastólica >100 mm Hg), cualquier T4 o N2 o N3 conocido o cáncer de mama M1 Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) para recibir doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC-T), doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos por docetaxel más trastuzumab (AC-TH) o docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). Tanto en

los grupos de AC-T como de AC-TH, se administró 60 mg/m² de doxorrubicina y 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas

durante cuatro ciclos; se administró 100 mg/m² de docetaxel cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el grupo de TCH, se

administró 75 mg/m² de docetaxel y carboplatino (a un AUC objetivo de 6 mg/ml/min, en infusión durante 30 a 60 minutos) cada 3 semanas durante seis ciclos. Se administró trastuzumab semanalmente (dosis inicial de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de 2 mg/kg) simultáneamente con T o TC, y luego cada 3 semanas (6 mg/kg) como monoterapia durante un total de 52 semanas. La radioterania, en caso de haber sido administrada, se inició después de completar la quimioterania. Los pacientes con tumores ER+ y/o PR+ recibieron terapia hormonal. La sobrevida libre de enfermedad fue la principal medida de resultado. Entre los 3222 pacientes aleatorizados, el promedio de edad fue de 49 años (rango: 22 a 74 años: 6% ≥65 años). Las características de la enfermedad incluyeron 54% de ER y/o PR+ y 71% con ganglios positivos. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a cirugía primaria por cáncer de mama. Los resultados para la sobrevida libre de enfermedad del análisis integrado de los Estudios 1 y 2, el Estudio 3, y el Estudio 4 y los resultados de sobrevida global del análisis integrado de los Estudios 1 y 2, y el Estudio 3, se presentan en la Tabla 5. Para los Estudios 1 y 2, la duración de la sobrevida libre de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC → TH se presenta en la Figura 1, y la duración de la sobrevida global después de una mediana de seguimiento de 8.3 años en el grupo de AC → TH se presenta en la Figura 2. La duración de la supervivencia libre de enfermedad para el Estudio 4 se presenta en la Figura 3. En los cuatro estudios, en el momento del análisis definitivo de la sobrevida libre de enfermedad, hubo un número insuficiente de pacientes dentro de cada uno de los siguientes subgrupos para determinar si el efecto del tratamiento era diferente del efecto de la población general de pacientes: pacientes con bajo grado tumoral, pacientes dentro de subgrupos étnicos/raciales específicos (pacientes de raza negra, hispanos, asiáticos/de las Islas del Pacífico) y pacientes >65 años. Para los Estudios 1 y 2, el hazard ratio de la sobrevida global fue de 0,64 (IC de 95%: 0,55, 0,74). En una mediana de seguimiento de 8,3 años [AC → TH], se estimó que la tasa de sobrevida era del 86,9% en el grupo de AC → TH y del 79,4% en el grupo de AC → T. Los resultados finales del análisis de sobrevida global de los Estudios 1 y 2 indican que el beneficio para esa medida de resultado según la edad, el estado de receptores hormonales, el número de ganglios linfáticos positivos, el tamaño y el grado del tumor y la cirugía/radioterapia fue consistente con el efecto del tratamiento en la población general. En pacientes ≤50 años (n

= 2197), el hazard ratio de la sobrevida global fue de 0,65 (IC de 95%: 0,52, 0,81) y en pacientes >50 años (n = 1866), el hazard

onales positivos (ER-positivo y/o PR positivo) (n = 2223), el hazard ratio para la sobrevida global fue de 0,63 (IC de 95%:

ratio de la sobrevida global fue de 0,63 (IC de 95 %: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores

0.51, 0.78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad con receptores hormonales negativos (ER-negativo y PR-negativo) (n

