

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PHESGO®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pertuzumab y Trastuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampola contiene:

Pertuzumab	1200 mg
Trastuzumab	600 mg
Vehículo cbp	15 mL

ó

Pertuzumab	600 mg
Trastuzumab	600 mg
Vehículo cbp	10 mL

Anticuerpos monoclonales humanizados IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Cáncer de mama temprano:

PHESGO está indicado en combinación con quimioterapia para:

- Tratamiento neo-adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (>2 cm de diámetro o con ganglios positivos) como parte de un esquema de tratamiento integral para el cáncer de mama temprano.
- Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia.

Cáncer de mama metastásico:

PHESGO está indicado en combinación con docetaxel para pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, metastásico o localmente recurrente, no resecable, que no han recibido tratamiento o quimioterapia previa anti-HER2 para su enfermedad metastásica.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Código ATC: L01FY01

Propiedades Farmacocinéticas

La Tabla 1 muestra la exposición a pertuzumab y a trastuzumab tras la administración subcutánea de PHESGO (1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab en la dosis de carga seguida de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas) en el estudio FEDERICA. Los resultados farmacocinéticos (PK, *por sus siglas en inglés*) para el criterio de valoración primario C_{valle} de pertuzumab en el Ciclo 7 (es decir, predosis del ciclo 8), mostraron no inferioridad de pertuzumab en PHESGO (media geométrica 88.7 mcg/mL) comparado con pertuzumab intravenoso (media geométrica 72.4 mcg/mL) con una relación de las medias geométricas de 1.22 (IC 90%: 1.14-1.31). El límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 90% para la relación de la media geométrica de pertuzumab en PHESGO y pertuzumab intravenosos fue de 1.14, es decir, mayor que el margen predefinido de 0.8.

Los resultados farmacocinéticos en la variable secundaria, C_{valle} de trastuzumab durante el ciclo 7 (es decir, predosis del ciclo 8), mostraron no inferioridad de trastuzumab en PHESGO (media geométrica 57.5 mcg/mL) comparado con trastuzumab intravenoso (media geométrica 43.2 mcg/mL) con una relación de las medias geométricas de 1.33 (IC 90%: 1.24–1.43).

Se construyó un modelo farmacocinético poblacional de pertuzumab con eliminación lineal del compartimento central utilizando datos agrupados de la farmacocinética de PHESGO y de pertuzumab intravenosos del estudio FEDERICA para describir las concentraciones farmacocinéticas de pertuzumab observadas después de la administración subcutánea de PHESGO y la administración intravenosa de pertuzumab.

Se construyó un modelo farmacocinético poblacional con eliminación paralela lineal y no lineal del compartimento central, utilizando los datos agrupados de la farmacocinética de trastuzumab del estudio de fase III BO22227 (Hannah) de trastuzumab subcutáneo frente a trastuzumab intravenoso, para describir las concentraciones de la farmacocinética observadas después de la administración de trastuzumab intravenoso o subcutáneo en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivos.

La Tabla 1 resume las exposiciones a pertuzumab y a trastuzumab previstas en la farmacocinética poblacional.

Tabla 1. Exposición a pertuzumab y trastuzumab (mediana con los percentiles 5-95) después de la administración subcutánea de PHESGO o pertuzumab o trastuzumab^a intravenosos

Parámetro		Pertuzumab en PHESGO	Pertuzumab intravenoso	Trastuzumab en PHESGO ^b	Trastuzumab intravenoso ^b
C_{valle} (mcg/mL)	Ciclo 5	85.1 (48.7 – 122.5)	74.9 (47.8 – 99.8)	27.7 (13.6 – 43.2)	31.4 (21.1 – 50.9)
	Ciclo 7	88.9 (51.8 – 142.5)	78.5 (41.3 – 114.9)	57.5 (27.2 – 92.7)	44.9 (29.7 – 76.2)
$C_{\text{máx}}$ (mcg/mL)	Ciclo 5	106.5 (62.9 – 152.6)	304.8 (191.1– 409.7)	44.6 (31.0 – 63.1)	172.9 (133.7 – 238.9)
	Ciclo 7	149.5 (88.5 – 218.5)	225.9 (158.5 – 301.8)	117.3 (72.2 – 166.6)	169.1 (130.6 – 238.9)
$AUC_{0-21 \text{ días}}$ (mcg/mL•día)	Ciclo 5	2306.9 (1388.4 – 3376.2)	2519.7 (1898.4 – 3138.9)	1023.8 (634.3 – 1442.6)	1341.0 (1033.1 – 2029.0)
	Ciclo 7	2569.3 (1487.4 – 3786.1)	2454.3 (1561.4 – 3346.1)	1838.7 (1024.3 – 2715.5)	1668.6 (1264.7 – 2576.9)

^a Primera dosis de PHESGO, pertuzumab y trastuzumab intravenoso administrado en el Ciclo 5;

^b Modelo PK poblacional del estudio BO22227 de Hannah utilizado para simulación del PK de trastuzumab.

Absorción

La mediana de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de pertuzumab en PHESGO y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 157 ug/mL y 3.82 días, respectivamente. Con base en el análisis de PK poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue de 0.712 y la tasa de absorción de primer orden (K_a) es de 0.348 (1/día).

La mediana de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de trastuzumab en PHESGO y el tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$) fue 114 ug/mL y 3.84 días, respectivamente. Con base en el análisis de PK poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue 0.771 y la tasa de absorción de primer orden (K_a) es de 0.404 (1/día).

Distribución

Con base en el análisis PK poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) de pertuzumab en PHESGO en un paciente típico, fue de 2.77 L.

Con base en el análisis PK poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) de trastuzumab subcutáneo en un paciente típico, fue de 2.91 L.

Metabolismo

El metabolismo de PHESGO no se ha estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan a través de catabolismo principalmente.

Eliminación

Con base en el análisis farmacocinético poblacional (PK), la depuración de pertuzumab en PHESGO fue de 0.163 L/día y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue aproximadamente de 24.3 días.

Con base en el análisis farmacocinético poblacional (PK), la depuración lineal de trastuzumab subcutáneo fue de 0.111 L/día. Se estima que trastuzumab alcanza concentraciones que son $<1 \mu\text{g/mL}$ (aproximadamente el 3% de la población prevista $C_{\text{min,ss}}$, o cerca del 97% del lavado) en al menos un 95% de los pacientes 7 meses después de la última dosis.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Población pediátrica:

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de PHESGO en la población pediátrica.

Población geriátrica:

No se han realizado estudios para investigar la farmacocinética de PHESGO en la población geriátrica.

En los análisis de PK poblacional de pertuzumab en PHESGO y de pertuzumab intravenosos, se encontró que la edad no afecta significativamente la PK de pertuzumab.

En los análisis de PK poblacional de trastuzumab subcutáneo o intravenoso, se ha demostrado que la edad no tiene ningún efecto sobre la disponibilidad de trastuzumab.

Insuficiencia renal:

No se ha realizado ningún estudio formal de PK de PHESGO en pacientes con insuficiencia renal.

Con base en los análisis de PK poblacional de pertuzumab en PHESGO y pertuzumab intravenosos, se demostró que la insuficiencia renal no afecta la exposición a pertuzumab; sin embargo, solo se incluyeron datos limitados de pacientes con insuficiencia renal grave en los análisis de PK poblacional.

