

OGIVRI™

TRASTUZUMAB 420 mg

POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN

ADVERTENCIA: CARDIOMIOPATÍA, REACCIONES A LA INFUSIÓN, TOXICIDAD EMBRIONAL FETAL y TOXICIDAD PULMONAR

Miocardopatía: la administración de trastuzumab puede ocasionar insuficiencia cardiaca subclínica y clínica. La incidencia y la gravedad fueron más altas en los pacientes que recibieron trastuzumab con regímenes de quimioterapia que contienen antraciclinas. Evaluar la función ventricular izquierda en todos los pacientes antes y durante el tratamiento con Ogivri. Interrumpir el tratamiento con Ogivri en pacientes que reciben terapia adyuvante y suspender Ogivri en pacientes con enfermedad metastásica por disminución clínicamente significativa de la función ventricular izquierda [consulte Dosificación y administración (3.2) y Advertencias y precauciones (3.4)].

Reacciones a la infusión y toxicidad pulmonar: la administración de trastuzumab puede provocar reacciones graves y mortales relacionadas con la infusión y toxicidad pulmonar. Los síntomas usualmente ocurren dentro de las 24 horas de la administración. Interrumpir la infusión de Ogivri por disnea o hipotensión clínicamente significativa. Controle a los pacientes hasta que los síntomas desaparezcan por completo. Interrumpa Ogivri por anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda [consulte Advertencias y precauciones (3.4)].

Toxicidad embriofetal: la exposición a productos de trastuzumab durante el embarazo puede dar como resultado oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Informe a los pacientes sobre estos riesgos y sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz [consulte Advertencias y precauciones (3.4) y Uso en poblaciones específicas (3.6)].

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ogivri™

Trastuzumab 420mg (Vial para Uso Múltiple)

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Producto Biológico similar

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vial multidosis con 420 mg de polvo para el concentrado para reconstituir como solución para perfusión intravenosa. La solución reconstituida de **Ogivri™** contiene 21 mg/ml de trastuzumab, un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado expresado en células de ovario de hámster chino (en inglés, CHO). Para obtener una lista completa de excipientes, (ver Sección 5.1).

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Ogivri está indicado como tratamiento adyuvante en cáncer de mama con sobreexpresión HER2 nódulo positivo o nódulo negativo (ER/PR negativo o con una característica de alto riesgo [ver Estudios clínicos (4.5)]).

- Como parte de un régimen de tratamiento que consiste en doxorrubicina, ciclofosfamida y también paclitaxel o docetaxel.
- Como parte de un régimen de tratamiento con docetaxel y carboplatino
- Como agente único después de terapia multimodal basada en antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico

Ogivri está indicado:

- En combinación con paclitaxel para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico con sobreexpresión HER2.
- Como agente único para el tratamiento del cáncer de mama con sobreexpresión HER2 en pacientes que han recibido uno o más regímenes de quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Seleccione a los pacientes para la terapia sobre la base de un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para un producto de trastuzumab [consulte Dosificación y administración (3.2)].

Cáncer gástrico metastásico

Ogivri está indicado, en combinación con cisplatino y capecitabina o 5-fluorouracilo, para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico metastásico con sobreexpresión HER2 o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica que no hayan recibido previamente tratamiento para enfermedad metastásica.

Seleccione a los pacientes para la terapia sobre la base de un diagnóstico complementario aprobado por la FDA para un producto de trastuzumab [consulte Dosificación y administración (3.2)].

3.2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.2.1 Selección del paciente

Seleccione a los pacientes según la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [consulte indicaciones y uso (3.1) y estudios clínicos (4.5)]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 deberían de ser realizadas por laboratorios que cuenten con comprobadas competencias utilizando pruebas específicas para cáncer de mama o gástrico aprobadas por la FDA.

FICHA TÉCNICA

La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 en el cáncer gástrico metastásico debe realizarse utilizando pruebas específicas para cáncer gástrico debido a diferencias en la histopatología gástrica frente a la de mama, incluida la tinción incompleta de la membrana y la más frecuente expresión heterogénea del HER2 vista en cáncer gástrico.

La realización de ensayos incorrectos, incluyendo el uso de tejido fijado de manera subóptima, la falla en la utilización de reactivos específicos, el no seguir las instrucciones específicas del ensayo y la falla de inclusión de controles adecuados para la validación del ensayo, pueden conducir a resultados no confiables.

3.2.2 Dosis y horarios recomendados

- No se administre como una inyección o bolo intravenoso. No mezcle Ogivri con otros medicamentos.
- No sustituya Ogivri (trastuzumab) por o con trastuzumab emtansina.

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama:

Administre según una de las siguientes dosis y programas para un total de 52 semanas de terapia con Ogivri:

Durante y después de paclitaxel, docetaxel o docetaxel / carboplatino:

- Dosis inicial de 4 mg/kg como una infusión intravenosa durante 90 minutos y luego a 2 mg/kg como una infusión intravenosa durante 30 minutos semanalmente durante la quimioterapia durante las primeras 12 semanas (paclitaxel o docetaxel) o 18 semanas (docetaxel / carboplatino).
- Una semana después de la última dosis semanal de Ogivri, administre Ogivri a 6 mg/kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas.

Como agente único dentro de las tres semanas posteriores a la finalización de regímenes de quimioterapia multimodal basadas en antraciclinas:

- Dosis inicial a 8 mg/kg como una infusión intravenosa durante 90 minutos
- Dosis posteriores a 6 mg / kg como una perfusión intravenosa durante 30 a 90 minutos cada tres semanas [consulte Dosificación y administración (3.2)].
- No se recomienda extender el tratamiento adyuvante más allá de un año [consulte Reacciones adversas (3.8)].

Tratamiento de cáncer de mama metastásico:

- Administre Ogivri, solo o en combinación con paclitaxel, en una dosis inicial de 4 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis semanales subsecuentes de 2 mg/kg en infusiones intravenosas de 30 minutos hasta la progresión de la enfermedad.

Cáncer gástrico metastásico

- Administre Ogivri en una dosis inicial de 8 mg/kg en infusión intravenosa de 90 minutos seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg en infusión intravenosa de 30 a 90 minutos cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad [consulte Dosificación y administración (3.2)].

3.2.3 Consideraciones importantes de dosificación

Si el paciente omite una dosis de Ogivri por una semana o menos, la dosis de mantenimiento habitual (régimen semanal: 2 mg / kg, régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) debe administrarse lo antes posible. No espere hasta el próximo ciclo planificado. Las dosis subsiguientes de mantenimiento de Ogivri deberían administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o trimestrales, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Ogivri por más de una semana, debe administrarse una dosis de reposición de Ogivri durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg, régimen de tres semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las siguientes dosis de mantenimiento de Ogivri (régimen semanal: 2 mg/kg, régimen cada tres semanas: 6 mg/kg) deben administrarse 7 días o 21 días después, de acuerdo con los regímenes semanales o trimestrales, respectivamente.

Reacciones a la infusión

[consulte la advertencia, advertencias y precauciones en el recuadro (3.4)]

- Disminuya la velocidad de infusión para reacciones de infusión leves o moderadas.
- Interrumpa la infusión en pacientes con disnea o hipotensión clínicamente significativa
- Suspender Ogivri por reacciones de infusión graves o potencialmente mortales.

Miocardopatía

[consulte la advertencia, advertencias y precauciones en el recuadro (3.4)]

Evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes del inicio de Ogivri y en intervalos regulares durante el tratamiento. Retrase la administración de Ogivri por al menos 4 semanas para cualquiera de los siguientes:

- $\geq 16\%$ de disminución absoluta en la FEVI de los valores previos al tratamiento
- FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Ogivri puede reanudarse si, dentro de 4 a 8 semanas, la FEVI vuelve a los límites normales y la disminución absoluta desde el inicio es $\leq 15\%$.

Interrumpir permanentemente a Ogivri por una disminución persistente (> 8 semanas) de la FEVI o por la suspensión de la administración de Ogivri en más de 3 ocasiones para la miocardopatía.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Ninguna.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Miocardopatía

Los productos de trastuzumab pueden causar disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, arritmias, hipertensión, insuficiencia cardíaca incapacitante, miocardopatía y muerte cardíaca [consulte el recuadro Advertencia: miocardopatía]. Los productos de trastuzumab también pueden causar una disminución asintomática en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI).

Hay un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática en pacientes que reciben productos de trastuzumab, como un agente único o en terapia combinada, en comparación con aquellos que no reciben productos de trastuzumab. La incidencia absoluta más alta ocurre cuando un producto de trastuzumab se administra con una antraciclina.

Retrase Ogivri por una disminución absoluta $\geq 16\%$ en la FEVI de los valores previos al tratamiento o un valor de FEVI por debajo de los límites institucionales normales y $\geq 10\%$ de disminución absoluta de la FEVI desde los valores previos al tratamiento [consulte dosis y administración (3.2)]. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender Ogivri también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca [consulte Interacciones medicamentosas (3.5) y propiedades farmacológicas (4)].

Monitoreo cardíaco

Realice una evaluación cardíaca completa que incluya la historia, el examen físico y la determinación del FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) mediante ecocardiograma o gammagrafía MUGA. Se recomienda el siguiente horario:

- Medición de la FEVI basal inmediatamente antes del inicio de Ogivri
- Mediciones FEVI cada 3 meses durante y después de la finalización de Ogivri
- Repetir la medición de FEVI a intervalos de 4 semanas si Ogivri es retenido por una disfunción cardíaca importante del ventrículo izquierdo [consulte Dosificación y administración (3.2)].
- Mediciones FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años después de la finalización de Ogivri como un componente de la terapia adyuvante.

En el estudio 1, 15% (158/1031) de los pacientes interrumpieron el trastuzumab debido a la evidencia clínica de la disfunción miocárdica o disminución significativa de la FEVI después de una duración mediana de seguimiento de 8,7 años en el grupo de pacientes con doxorubicina y ciclofosfamida seguido de docetaxel más trastuzumab (AC-TH). En el estudio 3 (tratamiento con trastuzumab de un año), el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento con trastuzumab debido a toxicidad cardíaca a los 12.6 meses de duración mediana del seguimiento fue del 2.6% (44/1678). En el Estudio 4, un total de 2,9% (31/1056) de los pacientes del grupo de docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH) (1,5% durante la fase de la quimioterapia y 1,4% durante la fase de monoterapia) y 5,7% (61/1068) de los pacientes en el grupo AC-TH (1.5% durante la fase de quimioterapia y 4.2% durante la fase de monoterapia) discontinuó el trastuzumab debido a toxicidad cardíaca.

Entre 64 pacientes que reciben quimioterapia adyuvante (Estudios 1 y 2) que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva, un paciente murió de cardiomiopatía, un paciente falleció de repente sin etiología documentada y 33 pacientes estaban recibiendo medicación cardíaca en el último seguimiento. Aproximadamente el 24% de los pacientes que sobrevivieron se recuperaron a una FEVI normal (definida como $\geq 50\%$) y no presentaron síntomas sobre el tratamiento médico continuo en el momento del último seguimiento.

FICHA TÉCNICA

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva se presenta en la Tabla 1. No se ha estudiado la seguridad de la continuación o reanudación de Ogivri en pacientes con disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo inducida por el producto de trastuzumab.