: 1830), el hazard ratio para la sobrevida global fue de 0,64 (IC de 95%: 0,52, 0,80). En el subgrupo de pacientes con tamaño

tumoral <2 cm (n = 1604), el hazard ratio para la sobrevida global fue 0.52 (IC de 95%; 0.39, 0.71). En el subgrupo de pacientes

con tamaño tumoral >2 cm (n = 2448), el hazard ratio para la sobrevida global fue de 0,67 (IC de 95%: 0,56, 0,80). Resultados de eficacia del tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Estudios 1+2, estud	,			
	Acontecimientos de sobrevida libre de enfermedad	HR de la sobrevida libre de enfermedad (IC de 95%) Valor de <i>p</i>	Muertes (acontecimientos de sobrevida global)	HR de la sobrev global Valor de p
Estudios 1 + 2 <sup>a</sup>				
$AC \rightarrow TH$ $(n = 1872)^b$ $(n = 2031)^c$	133 <sup>b</sup>	0,48 <sup>b,d</sup> (0,39, 0,59) p <0,0001°	289°	0,64°,d (0,55, 0,74) p <0,0001°
AC → T (n = 1880) <sup>b</sup> (n = 2032) <sup>c</sup>	261 <sup>b</sup>		418°	
Estudio 3 <sup>f</sup>				
Quimio → Trastuzumab (n= 1693)	127	0,54 (0,44, 0,67) p < 0.0001 <sup>9</sup>	31	0,75 p = NS <sup>h</sup>
Quimio → Observación (n= 1693)	219		40	

Estudio 4 <sup>i</sup>				
TCH (n= 1075)	134	0,67 (0,54 a 0,84) p = 0,0006 <sup>e,j</sup>	56	
AC → TH (n= 1074)	121	0,60 (0,48 a 0,76) p <0,0001 <sup>e,i</sup>	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 Población evaluable en eficacia, para el análisis primario de sobrevida libre de enfermedad, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo de AC  $\rightarrow$  TH.

Población evaluable en eficacia, para el análisis final de la sobrevida global, después de 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el grupo AC  $\rightarrow$  TH). Hazard ratio estimado mediante la regresión de Cox estratificada por ensayo clínico, pauta prevista de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado del receptor hormonal.

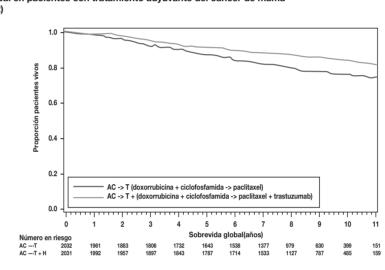
<sup>1</sup> En el análisis final de sobrevida libre de enfermedad con una mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab. Prueba log-rank. NS = no significativ Regímenes del Estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC ightarrow T) o docetaxel más trastuzumab (AC ightarrow

Nivel alfa bilateral de 0,025 para cada comparación. Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama

ГН): docetaxel v carboplatino más trastuzumab (TCH).

(Estudios 1 v 2)





Sobrevida libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama .0.

-> TH (doxorrubicina + ciclofosfamida -> docetaxel + trastuzumab AC -> T (doxorrubicina + ciclofosfamida -> docetaxel)

Se realizaron análisis exploratorios de sobrevida libre de enfermedad, como una función de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación de genes, para pacientes de los Estudios 2 y 3, donde se disponía de los datos de los ensayos del laboratorio central. Los resultados se muestran en la Tabla 6. El número de acontecimientos en el Estudio 2 fue pequeño, con la excepción del subgrupo IHQ (inmunohistoquímica) 3+/FISH+, que constituyó el 81% de aquellos con datos. No se pueden establecer conclusiones definitivas con respecto a la eficacia dentro de otros subgrupos debido al pequeño número de eventos. El número de acontecimientos en el Estudio 3 fue adecuado para demostrar efectos significativos en la sobrevida libre de enfermedad en

del tratamiento en los Estudios Quíz como uma función de la cobracymentá a complificación de HEDI