En un análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab subcutáneo e intravenoso, se demostró que la insuficiencia renal no afectaba la disponibilidad de trastuzumab.

Insuficiencia hepática:

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de PHESGO en pacientes con insuficiencia hepática.

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

Pertuzumab y trastuzumab son anticuerpos monoclonales de la inmunoglobulina (Ig)G1k, recombinantes humanizados que se dirigen al receptor 2 de factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también conocido como c-erbB-2), una glicoproteína transmembrana con actividad intrínseca de tirosina cinasa. Pertuzumab y trastuzumab se unen a epítomos distintos en el receptor HER2, en los subdominios II y IV, respectivamente, sin competir entre sí, y tienen mecanismos complementarios para interrumpir la señalización del HER2. Esto da como resultado una actividad antiproliferativa aumentada in vitro e in vivo cuando se administran pertuzumab y trastuzumab combinados.

Además, la porción Fc de la estructura IgG1 en ambos proporciona una potente activación de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC). Además, in vitro, la ADCC tanto de trastuzumab como de pertuzumab se ejerce preferentemente sobre células cancerosas que sobre expresan HER2 en comparación con células cancerosas que no sobre expresan HER2.

Eficacia y Seguridad Clínica

En esta sección se presenta la experiencia clínica de PHESGO y pertuzumab en combinación con trastuzumab intravenosos en pacientes con cáncer de mama temprano y metastásico HER2 positivo. La sobreexpresión de HER2 en todos los ensayos que se describen a continuación se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ por IHQ o una relación de amplificación de la hibridación in situ ≥ 2.0 .

Cáncer de mama temprano

Combinación de dosis fija de pertuzumab y trastuzumab, PHESGO

FEDERICA (WO40324)

FEDERICA es un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado llevado a cabo en 500 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo, operable o localmente avanzado (incluso inflamatorio) con un tumor >2 cm o con ganglios positivos en el entorno neoadyuvante y adyuvante. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con la administración concomitante de 4 ciclos de PHESGO o pertuzumab y trastuzumab intravenosos durante los ciclos 5-8. Los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia neoadyuvante para pacientes individuales:

- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m^2) y ciclofosfamida (600 mg/m^2) cada 2 semanas seguidos de paclitaxel (80 mg/m^2) semanalmente durante 12 semanas.

- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas seguidos de 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m² para el primer ciclo y luego 100 mg/m² en los ciclos posteriores según el criterio del investigador) cada 3 semanas.

Después de la cirugía, las pacientes continuaron la terapia con PHESGO o pertuzumab y trastuzumab intravenosos, como se trataba antes de la cirugía, durante 14 ciclos adicionales, para completar 18 ciclos de terapia dirigida al HER2. Las pacientes también recibieron radioterapia adyuvante y terapia endocrina según la práctica local. En el entorno adyuvante, se permitió la sustitución de trastuzumab intravenoso por trastuzumab subcutáneo a criterio del investigador. La terapia dirigida al HER2 se administró cada 3 semanas de acuerdo con la Tabla 2, como se indica a continuación:

Tabla 2. Dosificación y administración de PHESGO, pertuzumab intravenosos, trastuzumab intravenoso y trastuzumab subcutáneo

Medicamento	Administración	Dosis	
		Carga	Mantenimiento
PHESGO	Inyección subcutánea	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Infusión intravenosa	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Infusión intravenosa	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Inyección subcutánea	600 mg	

FEDERICA fue diseñado para demostrar la no inferioridad de la C_{valle} sérica en el ciclo 7 (es decir, pre-dosis del ciclo 8), de pertuzumab en PHESGO en comparación con pertuzumab intravenoso (objetivo primario). Los objetivos secundarios clave en el momento del análisis principal incluyeron la no inferioridad de la C_{valle} sérica en el ciclo 7 de trastuzumab en PHESGO en comparación con trastuzumab intravenoso, los resultados de eficacia [respuesta patológica completa total (tpCR)] y de seguridad. Otros criterios secundarios de valoración fueron la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos (SVSCi, SVSCi, incluido el segundo cáncer primario no mamario [CMSSP], SVSE, SVSE, incluido el CMSSP, ISMD y SVG). Los datos demográficos estuvieron bien equilibrados entre los dos brazos de tratamiento y la mediana de la edad de las pacientes tratadas en el estudio fue de 51 años. La mayoría de las pacientes tenía enfermedad con receptores hormonales positivos (61.2%), enfermedad con ganglios positivos (57.6%) y eran caucásicos (65.8%).

Se demostró la no inferioridad de la exposición a pertuzumab y trastuzumab en PHESGO (Ver Propiedades farmacocinéticas). El análisis del objetivo secundario de la eficacia, tpCR, definido como la ausencia de enfermedad invasiva en la mama y la axila (ypT0/is, ypN0), se muestra en la Tabla 3. Los análisis de los resultados clínicos secundarios a largo plazo también se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen de la eficacia (población IDT)

Parámetro	PHESGO (n=248)	Pertuzumab + trastuzumab intravenosos (n=252)
Respuesta Patológica completa total (tpCR:ypT0/is, ypN0)	148 (59.7%)	150 (59.5%)
IC 95% exacto para la tasa tpCR ¹	(53.28; 65.84)	(53.18; 65.64)
Diferencia en la tasa tpCR (brazo SC menos el brazo IV)	0.15	
IC 95% para la diferencia en la tasa de tpCR ²	-8.67 a 8.97	
Resultados clínicos a largo plazo³		
Supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI)		
n	234	239
Pacientes con el evento (%)	26 (11.1%)	23 (9.6%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.20 (0.68, 2.11)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	89.9 (85.9, 93.8)	90.7 (86.9, 94.5)
iSVSC, incluido el segundo cáncer primario no mamario (CMSP)		
n	234	239
Pacientes con el evento (%)	28 (12.0%)	26 (10.9%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.15 (0.68, 1.97)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	88.5 (84.4, 92.7)	89.4 (85.4, 93.4)
Sobrevida sin eventos (EFS)		
n	248	252
Pacientes con el evento (%)	32 (12.9%)	29 (11.5%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.20 (0.72, 1.98)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	88.3 (84.2, 92.4)	89.8 (86.0, 93.6)
SVSE, incluida la CPNM		
n	248	252
Pacientes con el evento (%)	34 (13.7%)	32 (12.7%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.16 (0.71, 1.88)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	87.0 (82.8, 91.3)	88.5 (84.5, 92.5)
Intervalo sin recidiva de la enfermedad (DRFI)		
n	248	252
Pacientes con el evento (%)	19 (7.7%)	18 (7.1%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.17 (0.61, 2.24)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	93.2 (90.0, 96.4)	93.8 (90.7, 96.8)
Supervivencia global (SG)		
n	248	252
Pacientes con el evento (%)	14 (5.6%)	12 (4.8%)
Cociente de riesgos instantáneos ⁴ (IC 95%)	1.26 (0.58, 2.72)	
Tasa sin eventos a los 3 años ⁵ (IC 95%)	95.8 (93.3, 98.4)	96.7 (94.5, 99.0)

¹ Intervalo de confianza para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper.