TABLA 1

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

Estudio	Régimen	Incidencia de ICC	
		Trastuzumab	Control
1 & 2a	AC ^b → Paclitaxel + Trastuzumab	3.2% (64/2000) ^c	1.3% (21/1655)
3d	Quimio → Trastuzumab	2% (30/1678)	0.3% (5/1708)
4	AC ^b → Docetaxel + Trastuzumab	2% (20/1068)	0.3% (3/1050)
4	Docetaxel + Carbo + Trastuzumab	0.4% (4/1056)	0.3% (3/1050)

^aLa mediana de la duración del seguimiento para los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el grupo AC → TH.

^bAntraciclina (doxorubicina) y ciclofosfamida.

^cIncluye 1 paciente con miocardiopatía mortal y 1 paciente con muerte súbita sin etiología documentada.

^dIncluye NYHA II-IV y muerte cardíaca a los 12.6 meses de duración mediana del seguimiento en el grupo de trastuzumab de un año

En el estudio 3 (tratamiento de trastuzumab de un año), con una duración mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III y IV) fue del 0,8% y la tasa de disfunción ventricular izquierda leve sintomática y asintomática fue de 4,6. %

Tabla 2

Incidencia de disfunción cardíaca en estudios de cáncer de mama metastásico

Estudio	Evento	Incidencia			
		NYHA I-IV		NYHA III-IV	
		Trastuzumab	Control	Trastuzumab	Control
5 (AC) ^b	Disfunción cardíaca	28%	7%	19%	3%
5 (paclitaxel)	Disfunción cardíaca	11%	1%	4%	1%
6	Disfunción cardíaca	7%	N/A	5%	N/A

^aInsuficiencia cardíaca congestiva o disminución asintomática significativa de la FEVI.

^bAntraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^cIncluye 1 paciente con miocardiopatía mortal.

En el estudio 4, la incidencia de isquemia / infarto de miocardio grado 3/4 de NCI-CTC fue más alta en los regímenes que contienen trastuzumab (AC-TH: 0.3% (3/1068) y TCH: 0.2% (2/1056)) comparado con ninguno en doxorubicina y ciclofosfamida seguido de docetaxel (AC-T).

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones a la infusión consisten en un complejo sintomático caracterizado por fiebre y escalofríos. En ocasiones incluyen náuseas, vómitos, dolor (en algunos casos en los sitios

del tumor), dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, exantema y astenia [consulte Reacciones adversas (3.8)].

En los informes posteriores a la comercialización, se informaron reacciones graves y mortales a la infusión. Las reacciones severas, que incluyen broncoespasmo, anafilaxia, angioedema, hipoxia e hipotensión severa, generalmente se informaron durante o inmediatamente después de la infusión inicial. Sin embargo, el inicio y el curso clínico fueron variables, incluido el empeoramiento progresivo, la mejoría inicial seguida de un deterioro clínico o los eventos post infusión tardíos con un rápido deterioro clínico. Para los eventos fatales, la muerte ocurrió dentro de unas horas o días después de una reacción grave a la infusión.

Interrumpir la infusión de Ogivri en todos los pacientes con disnea, hipotensión clínicamente significativa e intervención de terapia médica administrada (que puede incluir epinefrina, corticosteroides, difenhidramina, broncodilatadores y oxígeno). Los pacientes deben ser evaluados y monitorizados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. La interrupción permanente debe considerarse en todos los pacientes con reacciones graves a la infusión.

No hay datos con respecto al método más apropiado de identificación de pacientes a los que se pueden volver a tratar de forma segura con productos de trastuzumab después de experimentar una reacción de infusión severa. Antes de la reanudación de la infusión de trastuzumab, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción de infusión severa fueron premedicados con antihistamínicos y/o corticosteroides. Mientras que algunos pacientes toleraron infusiones de trastuzumab, otros tuvieron recurrentes reacciones severas con la infusión, a pesar de la premedicación.

Toxicidad embrio-fetal

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal.

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri. Indique a las mujeres embarazadas y las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Ogivri durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción puede causar daño al feto. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante 7 meses después de la última dosis de Ogivri [consulte Uso en poblaciones específicas (3.6) y propiedades farmacológicas (4)].

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 e hipoxia pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Tales eventos pueden ocurrir como secuelas de reacciones a la infusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, que produce disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

En ensayos clínicos aleatorizados y controlados, las incidencias por paciente de neutropenia NCI-CTC Grado 3 a 4 y de neutropenia febril fueron más altas en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con aquellos que recibieron solo quimioterapia. La incidencia de muerte

séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no [ver Reacciones adversas (3.8)].

3.5 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Los pacientes que reciben antraciclina después de suspender los productos de trastuzumab pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de lavado de trastuzumab en base al análisis farmacocinético de la población [ver Propiedades farmacológicas (4)]. Si es posible, los médicos deben evitar la terapia basada en antraciclina por hasta 7 meses después de suspender los productos de trastuzumab. Si se usan antraciclinas, la función cardíaca del paciente debe monitorearse cuidadosamente.

3.6 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

Resumen del riesgo

Los productos de trastuzumab pueden causar daño fetal cuando se administran a mujeres embarazadas. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (ver Datos). Informar al paciente de los riesgos potenciales para el feto. Existen consideraciones clínicas si se usa un producto de trastuzumab en una mujer embarazada o si una paciente queda embarazada dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de un producto de trastuzumab (ver Consideraciones clínicas).

Se desconoce el riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. En la población general de EE. UU., El riesgo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Monitoree a las mujeres que recibieron Ogivri durante el embarazo o dentro de los 7 meses previos a la concepción para el oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, realice pruebas fetales que sean apropiadas para la edad gestacional y que sean consistentes con los estándares de atención de la comunidad.

Datos

Datos en Humanos:

En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio como resultado casos de oligohidramnios y de 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 informes de casos, 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.

FICHA TÉCNICA

Datos de animales:

En estudios en los que se administró trastuzumab a monos cynomolgus durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg / kg), trastuzumab cruzó la barrera placentaria durante las fases de la gestación temprana (días de gestación de 20 a 50) y tardía (días de gestación de 120 a 150). Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero fetal y líquido amniótico fueron aproximadamente 33% y 25%, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se relacionaron con efectos adversos en el desarrollo.

Lactancia

Resumen del riesgo

No hay información con respecto a la presencia de productos de trastuzumab en la leche humana, los efectos en el lactante 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 la circulación neonatal e infantil en cantidades sustanciales. El trastuzumab estuvo presente en la leche de los monos Cynomolgus en lactación, pero no se asoció con toxicidad neonatal (ver Datos). Considere los beneficios del desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de tratamiento con Ogivri y cualquier posible efecto adverso sobre el lactante o de la condición materna subyacente. Esta consideración también debe tener en cuenta el tiempo entre los periodos de tratamiento (wash out) con trastuzumab de 7 meses [consulte propiedades farmacológicas (4)].

Datos

En monos cynomolgus lactantes, trastuzumab estuvo presente en la leche materna en aproximadamente 0.3% de las concentraciones séricas maternas después de dosis preparto (comenzando el día de gestación 120) y posparto (hasta el día 28 posparto) de 25 mg/kg dos veces a la semana (25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg/kg de productos de trastuzumab). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ningún efecto adverso sobre el crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

Pruebas de embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de Ogivri.

Anticoncepción

Mujeres: los productos de trastuzumab pueden causar daño embriofetal cuando se administran durante el embarazo. Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Ogivri y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de Ogivri [consulte Uso en poblaciones específicas (3.6) y propiedades farmacológicas (4)].

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de los productos de trastuzumab en pacientes pediátricos no han sido establecidos.

Uso geriátrico

Trastuzumab se ha administrado a 386 pacientes que tenían 65 años de edad o más (253 en el tratamiento adyuvante y 133 en el tratamiento de cáncer de mama metastásico). El riesgo de disfunción cardíaca aumentó en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes tanto en los que recibieron tratamiento para la enfermedad metastásica en los Estudios 5 y 6, o la terapia adyuvante en los Estudios 1 y 2.

FICHA TÉCNICA

Las limitaciones en la recopilación de datos y las diferencias en el diseño del estudio de los 4 estudios de trastuzumab en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama impiden determinar si el perfil de toxicidad del trastuzumab en pacientes mayores es diferente de los pacientes más jóvenes. La experiencia clínica informada no es adecuada para determinar si las mejoras de eficacia (ORR, TTP, SG, SLE) del tratamiento con trastuzumab en pacientes mayores son diferentes de las observadas en pacientes <65 años de edad para enfermedad metastásica y 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 en seguridad o efectividad.

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No han sido reportados. Sin embargo, en caso que experimente síntomas durante el tratamiento, tales como escalofríos o fiebre, no debe conducir o usar maquinaria hasta que estos síntomas desaparezcan.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se discuten en mayor detalle en otras secciones:

- Cardiomiopatía [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Reacciones de infusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Toxicidad embriofetal [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Toxicidad pulmonar [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]

Las reacciones adversas más comunes en pacientes que reciben productos de trastuzumab en el contexto de cáncer de mama metastásico y adyuvante son fiebre, náuseas, vómitos, reacciones a la infusión, diarrea, infecciones, aumento de la tos, dolor de cabeza, fatiga, disnea, erupción cutánea, neutropenia, anemia y mialgia. Las reacciones adversas que requieren interrupción o interrupción del tratamiento con trastuzumab incluyen insuficiencia cardíaca congestiva, disminución significativa de la función cardíaca del ventrículo izquierdo, reacciones graves a la infusión y toxicidad pulmonar [consulte Dosificación y administración (3.2)].

En el caso de cáncer gástrico metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) que se incrementaron ($\geq 5\%$ de diferencia) en pacientes que recibieron productos de 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 el producto de trastuzumab en ausencia de progresión de la enfermedad fueron una infección, diarrea y neutropenia febril.

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

FICHA TÉCNICA

Estudios sobre tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Los datos a continuación reflejan la exposición a terapia de trastuzumab de un año en tres estudios aleatorizados, abiertos, Estudios 1, 2 y 3, con (n = 3678) o sin (n = 3363) trastuzumab en el tratamiento adyuvante en cáncer de mama.

Los datos resumidos en la Tabla 3 a continuación, del Estudio 3, reflejan la exposición a trastuzumab en 1678 pacientes; la mediana de duración del tratamiento fue de 51 semanas y la mediana del número de infusiones fue 18. Entre los 3386 pacientes incluidos en la observación y los brazos de trastuzumab de un año del Estudio 3 a una duración mediana de seguimiento de 12,6 meses, la edad mediana fue de 49 años (rango: 21 a 80 años), el 83% de los pacientes eran caucásicos y el 13% eran asiáticos.