		Estudio 2	Estudio 3°		
Resultado del ensayo de HER2ª	Número de pacientes	Hazard ratio de la sobrevida libre de enfermedad (IC de 95%)	Número de pacientes	Hazard ratio de la sobrevida libre de enfermedad (IC de 95%)	
IHQ 3+					
FISH (+)	1170	0.42	91	0.56	
		(0,27, 0,64)		(0,13, 2,50)	
FISH (-)	51	0,71	8		
		(0,04, 11,79)			
FISH desconocido	51	0,69	2258	0,53	
		(0,09, 5,14)		(0,41, 0,69)	
IHQ < 3+ /	474	1.01	oooh.	0.53	
FISH (+)	174	(0,18, 5,65)	299 <sup>b</sup>	(0,20, 1,42)	
IHQ desconocido			70.4	0,59	
/ FISH (+)			724	(0,38, 0,93)	

<sup>a</sup> IHQ por HercepTest, FISH por PathVysion (relación HER2/CEP17≥2,0) realizado en un laboratorio central. Todos los casos en esta categoría en el Estudio 3 fueron IHQ 2+. Mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab. Cáncer de mama metastásico

Se estudiaron la seguridad y la eficacia de trastuzumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico en un ensavo clínico aleatorizado y controlado, en combinación con quimioterapia (Estudio 5, n = 469 pacientes), y en un ensavo clínico abierto en monoterapia (Estudio 6, n = 222 pacientes). Ambos ensayos analizaron pacientes con cáncer de mama metastásico cuvos tumores sobreexpresaban la proteína HER2. Los pacientes eran elegibles si tenían 2 o 3 niveles de sobreexpresión (en base a una escala de 0 a 3) mediante la evaluación inmunohistoquímica del tejido tumoral realizada por un laboratorio central

Cáncer de mama metastásico no tratado previamente (Estudio 5):

los subgrupos de IHQ 3+/FISH desconocido y de FISH+/IHQ desconocida.

El Estudio 5 fue un ensavo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto realizado en 469 mujeres con cáncer de mama metastásico que no habían sido tratadas previamente con quimioterapia para la enfermedad metastásica. Las muestras tumorales se analizaron mediante inmunohistoquímica (Clinical Trial Assav, CTA) y se calificaron como 0, 1+, 2+ o 3+, siendo 3+ la positividad más fuerte. Solo fueron elegibles los pacientes con tumores positivos 2+ o 3+ (alrededor del 33% de los examinados). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir solo quimioterapia o en combinación con trastuzumab administrado por vía intravenosa en una dosis de inicio de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. Para aquellos que habían recibido terapia previa con antraciclina en el tratamiento advuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg/ m² durante 3 horas cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los demás pacientes, la quimioterapia consistió en antraciclina más ciclofosfamida (AC: 60 mg/m² de doxorrubicina o 75 mg/m² de epirrubicina más 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 21 días durante seis ciclos). El 65% de los pacientes aleatorizados para recibir solo quimioterapia en este estudio recibió trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de un estudio de extensión independiente. Conforme a la determinación de un comité de evaluación de respuesta independiente, los pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab y quimioterapia experimentaron un tiempo promedio significativamente más prolongado hasta la progresión de la enfermedad, una tasa de respuesta global más alta y una duración de la respuesta promedio más prolongada, en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir solo quimioterapia. Los pacientes aleatorizados para recibir trastuzumab y quimioterapia también tuvieron una sobrevida promedio más prolongada (ver Tabla 7). Estos efectos del tratamiento se observaron tanto en pacientes que recibieron trastuzumab más paclitaxel como en aquellos que recibieron trastuzumab más AC; sin embargo, la magnitud de los efectos fue mayor en el subgrupo de paclitaxel.

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

Criterios de valoración secundarios 26,8 a AC = Antraciclina (doxorrubicina o epirrubicina) v ciclofosfamida b Evaluado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente Estimación de Kaplan-Meier. d Prueba log-rank.