² En este cálculo se ha utilizado la corrección de continuidad de Hauck-Anderson.

³ Análisis final, fecha de corte para la inclusión de datos clínicos: 2 de junio de 2023, mediana de seguimiento de 51 meses

⁴ Todos los análisis se estratificaron en función del estado del receptor hormonal central, el estadio clínico y el tipo de quimioterapia

⁵ Tasa sin eventos a los 3 años calculada a partir de las estimaciones de Kaplan-Meier

En general, los resultados fueron comparables en los dos grupos de tratamiento en lo que respecta a todos los parámetros de eficacia.

Pertuzumab y Trastuzumab intravenosos

Tratamiento neoadyuvante

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE es un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado, de fase II realizado en 417 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, operable, localmente avanzado o inflamatorio (T2-4d) quienes habían sido programados para terapia neoadyuvante. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria para recibir uno de cuatro regímenes neoadyuvantes antes de la cirugía de la siguiente manera: trastuzumab más docetaxel, pertuzumab más trastuzumab y docetaxel, pertuzumab más trastuzumab o pertuzumab más docetaxel. La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y positividad a estrógenos (ER) o progesterona (PgR).

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa, como se indica en la Tabla 2, durante 4 ciclos. Después de la cirugía todos los pacientes recibieron tres ciclos de 5-Fluorouracilo (600 mg/m²), epirrubina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrada por vía intravenosa cada tres semanas y trastuzumab administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Las pacientes en el brazo de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel recibieron docetaxel cada tres semanas por cuatro ciclos antes de FEC, después de la cirugía de tal forma que, todas las pacientes recibieron dosis acumuladas equivalentes de los agentes quimioterapéuticos y trastuzumab.

El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en la mama (ypT0/is). Los objetivos secundarios de eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (solamente T2-3), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y supervivencia libre de progresión (SLP). Tasas de pCR exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 y ypT0N0).

Las características demográficas estuvieron balanceadas (la mediana de edad fue 49-50 años, la mayoría fueron caucásicos (71%)) y todas fueron mujeres. En general, el 7% de las pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, 32% tenían cáncer de mama localmente avanzado y 61% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente, la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptor hormonal positivo (definida como ER positivo y/o PgR positivo).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 4. Se observó una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la tasa de pCR (ypT0/is) en pacientes que recibían pertuzumab más trastuzumab y docetaxel comparados con pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel (45.8% contra 29.0%, valor p = 0.0141). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de pCR.

Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) así como la magnitud de la mejoría con pertuzumab fueron más bajas en el sub-grupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (5.9% a 26.0% y 27.3% a 63.2%, respectivamente).

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un estudio clínico multicéntrico, aleatorizado fase II que incluyó 225 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, operable, o inflamatorio (T2-4d).

Los pacientes fueron aleatorizados para recibir uno de los tres regímenes neo-adyuvantes antes de la cirugía de la siguiente manera: 3 ciclos de FEC seguidos por 3 ciclos de docetaxel todos en combinación con pertuzumab y trastuzumab, 3 ciclos de FEC solo seguidos por 3 ciclos de docetaxel y trastuzumab en combinación con pertuzumab, o 6 ciclos de TCH en combinación con pertuzumab. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad a estrógenos (ER) o progesterona (PgR).

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa como se describe en la Tabla 2. 5-Fluorouracilo (500 mg/m²), epirubicina (100 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas por 3 ciclos. Docetaxel fue administrado como infusión IV a una dosis inicial de 75 mg/m² cada tres semanas con la opción de escalar a 100 mg/m² si la dosis inicial era bien tolerada, esto a criterio del investigador. Sin embargo, en el brazo de pertuzumab en combinación con TCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa a 75 mg/m² y no se permitió el escalamiento, y el carboplatino (AUC 6) se administró por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía todos los pacientes recibieron trastuzumab para completar un año de terapia, la cual se administró por vía intravenosa cada 3 semanas.

El objetivo primario de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el periodo de tratamiento neo-adyuvante del estudio. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la tasa de pCR en la mama (ypT0/is), SLE, SLP y supervivencia global (SG).

Las características demográficas estaban equilibradas (la mediana de edad fue 49-50 años, la mayoría eran caucásicos (77%) y todas eran mujeres. En general, 6% de los pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, 25% tenían cáncer de mama localmente avanzado y 69% tenían cáncer de mama operable, con aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían enfermedad ER-positivo y/o PgR-positivo.

Se observaron altas tasas de pCR en los 3 brazos de tratamiento (Ver Tabla 4). Se observó un patrón consistente de resultados independientemente de la definición de pCR. Las tasas de pCR fueron más bajas en el sub-grupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (46.2% a 50.0% y 65.0% a 83.8% respectivamente).

Tabla 4. NEOSPHERE (WO20697) y TRYPHAENA (BO22280): Resumen de eficacia (población ITT [Intención de Tratamiento])

Parámetro	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	T+D N=107	Ptz+T+D N=107	Ptz+T N=107	Ptz+D N=96	Ptz+T+FEC/ Ptz+T+D N=73	FEC/ Ptz+T+D N=75	Ptz+TCH N=77
ypT0/is n (%) [IC 95%] ¹	31 (29.0%) [20.6; 38.5]	49 (45.8%) [36.1; 55.7]	18 (16.8%) [10.3; 25.3]	23 (24.0%) [15.8; 33.7]	45 (61.6%) [49.5; 72.8]	43 (57.3%) [45.4; 68.7]	51 (66.2%) [54.6; 76.6]
Diferencia en tasas de pCR ² [IC 95%] ³		+16.8 % [3.5; 30.1]	-12.2 % [-23.8; -0.5]	-21.8 % [-35.1; -8.5]	NA	NA	NA
valor p (con correc. de Simes para prueba de CMH) ⁴		0.0141 (vs. T+D)	0.0198 (vs. T+D)	0.0030 (vs Ptz+T+D)	NA	NA	NA

ypT0/is N0 n (%) [IC 95%]	23 (21.5%) [14.1; 30.5]	42 (39.3%) [30.3; 49.2]	12 (11.2%) [5.9; 18.8]	17 (17.7%) [10.7; 26.8]	41 (56.2%) [44.1; 67.8]	41 (54.7%) [42.7; 66.2]	49 (63.6%) [51.9; 74.3]
ypT0 N0 n (%) [IC 95%]	13 (12.1%) [6.6; 19.9]	35 (32.7%) [24.0; 42.5]	6 (5.6%) [2.1; 11.8]	13 (13.2%) [7.4; 22.0]	37 (50.7%) [38.7; 62.6]	34 (45.3%) [33.8; 57.3]	40 (51.9%) [40.3; 63.5]
Respuesta Clínica 5	79 (79.8%)	89 (88.1%)	69 (67.6%)	65 (71.4%)	67 (91.8%)	71 (94.7%)	69 (89.6%)

Clave de las abreviaturas (Tabla 4): T: Trastuzumab; D: Docetaxel; Ptz: Pertuzumab; FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab.