Tabla 3
Reacciones adversas para el estudio 3^a, todos los grados ^b

Reacción adversa	Un año de trastuzumab (n= 1678)	Observación (n= 1708)
Cardiaco		
Hipertensión	64 (4%)	35 (2%)
Mareo	60 (4%)	29 (2%)
Fracción de eyección disminuida	58 (3.5%)	11 (0.6%)
Palpitaciones	48 (3%)	12 (0.7 %)
Arritmias cardíacas ^c	40 (3%)	17 (1%)
Insuficiencia cardíaca congestiva	30 (2%)	5 (0.3 %)
Insuficiencia cardíaca	9 (0.5%)	4 (0.2%)
Desorden cardiaco	5 (0.3%)	0 (0%)
Disfunción ventricular	4 (0.2%)	0 (0%)
Trastornos del mediastino torácico respiratorio		
Tos	81 (5%)	34 (2%)
Influenza	70 (4%)	9 (0.5%)
Disnea	57 (3%)	26 (2%)
Infecciones respiratorias altas	46 (3%)	20 (1%)
Rinitis	36 (2%)	6 (0.4%)
Dolor faringolaringeal	32 (2%)	8 (0.5%)
Sinusitis	26 (2%)	5 (0.3%)
Epistaxis	25 (2%)	1 (0.06%)
Hipertensión Pulmonar	4 (0.2%)	0 (0%)
Pneumonitis Intersticial	4 (0.2%)	0 (0%)
Desordenes Gastrointestinales		
Diarrea	123 (7%)	16 (1%)
Náusea	108 (6%)	19 (1%)
Vomito	58 (3.5%)	10 (0.6%)
Constipación	33 (2%)	17 (1%)
Dispepsia	30 (2%)	9 (0.5%)
Dolor Abdominal superior	29 (2%)	15 (1%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Artralgia	137 (8%)	98 (6%)
Dolor de espalda	91 (5%)	58 (3%)
Mialgia	63 (4%)	17 (1%)
Dolor de huesos	49 (3%)	26 (2%)
Espasmo muscular	46 (3%)	3 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso		

FICHA TÉCNICA

Dolor de cabeza	162 (10%)	49 (3%)
Parestesia	29 (2%)	11 (0.6%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	70 (4%)	10 (0.6%)
Trastornos de las uñas	43 (2%)	0 (0%)
Prurito	40 (2%)	10 (0.6%)
Desordenes Generales		
Pirexia	100 (6%)	6 (0.4%)
Edema Periférico	79 (5%)	37 (2%)
Escalofríos	85 (5%)	0 (0%)
Astenia	75 (4.5%)	30 (2%)
Enfermedad similar a la influenza	40 (2%)	3 (0.2%)
Muerte súbita	1 (0.06%)	0 (0%)
Infecciones		
Nasofaringitis	135 (8%)	
ITU	39 (3%)	
Trastornos del sistema inmune		
Hipersensibilidad	10 (0.6%)	1 (0.06%)
Tiroiditis autoinmune	4 (0.3%)	0 (0%)

^aDuración mediana del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

^bLa incidencia de reacciones adversas de grado 3 o superior fue <1% en ambos brazos para cada término de la lista.

^cTérmino de agrupación de nivel superior.

En el Estudio 3, también se realizó una comparación de tres semanas de tratamiento con trastuzumab durante dos años versus un año. La tasa de disfunción cardíaca asintomática aumentó en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (8,1% versus 4,6% en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año). Más pacientes experimentaron al menos una reacción adversa de Grado 3 o superior en el grupo de tratamiento con trastuzumab de 2 años (20.4%) en comparación con el brazo de tratamiento con trastuzumab de un año (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. La mediana de edad fue de 49 años (rango: 24 a 80); El 84% de los pacientes eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 3% asiáticos.

En el estudio 1, solo eventos adversos de grado 3 a 5, eventos relacionados con el tratamiento de grado 2 y disnea de grado 2-5 se recopilaron durante y hasta 3 meses después del tratamiento especificado por el protocolo. Las siguientes reacciones adversas no cardíacas de grado 2 a 5 se produjeron con una incidencia de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: fatiga (29.5% vs 22.4%), infección (24.0% vs. 12.8%), sofocos (17.1% vs. 15.0%), anemia (12.3% vs. 6.7%), disnea (11.8% vs. 4.6%), erupción / descamación (10.9% vs. 7.6%), leucopenia (10.5 % vs. 8.4%), neutropenia (6.4% vs. 4.3%), dolor de cabeza (6.2% vs. 3.8%), dolor (5.5% vs. 3.0%), edema (4.7% vs. 2.7%) e insomnio (4.3 % vs. 1.5%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

En el estudio 2, la recopilación de datos se limitó a las siguientes reacciones adversas relacionadas con el tratamiento atribuidas por el investigador: toxicidades hematológicas de Grados 4 y 5 NCI-CTC, toxicidades no hematológicas de grado 3 a 5, toxicidades seleccionadas de grado 2 a 5 asociadas con taxanos (mialgia , artralgias, cambios en las uñas, neuropatía motora, neuropatía sensitiva) y toxicidades cardíacas de grado 1 a 5 que ocurren 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 de al menos 2% mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab más quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola: artralgia (12,2% vs 9,1%), cambios en las uñas (11,5% vs 6.8%), disnea (2.4% vs. 0.2%) y diarrea (2.2% vs. 0%). La mayoría de estos eventos fueron de grado 2 en gravedad.

Los datos de seguridad del Estudio 4 reflejan la exposición a trastuzumab como parte de un régimen de tratamiento adyuvante de 2124 pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio [AC-TH: n = 1068; TCH: n = 1056]. La mediana de la duración global del tratamiento fue de 54 semanas en brazos AC-TH y TCH. La mediana del número de infusiones fue 26 en el brazo AC-TH y 30 en el brazo TCH, incluidas las infusiones semanales durante la fase de quimioterapia y cada tres semanas en el período de monoterapia. Entre estos pacientes, la mediana de edad fue de 49 años (rango 22 a 74 años). En el Estudio 4, el perfil de toxicidad fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3, con la excepción de una baja incidencia de ICC en el brazo de TCH.

Estudios de cáncer de mama metastásico

Los datos a continuación reflejan la exposición a trastuzumab en un estudio aleatorizado, abierto, Estudio 5, de quimioterapia con (n = 235) o sin (n = 234) trastuzumab en pacientes con cáncer de mama metastásico y un estudio de brazo único (Estudio 6; n = 222) en pacientes con cáncer de mama metastásico. Los datos en la Tabla 4 se basan en los Estudios 5 y 6.

Entre los 464 pacientes tratados en el Estudio 5, la edad mediana fue de 52 años (rango: 25 a 77 años). El ochenta y nueve por ciento eran blancos, 5% negros, 1% asiáticos y 5% otros grupos raciales / étnicos. Todos los pacientes recibieron 4 mg/kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg/kg semanalmente. 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 de agente único (213 pacientes del Estudio 6), la mediana de edad fue de 50 años (rango 28 a 86 años), 86% fueron blancos, 3% fueron negros, 3% fueron asiáticos y 8% en otros grupos raciales / étnicos. La mayoría de los pacientes recibieron 4 mg/kg de dosis inicial de trastuzumab seguido de 2 mg/kg semanalmente. Los porcentajes de pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab durante ≥ 6 meses y ≥ 12 meses fueron 31% y 16%, respectivamente.

Tabla 4

Incidencia por paciente de reacciones adversas que ocurren en $\geq 5\%$ de pacientes en estudios no controlados o con mayor incidencia en el brazo de trastuzumab (estudios 5 y 6)

	Agente ^a simple n = 352	Trastuzumab + Paclitaxel n = 91	+ Paclitaxel solo n = 95	Trastuzumab + AC ^b n = 143	AC ^b solo n = 135
<u>Cuerpo como un todo</u>					
Dolor	47%	61%	62%	57%	42%
Astenia	42%	62%	57%	54%	55%
Fiebre	36%	49%	23%	56%	34%
Resfriado	32%	41%	4%	35%	11%
Dolor de cabeza	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 de la gripe	10%	12%	5%	12%	6%
Lesiones accidentales	6%	13%	3%	9%	4%
Reacción alérgica	3%	8%	2%	4%	2%
<u>Cardiovascular</u>					
Taquicardia	5%	12%	4%	10%	5%
Insuficiencia cardíaca congestiva	7%	11%	1%	28%	7%
<u>Digestivo</u>					
Náusea	33%	51%	9%	76%	77%
Diarrea	25%	45%	29%	45%	26%
Vomitando	23%	37%	28%	53%	49%
Náuseas y vómitos	8%	14%	11%	18%	9%
Anorexia	14%	24%	16%	31%	26%
<u>Hem y Linfático</u>					
Anemia	4%	14%	9%	36%	26%
Leucopenia	3%	24%	17%	52%	34%
<u>Metabólico</u>					
Edema periférico	10%	22%	20%	20%	17%
Edema	8%	10%	8%	11%	5%
<u>Musculoesquelético</u>					
Dolor de huesos	7%	24%	18%	7%	7%
Artralgia	6%	37%	21%	8%	9%

FICHA TÉCNICA

<u>Nervioso</u>					
Insomnio	14%	25%	13%	29%	15%
Mareo	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%
<u>Respiratorio</u>					
Tos aumentada	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%
<u>Piel</u>					
Erupción	18%	38%	18%	27%	17%
Herpes Simple	2%	12%	3%	7%	9%
Acné	2%	11%	3%	3%	< 1%
<u>Urogenital</u>					
Infección del tracto urinario	5%	18%	14%	13%	7%

^aLos datos del agente simple Trastuzumab fueron de 4 estudios, incluidos 213 pacientes del Estudio 6.

^bAntraciclina (doxorubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

Cáncer gástrico metastásico

Los datos a continuación 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 brazo de trastuzumab más quimioterapia, la dosis inicial de trastuzumab 8 mg/kg se administró 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 80 mg/m² el día 1 y la fluoropirimidina se administró como capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1 a 14 o 5 fluorouracilo 800 mg/m²/día como infusión intravenosa continua días 1 a 5. La quimioterapia se administró durante seis ciclos de 21 días. La duración mediana del tratamiento con trastuzumab fue de 21 semanas; la mediana del número de infusiones de trastuzumab administradas fue de ocho.

Tabla 5

Estudio 7: Incidencia por paciente de reacciones adversas de todos los grados (Incidencia ≥ 5% entre brazos) o Grado 3/4 (Incidencia > 1% entre brazos) y Mayor incidencia en el grupo de trastuzumab

Sistema del cuerpo / Evento adverso	Trastuzumab + FC (N = 294) N (%)		FC (N = 290) N (%)	
	Todos los grados	Grados 3/4	Todos los grados	Grados 3/4
<u>Investigaciones</u>				
Neutropenia	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Hipocalemia	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)

FICHA TÉCNICA

Anemia	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Trombocitopenia	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>				
Neutropenia	-	15 (5)	-	8 (3)
<u>Desórdenes gastrointestinales</u>				
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)
<u>Cuerpo como un todo</u>				
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)
<u>Trastornos del metabolismo y la nutrición</u>				
Disminución de peso	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)
<u>Infecciones e infestaciones</u>				
Infecciones del tracto respiratorio superior	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Nasofaringitis	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
<u>Trastornos renales y urinarios</u>				
Insuficiencia renal y deterioro	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
<u>Trastorno del sistema nervioso</u>				
Disgeusia	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

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

Miocardopatía

La medición en serie de la función cardíaca (FEVI) se obtuvo en ensayos clínicos en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama. En el estudio 3, la duración mediana del seguimiento fue de 12,6 meses (12,4 meses en el brazo de observación, 12,6 meses en el brazo de trastuzumab de 1 año); y en los Estudios 1 y 2, 7.9 años en el brazo AC-T, 8.3 años en el brazo AC-TH. En los estudios 1 y 2, 6% de todos los pacientes asignados al azar con evaluación de FEVI después de la AC no pudieron iniciar trastuzumab después de completar la quimioterapia con AC debido a disfunción cardíaca (FEVI <LLN o disminución ≥ 16 puntos en la FEVI desde el inicio hasta el final de la AC) Tras el inicio de la terapia con trastuzumab, la incidencia de disfunción miocárdica limitante de la dosis de nuevo inicio fue mayor entre los pacientes que recibieron trastuzumab y paclitaxel en comparación con los que recibieron paclitaxel solo en los estudios 1 y 2, y en pacientes que recibieron monoterapia con trastuzumab de un año en comparación con la observación en el Estudio 3 (ver Tabla 6, Figuras 1 y 2). La incidencia por paciente de disfunción cardíaca de nueva aparición, medida por FEVI, se mantuvo similar en comparación con el análisis realizado en una mediana de seguimiento de 2,0 años en el grupo AC-TH. Este análisis también mostró evidencia de reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda, con 64.5% de pacientes que experimentaron CHF sintomática en el grupo AC-TH siendo asintomáticos en el último seguimiento y 90.3% con recuperación de FEVI total o parcial.