Paclitaxel (n = 92)

(n = 234)

Subgrupo de paclitaxel

(n = 96)

Subgrupo de AC

(n = 143)

Los datos del Estudio 5 sugieren que los efectos beneficiosos del tratamiento se limitaron en gran medida a los pacientes con el mayor nivel de sobreexpresión de la proteína HER2 (3+) (ver Tabla 8).

+ toda la

Resultados del ensayo de HER2	Número de pacientes (N)	Riesgo relativo <sup>b</sup> para el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (IC de 95%)	Riesgo relativo <sup>b</sup> para mortalid (IC de 95%)
CTA 2+ o 3+	469	0,49 (0,40, 0,61)	0,80 (0,64, 1,00)
FISH (+)ª	325	0,44 (0,34, 0,57)	0,70 (0,53, 0,91)
FISH (-) <sup>a</sup>	126	0,62 (0,42, 0,94)	1,06 (0,70, 1,63)
CTA 2+	120	0,76 (0,50, 1,15)	1,26 (0,82, 1,94)
FISH (+)	32	0,54 (0,21, 1,35)	1,31 (0,53, 3,27)
FISH (-)	83	0,77 (0,48, 1,25)	1,11 (0,68, 1,82)
CTA 3+	349	0,42 (0,33, 0,54)	0,70 (0,51, 0,90)
FISH (+)	293	0,42 (0,32, 0,55)	0,67 (0,51, 0,89)
FISH (-)	43	0,43 (0,20, 0,94)	0,88 (0,39, 1,98)

<sup>b</sup> El riesgo relativo representa el riesgo de progresión o muerte en el grupo de trastuzumab más quimioterapia con respecto al grupo de quimioterapia.

<sup>a</sup> Los resultados de las pruebas de FISH estaban disponibles para 451 de los 469 pacientes incluidos en el estudio.

Cáncer de mama metastásico previamente tratado (Estudio 6): En un ensayo clínico multicéntrico, abierto y de rama única (Estudio 6), se estudió trastuzumab como monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2, que habían recaído después de uno o dos regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica. De los 222 pacientes inscriptos, el 66% había recibido quimioterapia adyuvante previa, el 68% había recibido dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica y el 25% había recibido tratamiento previo mieloablativo con rescate hematopoyético. Los pacientes fueron tratados con una dosis endovenosa de

inicio de 4 mg/kg seguida de dosis endovenosas semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. La tasa de respuesta global (respuesta completa + respuesta parcial), según lo determinado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente, fue del 14%, con una tasa de respuesta completa del 2% y una tasa de respuesta parcial del 12%. Las respuestas completas se observaron solo en pacientes con enfermedad limitada a la piel y los ganglios linfáticos. La tasa de respuesta global en pacientes cuyos tumores fueron evaluados como CTA 3+ fue del 18%, mientras que en aquellos que fueron evaluados como CTA 2+, fue del 6%.

Cáncer gástrico metastásico Se estudiaron la seguridad y la eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) en pacientes sin tratamiento previo para adenocarcinomas metastásicos gástrico o de la unión gastroesofágica (Estudio 7). En este ensayo abierto, multicéntrico, 594 pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC + T) o solo quimioterapia (FC). La aleatorización se estratificó de acuerdo a la extensión de la enfermedad (metastásica frente a localmente avanzada), el sitio primario (gástrico frente a la unión gastroesofágica), la Todos los pacientes tenían amplificación del gen HER2 (FISH+) o sobreexpresión de HER2 (IHQ 3+). También se requirió que los

pacientes tuvieran una función cardíaca adecuada (por ejemplo, FEVI >50%). En el grupo conteniendo trastuzumab, se administró trastuzumab en infusión endovenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En ambos grupos del estudio se administró cisplatino en una dosis de 80 mg/m² el día 1 cada 3 semanas, durante 6 ciclos, en infusión intravenosa de 2 horas. En ambos grupos del estudio se administró capecitabina en dosis de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg/m²) por 14 días de cada ciclo de 21 días, durante 6 ciclos. Alternativamente, se administró 5-fluorouracilo en infusión intravenosa continua en una dosis de 800 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5, cada tres semanas, durante 6 ciclos,