1. IC 95% para una muestra binomial utilizando el método Pearson-Clopper
2. Tratamiento Ptz+T+D y Ptz + T son comparados con T+D, mientras que Ptz+D se compara con Ptz+T+D
3. IC 95% aproximado para la diferencia de las dos tasas utilizando el método Hauck-Anderson.
4. Valor-p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con ajuste por multiplicidad de Simes
5. La respuesta clínica representa a los pacientes con una mejor respuesta general de CR o PR durante el periodo neoadyuvante (en la lesión primaria de mama).

BERENICE (WO29217)

BERENICE es un estudio de fase II, multicéntrico, multinacional, abierto, no aleatorizado, realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o temprano.

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. Los pacientes considerados adecuados para el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclina/taxano fueron asignados para recibir uno de los dos regímenes siguientes antes de la cirugía, como sigue:

Cohorte A - 4 ciclos cada dos semanas de doxorrubicina y ciclofosfamida (dosis densa de AC) seguida de 4 ciclos de pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel

Cohorte B - 4 ciclos de FEC seguida de 4 ciclos de pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa como se indica en la Tabla 2. Doxorrubicina 60 mg/m² IV y ciclofosfamida 600 mg/m² IV se administraron cada 2 semanas (ddAC) durante cuatro ciclos (Ciclos 1-4) con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos) a criterio del investigador, seguido de paclitaxel 80 mg/m² IV semanalmente durante 12 semanas (ciclos 5-8), con pertuzumab y trastuzumab cada 3 semanas durante los ciclos 5-8 (desde el inicio del paclitaxel, cuatro ciclos de pertuzumab y trastuzumab en total durante el periodo neoadyuvante). Se administraron 5-fluorouracilo (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) por vía intravenosa cada tres semanas durante 4 ciclos. Docetaxel se administró a una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión IV cada tres semanas con la opción de escalar a 100 mg/m² a discreción del investigador si la dosis inicial fue bien tolerada. Después de la cirugía todos los pacientes recibieron pertuzumab y trastuzumab los cuales se administraron por vía intravenosa cada 3 semanas, hasta completar un año de tratamiento.

El objetivo primario de este estudio fue la seguridad cardiaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (Ver Reacciones secundarias y adversas). Los objetivos secundarios clave en el momento del análisis primario fueron la seguridad neoadyuvante y la tasa de pCR en la mama y los ganglios (es decir, ypT0/is ypN0). Otros criterios secundarios de valoración del estudio fueron la seguridad a largo plazo y los resultados clínicos (supervivencia libre de enfermedad invasiva [SLEi], Supervivencia libre de eventos [SLEv] y la SG aún no están disponibles).

Las características demográficas de los pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos. La mediana de edad de los pacientes fue de 49 años, la mayoría de los pacientes eran de raza caucásica (83%) y todos excepto un paciente eran mujeres. Aproximadamente dos tercios de los pacientes (64.3% [n = 128] en la cohorte A y 61.7% [n = 124] en la cohorte B) tuvieron una enfermedad con receptor hormonal positivo.

Se observaron altas tasas de pCR en ambos grupos de tratamiento, con pCR (ypT0/is ypN0) de 61.8% en la Cohorte A y 60.7% en la Cohorte B. Se observó un patrón consistente de resultados independientemente de la definición de la pCR. Las tasas de pCR fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos en ambas cohortes (51.6% a 81.5% y 57.3% a 68.0% respectivamente).

Tratamiento adyuvante

APHINITY (BO25126)

APHINITY es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase III realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo que han tenido extirpación de su tumor primario antes de la aleatorización. Posteriormente los pacientes fueron aleatorizados para recibir pertuzumab o placebo, en combinación con trastuzumab adyuvante y quimioterapia. Los investigadores seleccionaron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basada en antraciclina o sin antraciclina para pacientes individuales:

- 3 ó 4 ciclos de FEC o 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguidos de 3 ó 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC o EC, seguidos de 3 ó 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa, como se indica en la Tabla 2, cada 3 semanas iniciando el día 1 del primer ciclo que contiene taxano, durante un total de 52 semanas (máximo 18 ciclos) o hasta la recurrencia, retiro del consentimiento o la toxicidad no tratable. Se administraron las dosis estándar de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino. Después de la finalización de la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal de acuerdo con el estándar clínico local.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de cáncer de mama invasivo local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o la muerte por cualquier causa.

Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 51 años, y más del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaron tumores con ganglios positivos (63%) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64%), y eran de origen caucásico (71%).

Después de una mediana de seguimiento de 45.4 meses, el estudio APHINITY demostró una reducción del riesgo de recurrencia o muerte del 19% (Hazard Ratio = [HR] = 0.81) en los pacientes aleatorizados para recibir pertuzumab en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo.

Los resultados de eficacia del estudio APHINITY se resumen en la Tabla 5 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 5. Eficacia general (población ITT)

	Pertuzumab + Trastuzumab + quimioterapia N=2400	Placebo + Trastuzumab + quimioterapia N=2404
Objetivo primario		
<u>Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7.1%)	210 (8.7%)
HR [IC 95%]	0.81 [0.66, 1.00]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.0446	
Tasa libre de evento a 3 años ³ [IC 95%]	94.1 [93.1, 95.0]	93.2 [92.2, 94.3]
Objetivos secundarios¹		
<u>SLEi incluido un segundo cáncer primario que no es de mama</u>		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7.9%)	230 (9.6%)
HR [IC 95%]	0.82 [0.68, 0.99]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.0430	
Tasa libre de evento a 3 años ³ [IC 95%]	93.5 [92.5, 94.5]	92.5 [91.4, 93.6]
<u>Supervivencia libre de enfermedad (SLE)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8.0%)	236 (9.8%)
HR [IC 95%]	0.81 [0.67, 0.98]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.0327	
Tasa libre de evento a 3 años ³ [IC 95%]	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]
<u>Supervivencia global (SG)⁴</u>		
Número (%) de pacientes con evento	80 (3.3%)	89 (3.7%)
HR [IC 95%]	0.89 [0.66, 1.21]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.4673	
Tasa libre de evento a 3 años ³ [IC 95%]	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]
<u>Intervalo libre de recurrencia (ILR)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	138 (5.8%)	173 (7.2%)
HR [IC 95%]	0.79 [0.63, 0.99]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.0430	
Tasa libre de evento a 3 años ³ [IC 95%]	95.2 [94.3, 96.1]	94.3 [93.3, 95.2]
<u>Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	119 (5.0%)	145 (6.0%)
HR [IC 95%]	0.82 [0.64, 1.04]	
Valor p (prueba Log-Rank, estratificada ²)	0.1007	
Tasa libre evento a 3 años ³ [IC 95%]	95.7 [94.9, 96.5]	95.1 [94.3, 96.0]