Tabla 6^a
 Incidencia por paciente de la disfunción
 miocárdica de nuevo comienzo (por FEVI) Estudios 1, 2, 3 y 4

	FEVI <50% y disminución absoluta desde la línea de base			Disminución absoluta de la FEVI	
	FEVI < 50%	≥ 10% disminución	≥ 16% disminución	< 20% y ≥ 10%	≥ 20%
Estudios 1 & 2^{b,c}					
AC → TH (n = 1856)	23.1% (428)	18.5% (344)	11.2% (208)	37.9% (703)	8.9% (166)
AC → T (n = 1170)	11.7% (137)	7.0% (82)	3.0% (35)	22.1% (259)	3.4% (40)
Estudio 3^d					
Trastuzumab (n = 1678)	8.6% (144)	7.0% (118)	3.8% (64)	22.4% (376)	3.5% (59)
Observación (n = 1708)	2.7% (46)	2.0% (35)	1.2% (20)	11.9% (204)	1.2% (21)
Estudio 4^e					
TCH (n = 1056)	8.5% (90)	5.9% (62)	3.3% (35)	34.5% (364)	6.3% (67)
AC → TH (n = 1068)	17% (182)	13.3% (142)	9.8% (105)	44.3% (473)	13.2% (141)
AC → T (n = 1050)	9.5% (100)	6.6% (69)	3.3% (35)	34% (357)	5.5% (58)

^aPara los estudios 1, 2 y 3, los eventos se cuentan desde el comienzo del tratamiento con trastuzumab. Para el Estudio 4, los eventos se cuentan a partir de la fecha de aleatorización.

^bRegímenes de los estudios 1 y 2: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

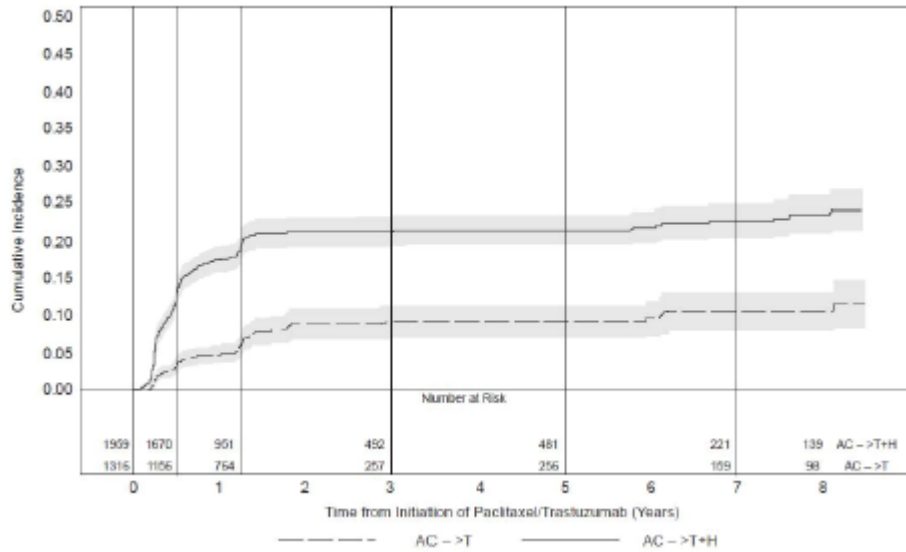
^cLa mediana de la duración del seguimiento de los estudios 1 y 2 combinados fue de 8,3 años en el brazo de AC → TH.

^dDuración media del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

^eLos regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

Figura 1

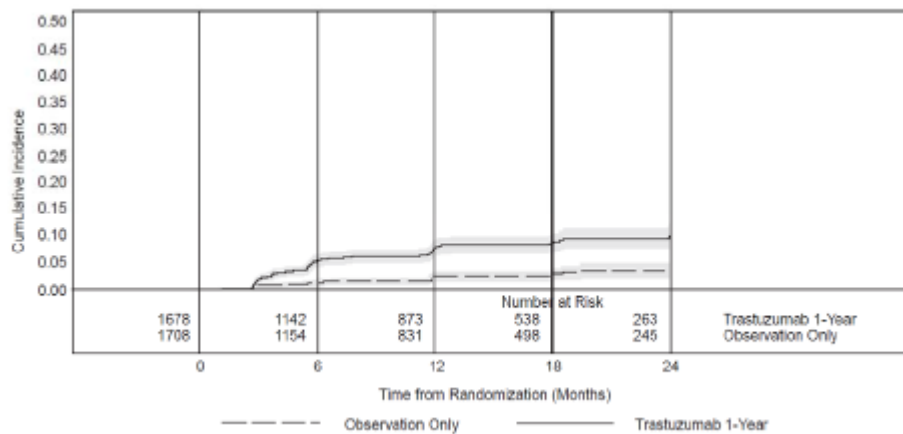
Estudios 1 y 2: Incidencia acumulada de tiempo hasta la primera FEVI
Disminución de ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea de base y hasta por debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo.



El tiempo 0 es el inicio del tratamiento con paclitaxel o trastuzumab + paclitaxel.

Figura 2

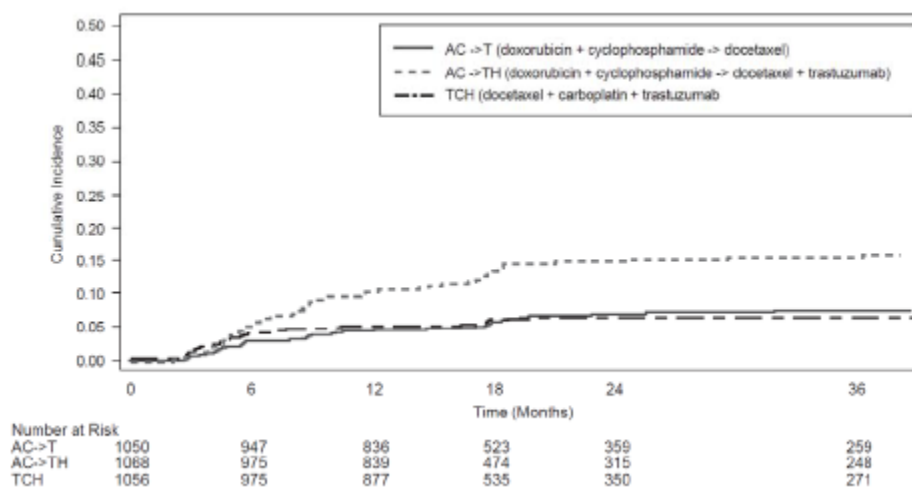
Estudio 3: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera disminución de la FEVI de ≥ 10 puntos porcentuales desde el inicio y hasta debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo.



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

Figura 3

Estudio 4: Incidencia acumulada del tiempo hasta la primera FEVI
Disminución de ≥ 10 puntos porcentuales desde la línea de base y hasta por debajo del 50% con la muerte como un evento de riesgo competitivo.



El tiempo 0 es la fecha de aleatorización.

La incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva emergente entre los pacientes en los ensayos de cáncer de mama metastásico se clasificó según la gravedad con el sistema de clasificación de la Asociación del Corazón de Nueva York (I-IV, donde IV es el nivel más grave de insuficiencia cardíaca) (ver Tabla 2). 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, 5.0% de los pacientes en el brazo de trastuzumab más quimioterapia comparado con 1.1% de los pacientes en el brazo de quimioterapia sola tenían un valor de FEVI por debajo del 50% con una disminución absoluta $\geq 10\%$ en la FEVI desde los valores previos al tratamiento.

Reacciones a la infusión

Durante la primera infusión con trastuzumab, los síntomas más comúnmente reportados fueron escalofríos y fiebre, ocurriendo en aproximadamente 40% de los pacientes en ensayos clínicos. Los síntomas se trataron con paracetamol, difenhidramina y meperidina (con o sin reducción en la tasa de infusión de trastuzumab); Se requirió la suspensión permanente de trastuzumab para las 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, dolor de cabeza, mareos, disnea, hipotensión, presión arterial elevada, erupción cutánea y astenia. Las reacciones a la infusión se produjeron en el 21% y el 35% de los pacientes, y fueron graves en el 1,4% y el 9% de los pacientes, en la segunda o posteriores infusiones de trastuzumab administradas como monoterapia o en combinación con quimioterapia, respectivamente. En el entorno posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves a la infusión, que incluyen hipersensibilidad, anafilaxia y angioedema.

Anemia

En ensayos clínicos controlados aleatorios, la incidencia general de anemia (30% vs 21% [Estudio 5]), de anemia seleccionada de grado 2 a 5 según NCI-CTC (12,3% vs 6,7% [Estudio 1]) y de anemia que requirieron transfusiones (0,1% frente a 0 pacientes [Estudio 2]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. Después de la administración de trastuzumab como agente único (Estudio 6), la incidencia de anemia grado 3 según NCI-CTC fue <1%. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico), en el brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo de quimioterapia sola, la incidencia general de anemia fue del 28% en comparación con el 21% y la anemia Grado 3/4 según NCI-CTC fue del 12,2% en comparación con 10,3 %.

Neutropenia

En ensayos clínicos controlados aleatorizados en el contexto adyuvante, la incidencia de neutropenia seleccionada de grado 4 a 5 según NCI-CTC (1,7% vs. 0,8% [Estudio 2]) y de neutropenia seleccionada de grado 2 a 5 (6,4% vs. 4,3% [Estudio 1]) se incrementaron en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. En un ensayo aleatorizado y controlado en pacientes con cáncer de mama metastásico, las incidencias de neutropenia Grado 3/4 según NCI-CTC (32% vs 22%) y de neutropenia febril (23% vs 17%) también aumentaron en pacientes aleatorizados a trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola. En el Estudio 7 (cáncer gástrico metastásico) en el brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo de quimioterapia sola, la incidencia de neutropenia Grado 3/4 según NCI-CTC fue del 36.8% en comparación con el 28.9%; neutropenia febril 5.1% comparado con 2.8%.

Infección

La incidencia general de infección (46% vs. 30% [Estudio 5]), de NCI-CTC seleccionada de infección/neutropenia febril grado 2 a 5 (24.3% vs. 13.4% [Estudio 1]) e infección / neutropenia febril de Grado 3 a 5 (2,9 vs 1,4%) [Estudio 2]) fueron más altos en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con los que recibieron quimioterapia sola. El sitio más común de infecciones en el entorno adyuvante involucró el tracto respiratorio superior, la piel y el tracto urinario.