tenía cáncer gástrico primario y el 18% tenía adenocarcinoma gastroesofágico primario. De estos pacientes, el 23% se había sometido a una gastrectomía previa, el 7% había recibido terapia previa neoadyuvante y/o adyuvante, y el 2% había recibido La principal medida de resultado del Estudio 7 fue la sobrevida global, analizada por la prueba log-rank no estratificada. El

El promedio de edad de la población de estudio fue de 60 años (rango: 21-83); el 76% era varón; el 53% era asiático, el

38% caucásico, el 5% hispano, el 5% otros grupos raciales/étnicos; el 91% tenía estado funcional ECOG de 0 o 1; el 82%

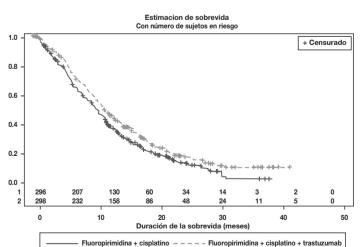
análisis final de la supervivencia global basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0.0193). Se realizó un análisis de sobrevida global actualizado un año después del análisis final. Los resultados de eficacia de los análisis finales y actualizados se resumen en la Tabla 9 y la Figura 4.

Estudio 7: sobrevida global e n la población con intensión de tratar

	Grupo FC N = 296		Grupo FC + T N = 298
Sobrevida global definitiva segundo intermedio)			
Número de muertes (%)	184 (62,2%)		167 (56,0%)
Mediana	11,0		13,5
IC de 95% (meses)	(9,4, 12,5)		(11,7, 15,7)
Hazard Ratio		0,73	
IC de 95%		(0,60, 0,91)	
Valor de p*, bilateral		0,0038	
Sobrevida global actualizada			
Número de muertes (%)	227 (76,7%)		221 (74.2%)
Mediana	11,7		13,1
C de 95% (meses)	(10,3, 13,0)		(11,9, 15,1)
Hazard Ratio		0,80	

(0,67, 0,97) \*En comparación con el nivel de significación nominal de 0,0193.

Sobrevida global actualizada en pacientes con cáncer gástrico metastásico (Estudio 7)



En la Tabla 10, se resume un análisis exploratorio de la sobrevida global en pacientes en base a la amplificación del gen HER2 (FISH) y el ensayo de sobreexpresión de proteína (inmunohistoquímica-IHQ).

Tabla 10 Análisis exploratorios por estado de HER2 util	izando los resultados de	sobrevida general ac	tualizados
	FC (N = 296) <sup>a</sup>		FC + T (N = 298) <sup>b</sup>
FISH+ / IHQ subgrupo 0, 1+ (N = 133)			

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+c (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)	

<sup>a</sup> Dos pacientes en el grupo de FC que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido se excluyeron de los análisis exploratorios <sup>b</sup> Cinco pacientes en el grupo que contenía trastuzumab, que eran FISH+ pero con estado IHQ desconocido, se excluyeron de los análisis exploratorios de subgrupos.

c 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+

 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

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

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 mialgia. 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.

## Reacciones adversas para el Estudio 3ª, todos los grados<sup>b</sup>

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 cardíacasº	40 (3%)	17 (1%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0,3%)
Insuficiencia cardíaca	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	(0)	(170)
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	. (0,0070)	0 (0 /0)
Nasofaringitis	135 (8%)	
Infección del tracto urinario	39 (3%)	
	09 (0 /0)	
Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad	10 (0,6%)	1 (0,06%)
i iihei sei isiniinan	10 (0,0%)	i (U,UO%)

<sup>a</sup> Mediana de seguimiento de 12,6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab. Da 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%

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

frente a 0%). La mayoría de estos acontecimientos fue de grado 2 de severidad.