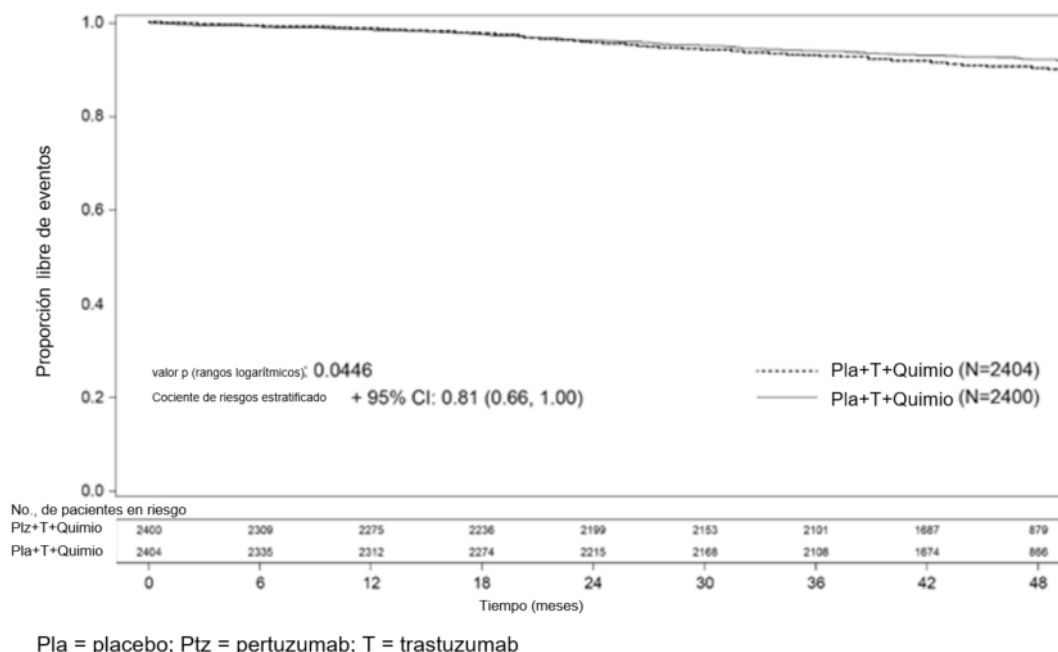
Abreviaturas (Tabla 5): ITT: Intención de tratamiento; HR: Radio de riesgo (HR: *por sus siglas en inglés*) Hazard Ratio; IC: Intervalos de confianza,

1. Las pruebas jerárquicas se aplicaron a todos los criterios de valoración secundarios con la excepción de ILR y ILRD.

2. Todos los análisis se estratificaron por estado ganglionar, versión del protocolo, estado central de receptores hormonales y régimen de quimioterapia adyuvante.

3. Tasa libre de evento a los 3 años derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier
4. Datos del primer análisis intermedio

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad invasiva

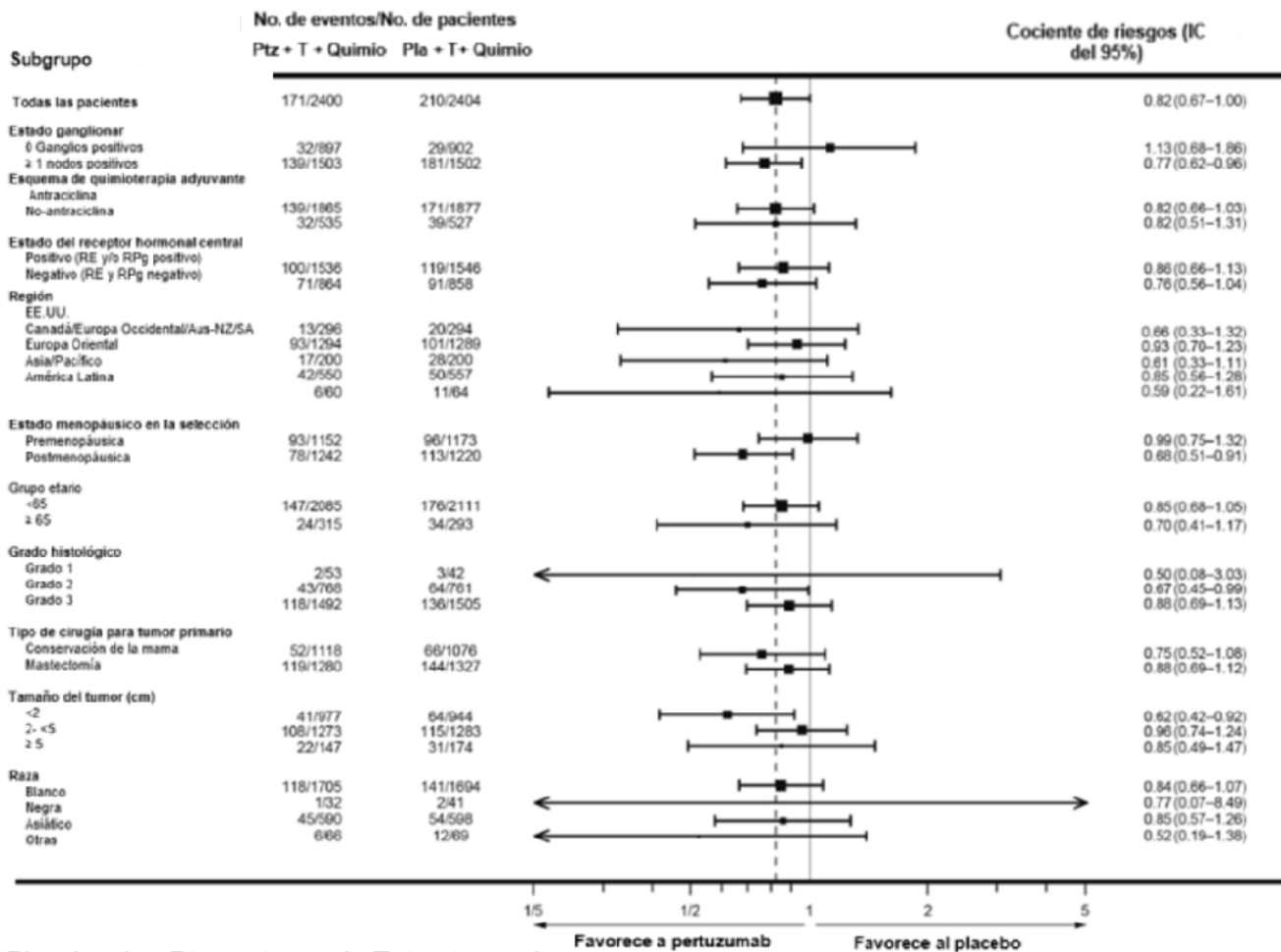


La estimación de la SLEi a los 4 años fue del 92.3% en el grupo tratado con pertuzumab frente al 90.6% en el grupo tratado con placebo. En el momento de la estimación, la mediana de seguimiento fue de 45.4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

Se observaron resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes pre-especificados. Los beneficios de pertuzumab fueron más evidentes para los pacientes en ciertos grupos de alto riesgo, en particular pacientes con ganglios positivos o enfermedad con receptor hormonal negativo (Ver Figura 2).

Figura 2. Diagrama de bosque de la supervivencia libre enfermedad invasiva por subgrupo



Pla=placebo; Ptz=pertuzumab; T=trastuzumab

Las tasas estimadas de SLEi en el subgrupo con ganglios positivos fueron del 92.0% frente al 90.2% a los 3 años y 89.9% frente al 86.7% a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios negativos, las tasas estimadas de SLEi fueron del 97.5% frente al 98.4% a los 3 años y 96.2% frente al 96.7% a los 4 años en los pacientes tratados con pertuzumab frente a los tratados con placebo, respectivamente.