En el estudio 4, la incidencia general 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 Grado 3 a 4 según NCI-CTC fueron similares [25% (AC-TH), 21% (TCH), 23% (AC-T)] en los tres brazos.

En un ensayo aleatorizado y controlado en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia reportada de neutropenia febril fue mayor (23% frente a 17%) en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielosupresora en comparación con la quimioterapia sola.

Toxicidad pulmonar

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

Entre las mujeres que reciben terapia adyuvante para cáncer de mama, la incidencia de toxicidad pulmonar grado 2 a 5 según NCI-CTC (14.3% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de toxicidad pulmonar grado 3 a 5 según NCI-CTC y la disnea espontánea de grado 2 reportada (3,4% vs. 0,9% [Estudio 2]) fue más alta en los pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola. La toxicidad pulmonar más común fue disnea (Grado 2 a 5 según NCI-CTC: 11.8% vs. 4.6% [Estudio 1, Grado 2 a 5 según NCI-CTC: 2.4% vs. 0.2% [Estudio 2]).

Se produjeron neumonitis / infiltrados pulmonares en el 0,7% de los pacientes que recibieron trastuzumab en comparación con el 0,3% de los que recibieron solo quimioterapia. La falla respiratoria fatal se produjo en 3 pacientes que recibieron trastuzumab, uno como componente de la falla del sistema multiorgánico, en comparación con 1 paciente que recibió quimioterapia sola.

En el estudio 3, hubo 4 casos de neumonitis intersticial en el brazo de tratamiento con trastuzumab de un año en comparación con ninguno en el brazo de observación con una duración mediana de seguimiento de 12,6 meses.

Cáncer de Mama Metastásico

Entre las mujeres que recibieron trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la incidencia de toxicidad pulmonar también aumentó. Los eventos adversos pulmonares se informaron en la experiencia posterior a la comercialización como parte del complejo sintomático de las reacciones a la infusión. Los eventos 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 (3.4).

Trombosis / Embolia

En 4 ensayos clínicos aleatorizados y controlados, la incidencia de eventos adversos trombóticos fue mayor en pacientes que recibieron trastuzumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en tres estudios (2.6% vs. 1.5% [Estudio 1], 2.5% y 3.7% vs. 2.2% [Estudio 4] y 2.1% vs. 0% [Estudio 5]).

Diarrea

Entre las mujeres que recibieron terapia adyuvante para el cáncer de mama, la incidencia de diarrea Grado 2 a 5 según NCI-CTC (6.7% vs. 5.4% [Estudio 1]) y de diarrea Grado 3 a 5 según NCI-CTC (2.2% vs. 0% [Estudio 2]), y de diarrea de Grado 1 a 4 (7% frente a 1% [Estudio 3, tratamiento con trastuzumab de un año a 12,6 meses de duración mediana de seguimiento]) fueron más altos 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 AC-TH, 5,5% de TCH vs. 3,0% de AC-T] y de Grado 1 a 4 fue mayor [51% de AC-TH, 63% de TCH vs. 43% AC-T] entre las mujeres que recibieron trastuzumab. De los pacientes que recibieron trastuzumab como agente único 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 brazo que contiene trastuzumab en comparación con el brazo de quimioterapia sola, 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 brazo que contenía trastuzumab en comparación con el 1,7% en el grupo de solo quimioterapia. La interrupción del tratamiento por insuficiencia / insuficiencia renal fue del 2% en el brazo con trastuzumab y del 0,3% en el grupo de solo quimioterapia.

En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de síndrome nefrótico con evidencia patológica de glomerulopatía. El tiempo de inicio 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 con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de 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 la positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores que incluyen 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 descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o en otros productos de trastuzumab puede ser engañosa. Entre 903 mujeres con cáncer de mama metastásico, se detectó anticuerpo humano antihumano (HAAA) para trastuzumab en un paciente mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Este paciente no experimentó una reacción alérgica. Las muestras para la evaluación de HAAA no se recogieron en estudios de cáncer de mama adyuvante.

Experiencia 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 a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Reacción a la infusión [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Secuencia de oligohidramnios u oligohidramnios, incluida la hipoplasia pulmonar. Anormalidades esqueléticas y muerte neonatal [consulte Advertencias y precauciones (3.4)]
- Glomerulopatía [ver Reacciones adversas (3.8)]
- Trombocitopenia inmune

3.9 Sobredosificación

No hay experiencia con la sobredosis en ensayos clínicos en humanos. Las dosis únicas superiores a 8 mg / kg no se han probado.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Farmacodinámica

Grupo farmacoterapéutico

Agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC03

Mecanismo de acción

El protooncogen HER2 (o c-erbB2) codifica una proteína receptora transmembrana de 185 kDa, que está relacionada estructuralmente con el receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se ha demostrado que los productos de trastuzumab, tanto en ensayos in vitro como en animales, inhiben la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan HER2.

Los productos de trastuzumab son mediadores de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). In vitro, se ha demostrado que la ADCC mediada por el producto de trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas que sobreexpresan HER2 en comparación con las células cancerosas que no sobreexpresan HER2.

Electrofisiología cardíaca:

Los efectos del trastuzumab en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluida la duración del intervalo QTc, se evaluaron en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. El 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.

4.2 Farmacocinética

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis del modelo de farmacocinética poblacional (PK) agrupado de 1.582 sujetos con cáncer de mama y cáncer gástrico metastásico (MGC) que recibieron trastuzumab por vía intravenosa. El aclaramiento total de trastuzumab aumenta 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 programa de tres semanas en comparación con el programa semanal de trastuzumab, la exposición promedio en estado estacionario fue esencialmente la misma en 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 MGC en la misma dosis; sin embargo, se desconoce el motivo de esta diferencia de exposición. En los cuadros 7 y 8, se describen la exposición a trastuzumab y los parámetros farmacocinéticos posteriores al primer ciclo de trastuzumab y en la exposición en estado estacionario.

Las simulaciones basadas en PK poblacional indican que después de la interrupción del trastuzumab, las concentraciones en al menos el 95% de pacientes con cáncer de mama y pacientes con MGC disminuirán a aproximadamente 3% de la concentración sérica mínima en estado estacionario de la población pronosticada (aproximadamente 97% de lavado) a los 7 meses [ver Advertencias y precauciones (3.4) y Uso en poblaciones específicas (3.6)].

Tabla 7

Exposiciones PK en el ciclo 1 en la población predictora (mediana con el percentil 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y MGC

Esquema	Tipo de tumor primario	N	Cmin (µg/mL)	Cmax (µg/mL)	AUC _{0-21 días} (µg.día/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg c/3sem	Cáncer de mama	1195	29.4 (5.8 a 59.5)	178 (117 a 291)	1373 (736 a 2245)
	MGC	274	23.1 (6.1 a 50.3)	132 (84.2 a 225)	1109 (588 a 1938)
4 mg/kg + 2 mg/kg c/sem	Cáncer de mama	1195	37.7 (12.3 a 70.9)	88.3 (58 a 144)	1066 (586 a 1754)

Tabla 8

Exposiciones PK en estado estacionario en la población predictora (mediana con el percentil 5 al 95) en pacientes con cáncer de mama y MGC

Esquema	Tipo de tumor primario	N	C _{min,ss} ^a (µg/mL)	C _{max,ss} ^b (µg/mL)	AUC _{ss,0-21 días} (µg.día/mL)	Tiempo para el estado estable (semana)	Rango CL total en estado estable (L/día)
8 mg/kg + 6 mg/kg c/3 sem.	Cáncer de mama	1195	47.4 (5 a 115)	179 (107 a 309)	1794 (673 a 3618)	12	0.173 a 0.283
	MGC	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 c/sem.	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

^aConcentración sérica mínima en el estado estable de trastuzumab

^bConcentración sérica máxima en estado estable de trastuzumab

Poblaciones específicas:

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

Estudios de interacción con medicamentos:

No se han realizado estudios formales de interacción con medicamentos con productos de trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre el trastuzumab y los medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

Paclitaxel y doxorubicina: las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina y sus principales metabolitos (es decir, 6-α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL], respectivamente) no se alteraron en 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 subestudio de interacción farmacológica realizado en pacientes del Estudio 7, la farmacocinética de cisplatino, capecitabina y sus metabolitos no se alteraron cuando se administraron en combinación con trastuzumab.

4.4 Datos preclínicos de seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Los productos de trastuzumab no han sido probados para determinar su potencial carcinogénico.

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

Se realizó un estudio de fertilidad en monos cynomolgus hembra a dosis de hasta 25 veces la dosis humana semanal recomendada de 2 mg / kg de trastuzumab y no reveló evidencia de alteración de la fertilidad, medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de hormonas sexuales femeninas.

4.5 Estudios Clínicos

Tratamiento adyuvante en cáncer de mama

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

Estudios 1 y 2:

En los Estudios 1 y 2, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por IHC) o amplificación génica (por FISH). La prueba 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 los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca activa en base a síntomas, hallazgos electrocardiográficos, radiológicos o de fracción de eyección del ventrículo izquierdo anormales 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 paclitaxel (AC → paclitaxel) solo o paclitaxel más trastuzumab (AC → paclitaxel + trastuzumab). En ambos ensayos, los pacientes recibieron cuatro ciclos de 21 días de doxorrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m². El paclitaxel se administró semanalmente (80 mg/m²) o cada 3 semanas (175 mg/m²) durante un total de 12 semanas en el Estudio 1; paclitaxel se administró solo según el programa semanal en el Estudio 2. El trastuzumab se administró a 4 mg/kg el día del inicio del paclitaxel y luego a una dosis de 2 mg/kg semanalmente durante un total de 52 semanas. El tratamiento con trastuzumab se interrumpió permanentemente en pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva o disminución de la FEVI persistente/recurrente [consulte Dosificación y administración (3.2)]. La radioterapia, si se administró, se inició después de la finalización de la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER + y / o PR + recibieron terapia hormonal.

El endpoint primario del análisis de eficacia combinado fue Supervivencia 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 endpoint secundario fue la supervivencia general (SG).

Un total de 3752 pacientes se incluyeron en el análisis de eficacia conjunta del endpoint principal de la SLE después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el brazo AC → paclitaxel + trastuzumab. El análisis de la SG final planificado de antemano 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 AC → paclitaxel + grupo de trastuzumab. Los datos de ambos brazos en el Estudio 1 y dos de los tres brazos de estudio en el Estudio 2 se combinaron para los análisis de eficacia. Los pacientes incluidos en el análisis primario de SLE tenían una mediana de edad de 49 años (rango, 22 a 80 años, 6% > 65 años), 84% eran blancos, 7% negros, 4% hispanos y 4% asiáticos / isleños del Pacífico. Las características de la enfermedad incluyeron un 90% de histología ductal infiltrante, un 38% de T1, un 744 91% de afectación ganglionar, un 27% de patología intermedia y un 66% de alto grado, y un 53% de tumores ER + y / o PR +. Se reportaron características demográficas y basales similares para la población evaluable de eficacia, después de una mediana de seguimiento de 8,3 años en el brazo AC → paclitaxel + trastuzumab.