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% pertenecía 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

icidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en ≥5% de los pacientes en estudios no controlados o
on mayor incidencia en el grupo de trastuzumab (Estudios 5 y 6)
Monoterania <sup>a</sup>   Trastuzumah +   Solo naclitaxel   Trastuzumah + AC <sup>b</sup>   Solo AC <sup>b</sup>

	Monoterapia	Trastuzumab +		Trastuzumab + ACb	Solo AC <sup>b</sup>
<del>-</del>	n = 352	Paclitaxel n = 91	n = 95	n = 143	n = 135
Trastornos generales	470/	0.101	200/	570/	100/
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%
Escalofríos	32%	41%	4%	35%	11%
Cefalea	26%	36%	28%	44%	31%
Dolor abdominal	22%	34%	22%	23%	18%
Dolor de espalda	22%	34%	30%	27%	15%
Infección	20%	47%	27%	47%	31%
Síndrome gripal	10%	12%	5%	12%	6%
Lesión accidental	6%	13%	3%	9%	4%
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%
Trastornos cardiovasculares					
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%
Insuficiencia cardíaca	7%	11%	1%	28%	7%
congestiva	170	1170	170	2070	7 70
Trastornos digestivos	000/	F40/	00/	700/	770/
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	7%	0.40/	100/	70/	7%
Dolor óseo	. , .	24%	18%	7%	. , , ,
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%
Trastornos nerviosos	4.40/	050/	400/	000/	450/
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%

<sup>a</sup> Los datos de monoterapia con Trastuzumab provienen de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del Estudio 6. b 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.

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 = 2 N (%	,	(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		10 (0)		3 (0)
Diarrea	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Estomatitis	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Disfagia	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (< 1)
Trastornos generales	13 (5)	- (-/	10 (0)	. ( /
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)	18 (6)	2 (1)
Escalofríos	23 (8)	1 (< 1)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Pérdida de 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 siquientes 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.

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 6% 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.

### 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 esta

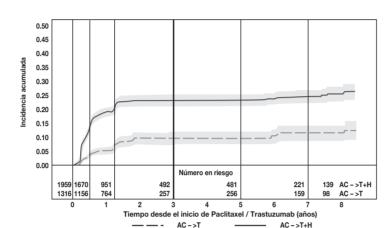
	basal			Disminución absoluta de FEVI		
	FEVI <50%	Disminución ≥10%	Disminución ≥16%	<20% y ≥10%	≥20%	
Estudios 1 y 2b.c	'					
$AC \rightarrow TH$	23,1%	18,5%	11,2%	37,9%	8,9%	
(n = 1856)	(428)	(344)	(208)	(703)	(166)	
$AC \rightarrow T$	11,7%	7,0%	3,0%	22,1%	3,4%	
(n = 1170)	(137)	(82)	(35)	(259)	(40)	
Estudio 3 <sup>d</sup>						
Trastuzumab	8,6%	7,0%	3,8%	22,4%	3,5%	
(n = 1678)	(144)	(118)	(64)	(376)	(59)	
Observación	2,7%	2,0%	1,2%	11,9%	1,2%	
(n = 1708)	(46)	(35)	(20)	(204)	(21)	
Estudio 4º						
TCH	8,5%	5,9%	3,3%	34,5%	6,3%	
(n = 1056)	(90)	(62)	(35)	(364)	(67)	
$AC \rightarrow TH$	17%	13,3%	9,8%	44,3%	13,2%	
(n = 1068)	(182)	(142)	(105)	(473)	(141)	
$AC \rightarrow T$	9,5%	6,6%	3,3%	34%	5,5%	
(n = 1050)	(100)	(69)	(35)	(357)	(58)	