En el subgrupo con receptor hormonal positivo, las tasas estimadas de SLEi fueron del 94.8% frente al 94.4% a los 3 años y 93.0% frente al 91.6% a los 4 años en pacientes tratados con pertuzumab frente a pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptores hormonales negativos, las estimaciones de las tasas de SLEi fueron del 92.8% frente al 91.2 % a los 3 años y 91.0% frente al 88.7% a los 4 años en pacientes tratados con pertuzumab frente a pacientes tratados con placebo, respectivamente.

Resultados reportados por los pacientes (PRO)

Las variables secundarias incluyeron la evaluación de la función de rol, función física y estado global de salud del paciente y de los síntomas del tratamiento utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23. En los análisis de los resultados reportados por el paciente, una diferencia de 10 puntos se consideró clínicamente significativa.

La función física de los pacientes, el estado general de salud y las puntuaciones de diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. El promedio de disminución desde el nivel basal en ese tiempo para la función física fue -10.7 (IC 95% -11.4, -10.0) en el grupo de pertuzumab y -10.6 (95% -11.4, -9.9) en el grupo con placebo; el estado de salud global fue de -11.2 (IC del 95%: -12.2, -10.2) en el grupo de pertuzumab y -10.2 (IC 95%: -11.1, -9.2) en el grupo de placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22.3 (IC 95%: 21.0, 23.6) en el grupo de pertuzumab frente a +9.2 (IC del 95%: 8.2, 10.2) en el grupo de placebo.

Posteriormente, en ambos grupos, la función física y las puntuaciones del estado de salud global regresaron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea regresaron al nivel basal después de la terapia con HER2 en el grupo de pertuzumab. La adición de pertuzumab a trastuzumab más quimioterapia no afectó a la función global de los pacientes durante el curso del estudio.

Cáncer de mama metastásico

CLEOPATRA (WO20698)

CLEOPATRA es un estudio clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado con 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo o localmente recurrente no resecable que no habían recibido previamente terapia anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo más trastuzumab y docetaxel (tratadas con placebo) o pertuzumab más trastuzumab y docetaxel (tratadas con pertuzumab). La asignación aleatoria se estratificó por el estatus del tratamiento previo (*de novo* o terapia previa adyuvante/neoadyuvante) y a la región geográfica (Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia). Se requirió que los pacientes con terapia previa adyuvante o neoadyuvante tuvieran un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses antes de ser incluidos en el estudio.

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa según se describe en la Tabla 2. Los pacientes fueron tratados con pertuzumab y trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento o toxicidad no tratable. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión IV cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse hasta 100 mg/m² a discreción del investigador, si la dosis inicial era bien tolerada.

Al momento del análisis inicial, la media de los ciclos recibidos del tratamiento del estudio fue de 16.2 en el grupo tratado con placebo y de 19.9 en el grupo tratado con pertuzumab.

El criterio de valoración principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por un servicio de evaluación independiente (IRF) y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) si la muerte se presentaba en las 18 semanas siguientes a la última evaluación del tumor. Las variables de eficacia secundaria fueron la supervivencia global (SG), SLP (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta, y tiempo hasta la progresión de los síntomas de acuerdo con el cuestionario FACT B para la Calidad de Vida (QoL).

La composición demográfica estuvo balanceada (la mediana de la edad fue de 54 años, la mayoría fueron caucásicas (59%) y todos fueron de sexo femenino con excepción de 2 pacientes). Aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptor hormonal positivo (definida como receptor de estrógeno [ER] positivo y/o receptor de progesterona [PgR] positivo) y aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de

tratamiento habían recibido previamente terapia adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47.3%] en el grupo tratado con placebo contra 184 pacientes [45.8%] en el grupo tratado con pertuzumab). Al momento del análisis inicial de supervivencia libre de progresión, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 pacientes (47.5%) en el grupo tratado con pertuzumab presentaron progresión de la enfermedad confirmada por el IRF o habían muerto dentro de las 18 semanas siguientes a la última evaluación del tumor.

Al momento del análisis inicial el estudio CLEOPATRA demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SLP evaluada por el IRF (Hazard Ratio [HR] = 0.62, IC 95% = 0.51, 0.75, $p < 0.0001$) en el grupo tratado con pertuzumab en comparación con el grupo tratado con placebo, y un aumento en la mediana de la SLP de 6.1 meses (mediana de la PFS de 12.4 meses en el grupo tratado con placebo contra 18.5 meses en el grupo tratado con pertuzumab) (Ver Figura 3). Los resultados de la SLP evaluada por el investigador fueron comparables a los encontrados para la SLP evaluada por el IRF (mediana de SLP de 12.4 meses para placebo contra 18.5 meses para pertuzumab) (Ver Tabla 6). Se encontraron resultados consistentes entre subgrupos de pacientes previamente especificados incluyendo los subgrupos basados en los factores de estratificación por región geográfica y terapia previa adyuvante/neoadyuvante o a cáncer de mama metastásico de nuevo diagnóstico (Ver Figura 4).

Los resultados de eficacia del estudio CLEOPATRA se resumen en la Tabla 6:

Tabla 6. Resumen de eficacia del estudio CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402	HR (IC 95%)	valor p
Objetivo primario				
Supervivencia libre de progresión (Evaluación del IRF)				
Núm. de pacientes con un evento	242 (59%)	191 (47.5%)	0.62	< 0.0001
Mediana en meses	12.4	18.5	[0.51;0.75]	
Objetivos secundarios				
Supervivencia global (análisis final de supervivencia global)				
Núm. de pacientes con un evento*	221 (54.4%)	168 (41.8%)	0.68	0.0002
Mediana en meses	40.8	56.5	[0.56;0.84]	
Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador)				
Núm. de pacientes con un evento	250 (61.6%)	201 (50.0%)	0.65	< 0.0001
Mediana de meses	12.4	18.5	[0.54;0.78]	
Tasa de Respuesta Objetiva (TRO)				
Núm. de pacientes con un evento	336	343		0.0011
Presentaron respuesta**	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)		
IC 95% para ORR				

Parámetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402	HR (IC 95%)	valor p
Respuesta completa (CR)	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	Diferencia en la ORR 10.8% [4.2,17.5]%	
Respuesta parcial (PR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
Enfermedad estable (SD)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
Progresión de la enfermedad (PD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
	28 (8.3 %)	13 (3.8 %)		
Duración de la Respuesta [^] n =	233	275		
Mediana en semanas	54.1	87.6		
IC 95% para la mediana	[46;64]	[71;106]		

* Análisis final de la supervivencia global, fecha de corte: 11 de febrero de 2014.

** Pacientes con mejor respuesta global de CR o PR confirmadas por RECIST.

[^] Evaluada en pacientes con mejor respuesta global de CR o PR

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las valoraciones del tumor por IRF.

IC: intervalo de confianza.