Estudio 3:

En el Estudio 3, se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran sobreexpresión de HER2 (3+ por IHC) o amplificación génica (por FISH) como se determinó en un laboratorio central. Los pacientes con la enfermedad negativa a ganglios debían tener un tumor primario \geq T1c. Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o FEVI <55%, arritmias no controladas, angina que requiere medicación, enfermedad cardíaca valvular clínicamente significativa, evidencia de infarto transmural en el ECG, hipertensión mal controlada (sistólica > 180 mm Hg o diastólica > 100 mm Hg) no fueron elegibles.

El estudio 3 fue diseñado para comparar uno y dos años de tratamiento con trastuzumab cada tres semanas versus observación en pacientes con EBC positivo para HER2 después de la cirugía, quimioterapia establecida y radioterapia (si corresponde). Los pacientes fueron asignados al azar (1: 1: 1) después de la finalización de la cirugía definitiva, y al menos cuatro ciclos de quimioterapia para recibir ningún tratamiento adicional o 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 PgR + recibieron terapia hormonal adyuvante sistémica a discreción del investigador. Trastuzumab se administró con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis posteriores de 6 mg/kg una vez cada tres semanas. La principal medida de resultado fue la supervivencia libre de enfermedad (SLE), definida como en los estudios 1 y 2.

Se realizó un protocolo de análisis de eficacia provisional especificado que comparó el tratamiento de trastuzumab de un año con la observación con una mediana de duración de seguimiento de 12,6 meses en el brazo de trastuzumab y formó la base para los resultados definitivos del SLE de este estudio. Entre los 3386 pacientes asignados al azar a los brazos de tratamiento observación (n = 1693) y trastuzumab de un año (n = 1693), la mediana de edad fue de 49 años (rango 21 a 80), 83% eran caucásicos y 13% eran asiáticos.

FICHA TÉCNICA

Características de la enfermedad: 94% carcinoma ductal infiltrante, 50% ER + y / o PgR +, 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 noventa y seis por ciento (1055/1098) de los pacientes con enfermedad ganglionar negativa presentaban características de alto riesgo: entre los 1098 pacientes con enfermedad ganglionar negativa, el 49% (543) eran ER- y PgR-, y el 47% (512) ER y / o PgR + y tenían al menos una de las siguientes características de alto riesgo: tamaño tumoral patológico mayor de 2 cm, grado 2 a 3, o edad <35 años. Antes de la aleatorización, el 94% de los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia basados en antraciclina.

Después de revelar los resultados definitivos del SLE que comparaban la observación con el tratamiento de trastuzumab de un año, se realizó un análisis planificado prospectivamente que incluyó la comparación de un año versus dos años de tratamiento con trastuzumab con una mediana de seguimiento de 8 años. En base a este análisis, extender el tratamiento con trastuzumab durante dos años no mostró un beneficio adicional sobre el tratamiento durante un año [Hazard ratio de dos años de tratamiento con trastuzumab versus trastuzumab de un año en la población con intención de tratar (ITT) para Supervivencia libre de enfermedad (SLE) = 0,99 (IC 95%: 0,87, 1,13), valor p = 0,90 y supervivencia general (SG) = 0,98 (0,83, 1,15); valor de p = 0,78].

Estudio 4:

En el Estudio 4, se requirió que las muestras de tumor de mama mostraran la amplificación del gen HER2 (solo FISH +) como se determinó en un laboratorio central. Los pacientes debían tener enfermedad con ganglios positivos o enfermedad con ganglios negativos 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 2 ó 3. Los pacientes con una historia de CHF, infarto de miocardio, arritmia cardíaca de grado 3 ó 4, angina que requieran medicación, enfermedad cardíaca valvular clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (diastólica > 100 mm Hg), cualquier T4 o N2 o N3 conocido o cáncer de mama M1 no fueron elegibles.

Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1: 1) para recibir doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC-T), doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel más trastuzumab (AC-TH) o docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH). Tanto en los brazos AC-T como AC-TH, se administraron doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas durante cuatro ciclos; docetaxel 100 mg/m² se administró cada 3 semanas durante cuatro ciclos. En el brazo de TCH, se administraron docetaxel 75 mg/m² y carboplatino (a un AUC objetivo de 6 mg/ml/min como una infusión de 30 a 60 minutos) cada 3 semanas durante seis ciclos. Trastuzumab se administró 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 radioterapia, si se administró, se inició después de completar la quimioterapia. Los pacientes con tumores ER + y / o PR + recibieron terapia hormonal. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue la principal medida de resultado.

Entre los 3222 pacientes asignados al azar, la mediana de edad fue de 49 (rango 22 a 74 años, 6% ≥ 65 años). Las características de la enfermedad incluyeron 54% de ER + y/o PR + y 71% de nódulos positivos. Antes de la aleatorización, todos los pacientes se sometieron a cirugía primaria para cáncer de mama.

FICHA TÉCNICA

Los resultados para SLE para el análisis integrado de los Estudios 1 y 2, Estudio 3, y el Estudio 4 y los resultados de SG para el análisis integrado de los Estudios 1 y 2, y el Estudio 3 se presentan en la Tabla 9. Para los Estudios 1 y 2, la duración de DFS después de una mediana de seguimiento de 2.0 años en el brazo AC → TH se presenta en la Figura 4, y la duración de la SG después de una mediana de seguimiento de 8.3 años en el brazo AC → TH se presenta en la Figura 5. La duración de la SLE para el Estudio 4 se presenta en la Figura 6. En los cuatro estudios, en el momento del análisis definitivo de la SLE, hubo un número insuficiente de pacientes dentro de cada uno de los siguientes subgrupos para determinar si el efecto del tratamiento era diferente de la población de pacientes en general: pacientes con bajo grado tumoral, pacientes dentro de subgrupos étnicos / raciales específicos (pacientes negros, hispanos, asiáticos / de las islas del Pacífico) y pacientes > 65 años de edad. Para los estudios 1 y 2, el HR de SG fue de 0,64 (IC del 95%: 0,55, 0,74). Se estimó que la tasa de supervivencia era del 86,9% en el brazo AC → TH y del 79,4% en el brazo AC → T luego de una mediana de seguimiento de 8,3 años. Los resultados finales del análisis de SG de los Estudios 1 y 2 indican que el beneficio de SG por edad, estado de receptores hormonales, número de ganglios linfáticos positivos, tamaño y grado del tumor y cirugía / radioterapia fue consistente con el efecto del tratamiento en la población general. En pacientes ≤ 50 años de edad (n = 2197), el HR de SG fue de 0,65 (IC 95%: 0,52, 0,81) y en pacientes > 50 años (n = 1866), el HR de SG fue de 0,63 (95 % CI: 0,51, 0,78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad positiva para receptor de hormona (ER-positivo y / o PR-positivo) (n = 2223), el HR de SG fue de 0.63 (IC 95%: 0.51, 0.78). En el subgrupo de pacientes con enfermedad negativa a receptores hormonales (ER-negativo y PR-negativo) (n = 1830), el HR de SG fue de 0,64 (IC del 95%: 0,52, 0,80). En el subgrupo de pacientes con tamaño tumoral ≤ 2 cm (n = 1604), el HR de SG fue 0,52 (IC 95%: 0,39, 0,71). En el subgrupo de pacientes con tamaño de tumor > 2 cm (n = 2448), el HR de SG fue de 0,67 (IC del 95%: 0,56, 0,80).

Tabla 9

Resultados de eficacia del tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 + 2, estudio 3 y estudio 4)

	Eventos SLE	Hazard ratio SLE (95% IC) p-valor	Muertes (eventos de SG)	Hazard ratio de SG p-valor
Estudios 1 + 2 ^a				
AC → TH (n = 1872) ^b (n = 2031) ^c	133 ^b	0.48 ^{b,d} (0.39, 0.59) p < 0.0001 ^e	289 ^c	0.64 ^{c,d} (0.55, 0.74) p < 0.0001 ^e
AC → T (n = 1880) ^b (n = 2032) ^c	261 ^b		418 ^c	
Estudio 3 ^f				
Quimio →	127	0.54	31	0.75
Trastuzumab (n = 1693)		(0.44, 0.67) p < 0.0001 ^g		p = NS ^h
Quimio → observación (n = 1693)	219		40	

FICHA TÉCNICA

Estudio 4 ⁱ				
TCH (n = 1075)	134	0.67 (0.54 a 0.84) p = 0.0006 ^{e,j}	=	56
AC → TH (n = 1074)	121	0.60 (0.48 a 0.76) p < 0.0001 ^{e,i}	<	49
AC → T (n = 1073)	180			80

IC = intervalo de confianza.

^a Regímenes de los estudios 1 y 2 regímenes: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de paclitaxel (AC → T) o paclitaxel más trastuzumab (AC → TH).

^b Población evaluable de eficacia, para el análisis de SLE primario, después de una mediana de seguimiento de 2,0 años en el brazo de AC → TH.

^c La población evaluable de eficacia, para el análisis final de SG, después de 707 muertes (mediana de seguimiento de 8,3 años en el brazo AC → TH).

^d Hazard ratio estimado por la regresión de Cox estratificada por ensayo clínico, programa previsto de paclitaxel, número de ganglios positivos y estado del receptor de la hormona.

^e prueba estratificada de log-rank.

^f En el análisis definitivo de SLE con una mediana del seguimiento de 12,6 meses en el brazo de tratamiento de trastuzumab de un año.

^g prueba de log-rank

^h NS = no significativo.

ⁱ Los regímenes del estudio 4: doxorubicina y ciclofosfamida seguidos de docetaxel (AC → T) o docetaxel más trastuzumab (AC → TH); docetaxel y carboplatino más trastuzumab (TCH).

^j nivel alfa de dos caras de 0.025 para cada comparación.

Figura 4

Duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 y 2)

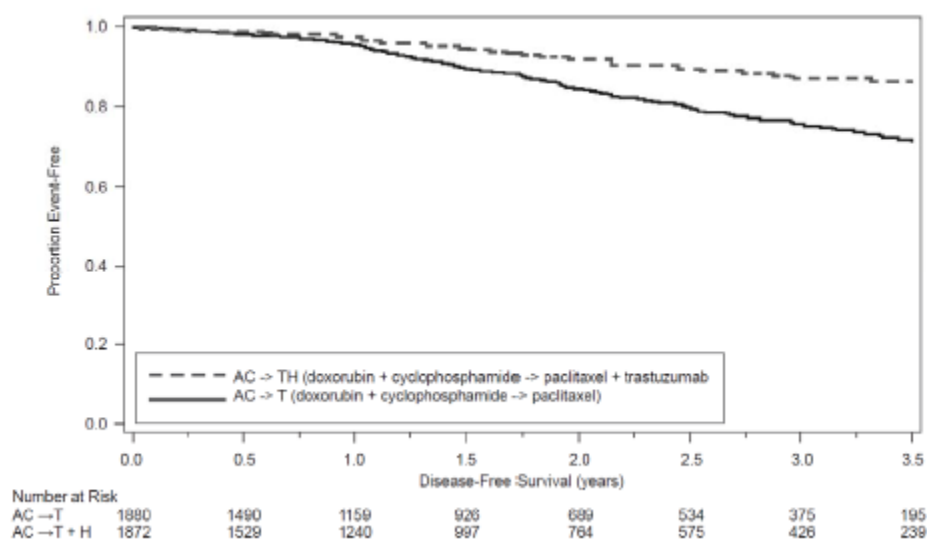


Figura 5

Duración de la supervivencia global en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (estudios 1 y 2)