4, los acontecimientos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización. menes de los Estudios 1 y 2: doxorrubicina y ciclofosfamida, seguidos de paclitaxel (AC  $\rightarrow$  T) o paclitaxel más trastuzumab  $^{\circ}$  La mediana de seguimiento de los Estudios 1 y 2 combinados fue de 8.3 años en el grupo AC  $\rightarrow$  TH. d La mediana de seguimiento fue de 12.6 meses en el grupo de un año de tratamiento con trastuzumab

H); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Estudios 1 y 2: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales

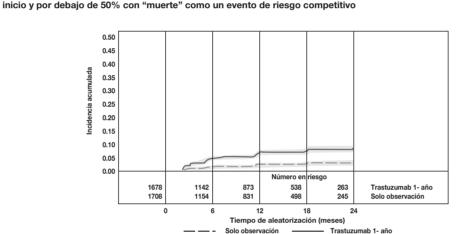
<sup>e</sup> Regímenes del Estudio 4: doxorrubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC



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

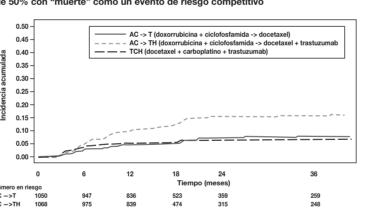
respecto del inicio y por debajo de 50% con "muerte" como un evento de riesgo

Estudio 3: incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI ≥10 puntos porcentuales desde el



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

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

Reacciones a la infusión

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.

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, cefalea, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción y astenia. 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.

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 %.

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%.

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,

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 (3,4% 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 broncoespasmo, hipoxia, disnea, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Para una descripción detallada, ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

Trombosis/embolia 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]).

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, glomeruloesclerosis 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 (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser errónea. Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó en una paciente el anticuerpo humano antihumano (AHAH) para trastuzumab, por medio de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). Esta paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de AHAH no se recolectaron en estudios de tratamiento adyuvante en cáncer de mama. Período posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de trastuzumab. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente en una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

 Reacción a la infusión (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) • Oligohidramnios o secuencia de oligohidramnios, incluyendo hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Glomerulopatía (ver REACCIONES ADVERSAS)

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones".

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234.

Por cualquier información o comunicación, contactarse al Tel. +54 011 4709-9020 o vía e-mail a farmacovigilancia@celnova.com

## No existe experiencia de sobredosificación en ensayos clínicos en humanos. Las dosis únicas superiores a 8 mg/kg no se han probado. Aún no se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247 HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIÓN

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

OGIVRI® (trastuzumab) contiene un vial de dosis multiples de 420 mg/vial como polvo estéril liofilizado y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyectables que contiene 1,1% de alcohol bencílico como conservante.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Conservar el producto en su envase original en heladera entre 2°-8°C. NO CONGELAR

Una vez reconstituido conservar en heladera entre 2°C-8° C, no más de 28 días. NO CONGELAR Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una

nueva receta médica. Este medicamento se encuentra dentro del plan de farmacovigilancia activa y posee un plan de gestión de riesgos.

Fabricado por: Fabricado para: Importado y distribuído por: Biocon Biologics Limited, Celnova Argentina S.A. - Talcahuano 🕻 Biocon Biologi Block No. B1, B2, B3, Q13 of Q1 461/63, Villa Martelli, and W20 & Unit S18, 1st Floor, Biosimilars New Co limited,

Provincia de Buenos Aires - Argentina. Block B4. Special Economic Zone. (A Biocon Biologics Company), Plot Nos. 2, 3, 4 & 5, Phase IV, 16 Great Queen Street, Covent Garden. Directora Técnica: Bommasandra- Jigani Link Road, Londres, Reino Unido, WC2B 5AH María Laura Ciciliani - Farmacéutica Bommasandra Post, Bengaluru, 560099. India

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado N°: 59.089 DI-2019-8519-APN-ANMAT#MSYDS

Biocon Biologics"

NO PRINT PANEL FOR PASTING

70mm

NO PRINT PANEL FOR PASTING

NO PRINT PANEL FOR PASTING