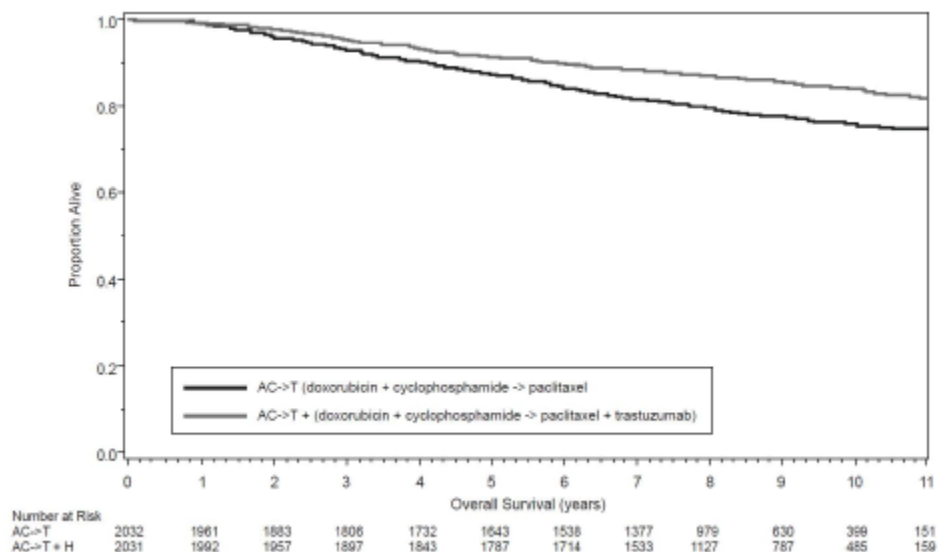
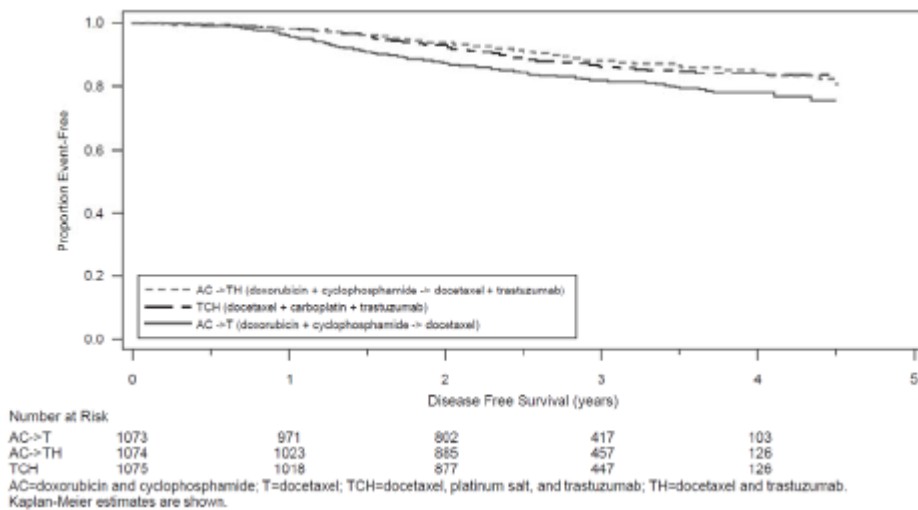


Figura 6

Duración de la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer de mama (Estudio 4)



Se realizaron análisis exploratorios de SLE como una función de la sobreexpresión de HER2 o la amplificación de genes para pacientes en los Estudios 2 y 3, donde se disponía de datos de pruebas de laboratorio central. Los resultados se muestran en la Tabla 10. El número de eventos en el Estudio 2 fue pequeño, con la excepción del subgrupo IHC 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 eventos en el Estudio 3 fue adecuado para demostrar efectos significativos en SLE en el IHC 3 + / FISH desconocido y en los subgrupos desconocidos de FISH + / IHC.

Tabla 10

Resultados del tratamiento en los estudios 2 y 3 como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2

HER2 resultado de la valoración ^a	Estudio 2		Estudio 3 ^c	
	Número de pacientes	Hazard ratio de SLE (95% IC)	Número de pacientes	Hazard ratio SLE (95% IC)
IHC 3+				
FISH (+)	1170	0.42 (0.27, 0.64)	91	0.56 (0.13, 2.50)
FISH (-)	51	0.71 (0.04, 11.79)	8	—
FISH desconocido	51	0.69 (0.09, 5.14)	2258	0.53 (0.41, 0.69)
IHC < 3+ / FISH (+)	174	1.01 (0.18, 5.65)	299 ^b	0.53 (0.20, 1.42)
IHC desconocido / FISH (+)	—	—	724	0.59 (0.38, 0.93)

^aIHC por HercepTest, FISH por PathVysion (índice HER2 / CEP17 \geq 2.0) realizado en un laboratorio central.

^bTodos los casos en esta categoría en el Estudio 3 fueron IHC 2+.

^cDuración mediana del seguimiento de 12,6 meses en el grupo de tratamiento con trastuzumab de un año.

Cáncer de mama metastásico

La seguridad y eficacia de trastuzumab en el tratamiento de mujeres con cáncer de mama metastásico se estudiaron en un ensayo clínico aleatorizado, controlado en combinación con quimioterapia (estudio 5, n = 469 pacientes) y un ensayo clínico abierto de agente único (estudio 6, n = 222 pacientes). Ambos ensayos estudiaron pacientes con cáncer de mama metastásicos cuyos tumores sobreexpresan la proteína HER2. Los pacientes eran elegibles si tenían 2 o 3 niveles de sobreexpresión (basados en una escala de 0 a 3) mediante la evaluación inmunohistoquímica del tejido tumoral realizada por una prueba de laboratorio central.

Cáncer de mama metastásico sin tratamiento previo (Estudio 5):

El Estudio 5 fue un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y de etiqueta abierta 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 IHC (Ensayo de ensayo clínico, CTA) y se puntuaron como 0, 1+, 2+ o 3+, con 3+ indicando la positividad más fuerte. Solo los pacientes con tumores positivos 2+ o 3+ fueron elegibles (alrededor del 33% de los examinados). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir quimioterapia sola o en combinación con trastuzumab administrado por vía intravenosa como una dosis de carga de 4 mg/kg seguida de dosis semanales de trastuzumab de 2 mg/kg. Para aquellos que habían recibido terapia de antraciclina previa en el entorno adyuvante, la quimioterapia consistió en paclitaxel (175 mg/m² durante 3 horas cada 21 días durante al menos seis ciclos); para todos los otros pacientes, la quimioterapia constaba de antraciclina y ciclofosfamida (AC: doxorubicina 60 mg/m² o epirubicina 75 mg/m², más 600 mg/m² de ciclofosfamida cada 21 días durante seis ciclos). Sesenta y cinco por ciento de los pacientes aleatorizados para recibir quimioterapia sola en este estudio recibieron trastuzumab en el momento de la progresión de la enfermedad como parte de un estudio de extensión por separado.

FICHA TÉCNICA

En base a la determinación por un comité de evaluación de la respuesta independiente los pacientes asignados al azar a trastuzumab y quimioterapia experimentaron un tiempo mediano más largo significativamente a la progresión de la enfermedad, una mayor tasa de respuesta global (ORR), y una duración mediana mayor de la respuesta, en comparación con los pacientes asignados al azar a quimioterapia sola. Los pacientes aleatorizados a trastuzumab y quimioterapia también tuvieron una mediana de supervivencia más larga (ver Tabla 11). 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.

Tabla 11

Estudio 5: Resultados de eficacia en el tratamiento de primera línea para el cáncer de mama metastásico.

	Resultados combinados		Subgrupo Paclitaxel		Subgrupo AC	
	trastuzumab + toda quimioterapia (n = 235)	Todas las quimioterapias (n = 234)	Trastuzumab + Paclitaxel (n = 92)	Paclitaxel (n = 96)	trastuzumab + AC ^a (n = 143)	AC (n = 138)
<u>Variable principal</u>						
Mediana TTP(mos) b,c	7.2	4.5	6.7	2.5	7.6	5.7
95% IC	7, 8	4, 5	5, 10	2, 4	7, 9	5, 7
p-valor ^d	< 0.0001		< 0.0001		0.002	
<u>Variabes secundarios</u>						
Tasa de respuesta global b	45	29	38	15	50	38
95% IC	39, 51	23, 35	28, 48	8, 22	42, 58	30, 46
p-valor ^e	< 0.001		< 0.001		0.10	
Duración de Resp. Mediana (mos) b,c	8.3	5.8	8.3	4.3	8.4	6.4
25%, 75% cuartill	6, 15	4, 8	5, 11	4, 7	6, 15	4, 8
Mediana Supervivencia < (mos) ^c	25.1	20.3	22.1	18.4	26.8	21.4
95% IC	22, 30	17, 24	17, 29	13, 24	23, 33	18, 27
p-valor ^d	0.05		0.17		0.16	

^aAC = antraciclina (doxorrubicina o epirubicina) y ciclofosfamida.

^bEvaluado por un Comité de Evaluación de Respuesta independiente.

^cEstimación de Kaplan-Meier.

^dprueba de log-rank

^eχ²-prueba.

Los datos del Estudio 5 sugieren que los efectos del tratamiento beneficioso se limitaron en gran medida a los pacientes con el mayor nivel de sobreexpresión de la proteína HER2 (3+) (ver Tabla 12).

Tabla 12
Efectos del tratamiento en el Estudio 5 como una función de la sobreexpresión o amplificación de HER2

Resultado de la valoración HER2	Número de pacientes (N)	Riesgo relativo de tiempo hacia la progresión de la enfermedad ^b (95% IC)	Riesgo relativo de mortalidad ^b (95% IC)
CTA 2+ ó 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 (-) ^a	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)

^aLos resultados de las pruebas FISH estuvieron disponibles para 451 de los 469 pacientes incluidos en el estudio.

^bEl riesgo relativo representa el riesgo de progresión o muerte en el grupo de trastuzumab más quimioterapia versus el grupo de quimioterapia.

Cáncer de mama metastásico previamente tratado (Estudio 6):

Trastuzumab se estudió como agente único en un ensayo clínico multicéntrico, de etiqueta abierta y de brazo único (Estudio 6) en pacientes con cáncer de mama metastásico que sobre-expresaba HER2 que habían recaído después de uno o dos regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad metastásica. De los 222 pacientes incluidos, el 66% había recibido quimioterapia adyuvante previa, el 68% había recibido dos regímenes de quimioterapia previa para la enfermedad metastásica y el 25% había recibido tratamiento mieloablativo previo con el rescate hematopoyético. Los pacientes fueron tratados con una dosis de carga de 4 mg/kg IV seguido de dosis semanales de trastuzumab a 2 mg/kg IV. La ORR (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 evaluados como CTA 3+ fue del 18%, mientras que en aquellos que probaron como CTA 2+, fue del 6%.

Cáncer gástrico metastásico

La seguridad y eficacia de trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracilo) fueron estudiados en pacientes no tratados previamente para adenocarcinoma gástrico metastásico o de unión gastroesofágica (Estudio 7). En este

ensayo abierto, multicéntrico, 594 pacientes fueron aleatorizados 1:1 a trastuzumab en combinación con cisplatino y una fluoropirimidina (FC + T) o quimioterapia sola (FC). La aleatorización se estratificó por la extensión de la enfermedad (metastásico vs. localmente avanzado), el sitio primario (gástrica vs. unión gastroesofágica), la mensurabilidad del tumor (sí vs. no), el estado funcional del ECOG (0,1 vs. 2) y la fluoropirimidina (capecitabina frente a 5-fluorouracilo). Todos los pacientes tenían amplificación del gen HER2 (FISH +) o sobreexpresión de HER2 (IHC 3+). También se requirió que los pacientes tuvieran una función cardíaca adecuada (por ejemplo, FEVI >50%).

En el brazo que contiene trastuzumab, se administró trastuzumab como una infusión IV a una dosis inicial de 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad. En ambos brazos del estudio se administró cisplatino a una dosis de 80 mg/m² día 1 cada 3 semanas durante 6 ciclos como una infusión intravenosa de 2 horas. En ambos brazos del estudio, se administró capecitabina a dosis de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día (dosis diaria total de 2000 mg/m²) durante 14 días de cada ciclo de 21 días durante 6 ciclos. Alternativamente, se administró 5-fluorouracilo por infusión intravenosa continua (ICC) a una dosis de 800 mg/m²/día desde el día 1 hasta el día 5 cada tres semanas durante 6 ciclos.

La mediana de edad de la población de estudio fue de 60 años (rango: 21-83); 76% eran hombres; 53% eran asiáticos, 38% caucásicos, 5% hispanos, 5% otros grupos raciales/étnicos; 91% tenían ECOG PS de 0 o 1; El 82% tenía cáncer gástrico primario y el 18% tenía adenocarcinoma gastroesofágico primario. De estos pacientes, el 23% había recibido gastrectomía previa, el 7% había recibido terapia previa neoadyuvante y/o adyuvante, y el 2% había recibido radioterapia previa.

La principal medida de resultado del Estudio 7 fue la supervivencia global (SG), analizada por la prueba de log rank no estratificado. El análisis final del SG basado en 351 muertes fue estadísticamente significativo (nivel de significación nominal de 0,0193). Se realizó una actualización del análisis de SG al año después del análisis final. Los resultados de eficacia de los análisis finales y actualizados se resumen en la Tabla 13 y la Figura 7.

Tabla 13
Estudio 7: Supervivencia global en la población con ITT

	Grupo FC N = 296		FC + grupo T N = 298
Supervivencia general definitiva (segundo interin)			
Nº muertes (%)	184 (62.2%)		167 (56.0%)
Mediana	11.0		13.5
95% IC (meses.)	(9.4, 12.5)		(11.7, 15.7)
Hazard ratio		0.73	
95% IC		(0.60, 0.91)	
p-valor*, dos lados		0.0038	
Actualización general de supervivencia			
Nº muertes (%)	227 (76.7%)		221 (74.2%)
Mediana	11.7		13.1
95% IC (meses.)	(10.3, 13.0)		(11.9, 15.1)

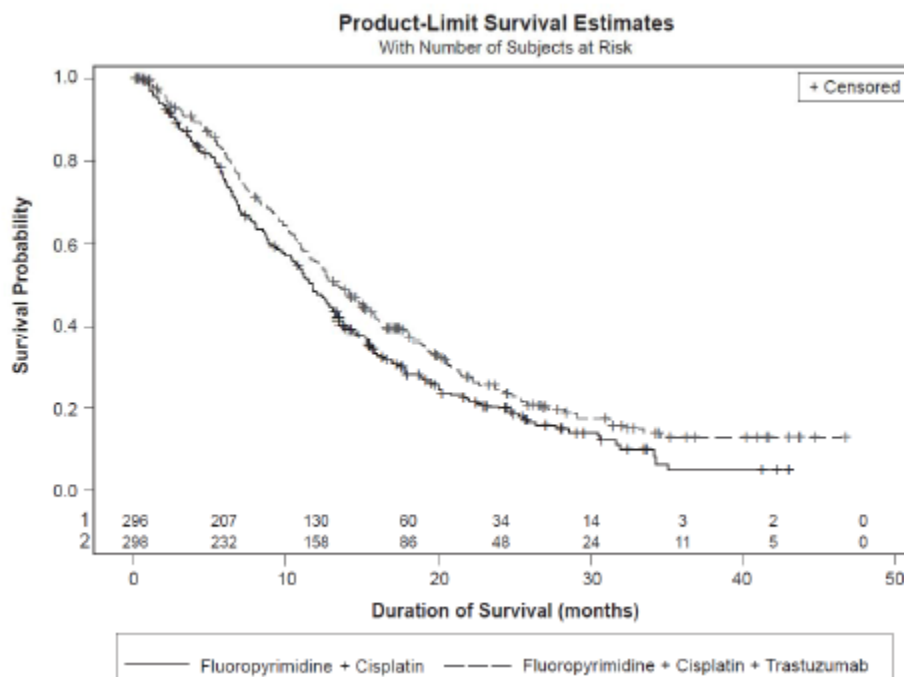
FICHA TÉCNICA

Hazard ratio		0.80	
95% IC		(0.67, 0.97)	

* Comparando con el nivel de significancia nominal de 0.0193

Figura 7

Actualización de la supervivencia general en pacientes con cáncer gástrico metastásico (Estudio 7)



En la Tabla 14 se resume un análisis exploratorio de la SG en pacientes basado en la amplificación del gen HER2 (FISH) y la prueba de sobreexpresión de proteínas (IHC).

Tabla 14

Análisis exploratorios por estado de HER2 utilizando los resultados de supervivencia general actualizados

	FC (N = 296) ^a	FC + T (N = 298) ^b
<u>FISH+ / IHC 0, 1+ subgrupo (N = 133)</u>		
N° muertes (%) / n (%)	57/71 (80%)	56/62 (90%)
Duración mediana del SG (meses)	8.8	8.3
95% IC (meses)	(6.4, 11.7)	(6.2, 10.7)
Hazard ratio (95% IC)		1.33 (0.92, 1.92)

FISH+ / IHC2+ subgrupo (N = 160)			
N° muertes (%) / n (%)	65/80 (81%)		64/80 (80%)
Duración mediana de SG (meses)	10.8		12.3
95% IC (meses)	(6.8, 12.8)		(9.5, 15.7)
Hazard ratio (95% IC)		0.78 (0.55, 1.10)	
FISH+ or FISH-/ IHC3+^C subgrupo (N = 294)			
N° muertes (%) / n (%)	104/143 (73%)		96/151 (64%)
Duración mediana de SG (meses)	13.2		18.0
95% IC (meses)	(11.5, 15.2)		(15.5, 21.2)
Hazard ratio (95% IC)		0.66 (0.50, 0.87)	

^aDos pacientes en el brazo FC que eran FISH + pero estado IHC desconocido se excluyeron de los análisis de subgrupos exploratorios.

^bCinco pacientes en el brazo que contenía trastuzumab que eran FISH +, pero el estado IHC desconocido se excluyeron de los análisis de subgrupos exploratorios.

^cIncluye 6 pacientes en el brazo de quimioterapia, 10 pacientes en el brazo de trastuzumab con FISH-, IHC3 + y 8 pacientes en el brazo de quimioterapia, 8 pacientes en el brazo de trastuzumab con estado desconocido FISH, IHC 3+.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

- L-histidina
- Clorhidrato de L-histidina monohidrato
- Polietilenglicol (macrogol) 3350
- D-sorbitol

5.2 Incompatibilidades

OGIVRI™ no debe mezclarse o diluirse con otros medicamentos.

No diluir con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

5.3 Tiempo de vida útil

No sobrepasar la fecha declarada en el empaque.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Guarde los viales de Ogivri en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta el momento de la reconstitución. Almacenar lejos de la luz.

Los viales no deben utilizarse más allá de la fecha de caducidad impresa en el vial; el medicamento reconstituido (solución) debe utilizarse inmediatamente y cualquier porción no utilizada debe ser desechada. No congelar el fármaco que ha sido reconstituido.

FICHA TÉCNICA

La solución de fármaco para perfusión, diluida en bolsas o en botellas de cloruro de sodio 0,9% para inyección, se puede almacenar entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) hasta 24 horas antes de su uso.

5.5 Preparación para la administración

Para evitar errores de medicación, es importante verificar las etiquetas del vial para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Ogivri (trastuzumab) y trastuzumab emtansina.

Vial de dosis múltiples de 420 mg

Reconstitución: reconstituir cada vial de 420 mg de Ogivri con 20 ml de agua bacteriostática para inyección, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservante para producir una solución de dosis múltiple que contiene 21 mg/ml de trastuzumab que administra 20 ml (420 mg de trastuzumab).

En pacientes con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, reconstituir con 20 ml de agua estéril para inyección sin conservante para obtener una solución de un solo uso.

Use la técnica aséptica apropiada cuando realice los siguientes pasos de reconstitución:

- Usando una jeringa estéril, inyecte lentamente los 20 ml de diluyente en el vial que contiene el polvo liofilizado de Ogivri. La corriente de diluyente debe dirigirse hacia el polvo liofilizado. El vial reconstituido produce una solución para el uso de dosis múltiples, que contiene 21 mg/ml de trastuzumab.
- Agite suavemente el vial para ayudar a la reconstitución. NO SACUDIR.
- Espuma leve del producto puede estar presente en la reconstitución. Permita que el vial permanezca inalterado por aproximadamente 5 minutos.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Inspeccione visualmente las partículas y la decoloración. La solución debe estar libre de partículas visibles, claras a ligeramente opalescentes e incoloras a amarillo pálido.
- Guarde Ogivri reconstituido en el refrigerador a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F); descartar sin usar Ogivri después de 28 días. Si Ogivri se reconstituye con solvente de agua para inyección sin conservante, úselo inmediatamente y deseche la porción no utilizada. No congelar.

Dilución:

- Determine la dosis (mg) de Ogivri [consulte dosificación y administración (3.2)]. Calcule el volumen de la solución de Ogivri reconstituida de 21 mg/ml necesario, extraiga esta cantidad del vial y agréguela a una bolsa de perfusión que contenga 250 ml de Inyección de cloruro de sodio al 0,9%. NO UTILICE LA SOLUCIÓN DEXTROSA (5%).
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- La solución de Ogivri para infusión diluida en bolsas de polivinilcloruro o polietileno que contiene 0,9% de cloruro de sodio inyectable, debe almacenarse a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) por no más de 24 horas antes del uso. No congelar.

5.6 Naturaleza y contenido del envase

Ogivri (trastuzumab 420mg) para perfusión intravenosa se suministra en un vial de dosis múltiples como una torta estéril liofilizado de color blanquecino a amarillo pálido, al vacío.

Cada envase de cartón contiene un vial de dosis múltiple de Ogivri y un vial (20 ml) de agua bacteriostática para inyección, que contiene alcohol bencílico al 1,1% como preservante.

5.7 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado debe realizarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por:

Biocon Limited

Plot No. 2- 5, Phase-IV Bommasandra – Jigani
Link Road, Bangalore Karnataka– 560099. INDIA.

Bajo licencia de:

Mylan Pharmaceuticals Private Limited,

Plot No. 1-A/2, MIDC Industrial Estate,
Taloja, Panvel, Dist. Raigad Maharashtra - 410208. India

Importado por:

PHARMARIS PERÚ S.A.C.

R.U.C.: 20522069877