Figura 3. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por IRF

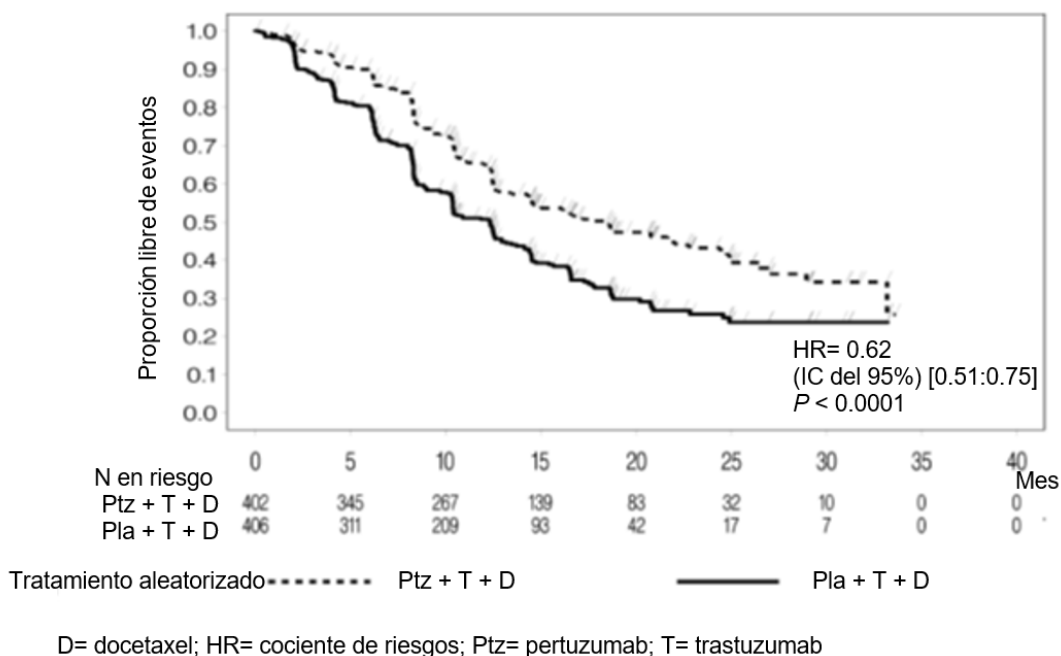
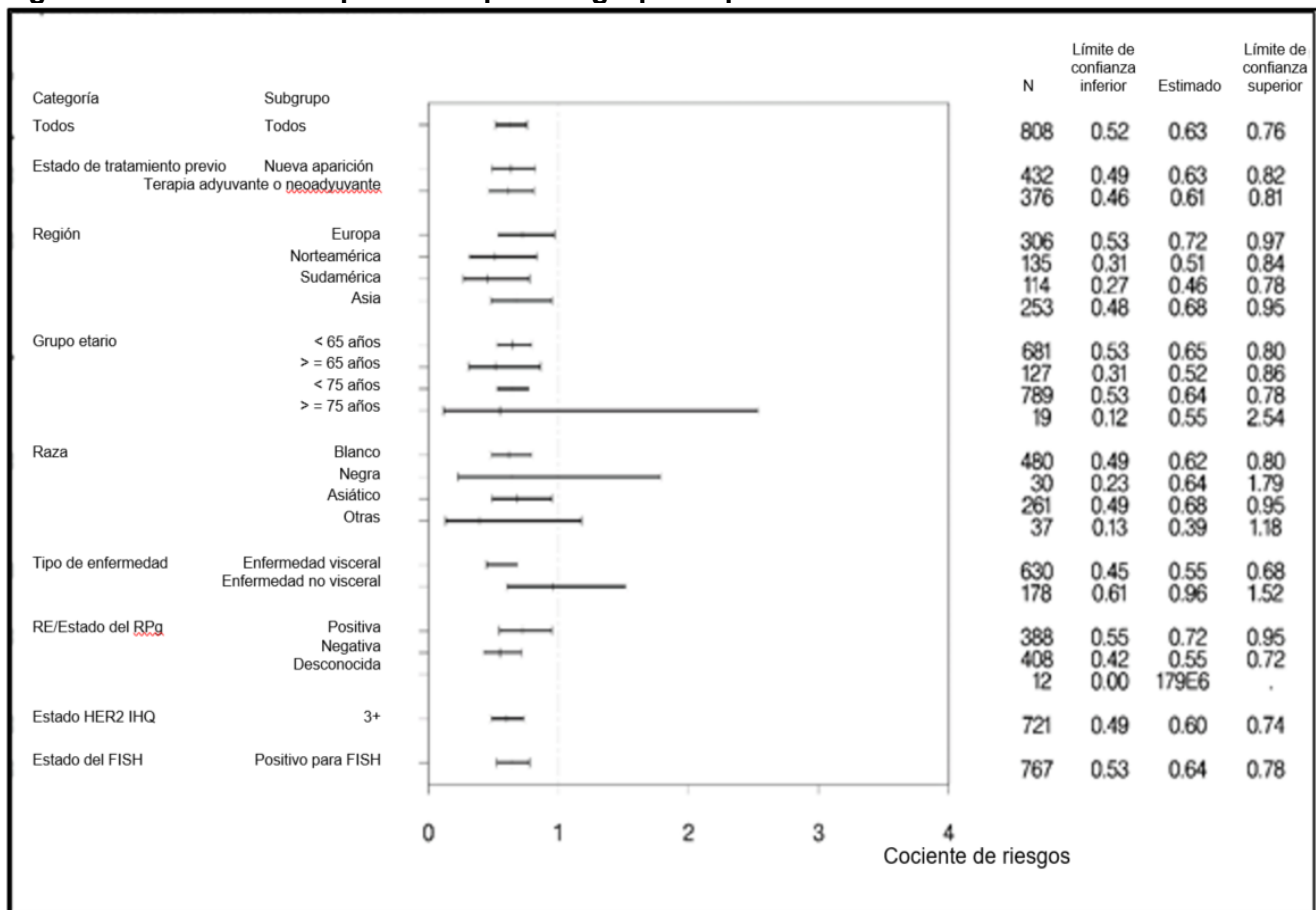


Figura 4. SLP evaluada por el IRF por subgrupo de pacientes



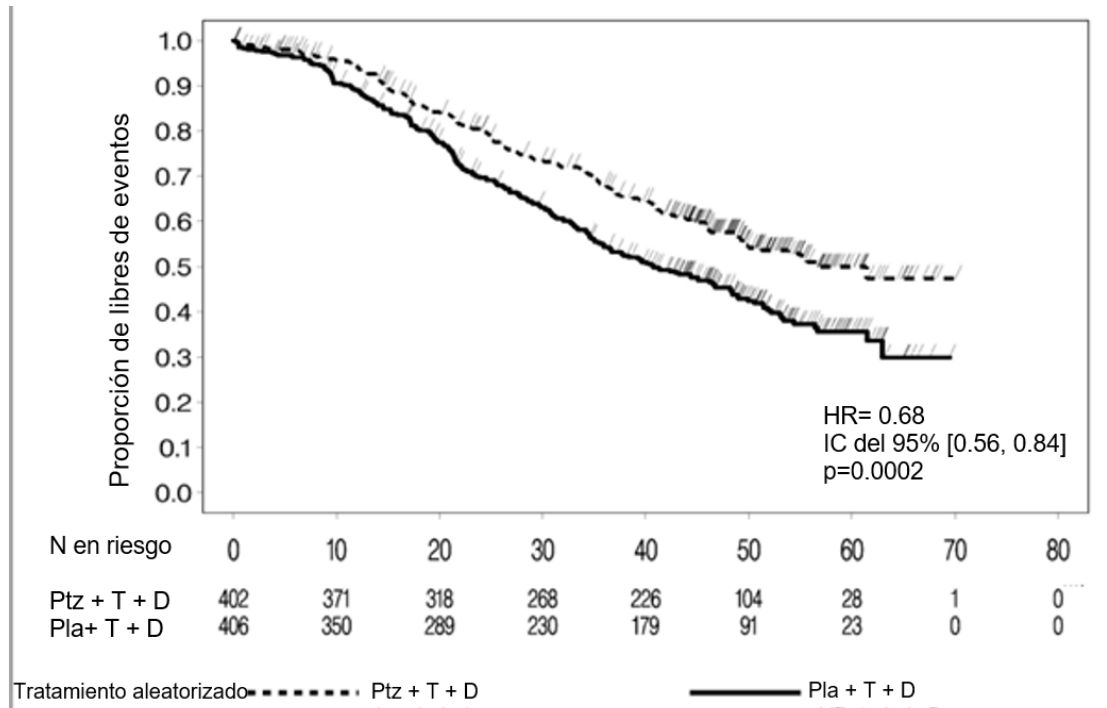
En el análisis primario de eficacia, un análisis intermedio de la SG mostró una fuerte tendencia que sugería un beneficio en la supervivencia en favor del grupo tratado con Perjeta:

Un análisis intermedio de SG llevado a cabo un año después del análisis primario de eficacia, demostró un beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con pertuzumab (HR 0.66, $p = 0.0008$ prueba Log-Rank). La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 37.6 meses en el grupo tratado con placebo, pero no se había alcanzado en el grupo tratado con pertuzumab.

El análisis final de SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con pertuzumab). Se conservó el beneficio de SG estadísticamente

significativo a favor del grupo tratado con pertuzumab (HR 0.68, $p = 0.0002$, prueba Log-Rank). La mediana del tiempo hasta la muerte fue de 40.8 meses en el grupo tratado con placebo y de 56.5 meses en el grupo tratado con pertuzumab (Ver Tabla 6, Figura 5).

Figura 5. Curva Kaplan-Meier para la supervivencia global



D= docetaxel; HR= cociente de riesgos; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab

No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud evaluada mediante el tiempo para la progresión de los síntomas de la subescala FACT-B TOI-PFB, definida como una disminución de 5 puntos en la calificación de la subescala (HR=0.97, IC 95%=0.81; 1.16). En un análisis exploratorio, los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel presentaron un menor riesgo de progresión de los síntomas en la subescala de FACT-B para cáncer de mama (definida como una disminución de 2 puntos en la calificación de la subescala) en comparación con los tratados solamente con trastuzumab y docetaxel (HR=0.78, CI 95%=0.65; 0.94).

PHranceSCa (MO40628)

En el estudio MO40628 se investigó la seguridad del cambio del pertuzumab y el trastuzumab intravenoso por PHESGO (y viceversa) con el objetivo principal de evaluar las preferencias de los pacientes por PHESGO. Se incluyeron un total de 160 pacientes en este estudio cruzado de dos grupos: 80 pacientes fueron aleatorizados al Grupo A (3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab intravenoso seguidos de 3 ciclos de PHESGO) y 80 pacientes fueron aleatorizados al Grupo B (3 ciclos de PHESGO seguidos de 3 ciclos de pertuzumab y trastuzumab intravenoso). Después de esto, los

pacientes podían elegir si mantenían el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso o con PHESGO hasta completar un total de 18 ciclos de tratamiento dirigido contra HER2.

En el análisis principal, 136 de los 160 pacientes (85 %) refirieron preferir la administración subcutánea de PHESGO a la intravenosa de pertuzumab y trastuzumab, y el motivo más frecuente fue que la administración requirió menos tiempo en el centro; 22 de los 160 pacientes (14 %) refirieron que preferían pertuzumab y trastuzumab intravenosos en lugar de PHESGO y el motivo más frecuente fue que se sentían más cómodos durante la administración. Dos de 160 pacientes (1%) no preferían una vía de administración respecto a la otra.

Entre los pacientes del grupo A, la incidencia de reacciones adversas fue similar cuando se pasó del pertuzumab y el trastuzumab intravenoso a PHESGO. En el grupo A, la incidencia de reacciones adversas durante los ciclos 1-3 (intravenoso) fue del 77.5 % en comparación con los ciclos 4-6 (subcutáneo), que fue del 72.5 %. En el grupo B, la incidencia de reacciones adversas durante los ciclos 1-3 (subcutáneo) fue del 77.5 % en comparación con los ciclos 4-6 (intravenoso), que fue del 63.8 %. El número total de eventos fue mayor durante los ciclos 1-3 que durante los ciclos 4-6, independientemente del tratamiento administrado.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de respuesta inmune en pacientes tratadas con PHESGO.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, 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 entre los anticuerpos emergentes del tratamiento contra PHESGO y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

En el estudio FEDERICA, la incidencia de anticuerpos emergentes del tratamiento anti-pertuzumab y anti-trastuzumab fue del 10.6% (26/245) y del 0.4% (1/245), respectivamente, en las pacientes tratadas con pertuzumab y trastuzumab intravenosos. Entre los pacientes con resultado positivo en la prueba de anticuerpos anti-pertuzumab, se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab en tres pacientes.

La incidencia de anticuerpos emergentes del tratamiento anti-pertuzumab, anti-trastuzumab y anti-vorhialuronidasa alfa fue 12.9% (31/241), 2.1% (5/241) y 6.3% (15/238), respectivamente, en pacientes tratadas con PHESGO. Entre estos pacientes, se detectaron anticuerpos neutralizantes anti-pertuzumab en dos pacientes, y anticuerpos neutralizantes anti-trastuzumab en un paciente. Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de PRUEBAS anti-pertuzumab, anti-trastuzumab o anti-vorhialuronidasa alfa tras el tratamiento con PHESGO.

6. CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, trastuzumab o a cualquiera de sus excipientes y en menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre comercial del producto administrado y el número de lote deberá registrarse con claridad en el expediente del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han informado disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que bloquean la actividad de HER2, incluidos pertuzumab y trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD, por sus siglas en inglés) sintomática fue mayor en pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con trastuzumab y quimioterapia. En el entorno adyuvante, la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados ocurrieron en pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina (Ver Reacciones secundarias y adversas). Las pacientes que han recibido antraciclinas o radioterapia previa en el área del tórax pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI según los estudios con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

PHESGO y/o pertuzumab y trastuzumab intravenosos no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento <55% (CMt) o <50% (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); trastornos que pudieran perjudicar la función ventricular izquierda como hipertensión no controlada, infarto al miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requiera tratamiento o una exposición acumulada previa a antraciclinas de >360 mg/m² de doxorrubicina o su equivalente. Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia no se ha estudiado en pacientes con disminuciones de la FEVI <50% durante terapia adyuvante previa con trastuzumab.

Evalúe la FEVI antes de iniciar PHESGO y a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (Ver Tabla 7). Si la FEVI disminuye como se indica en la Tabla 7 y no ha mejorado, o si ha presentado una mayor disminución, debe considerarse seriamente la suspensión definitiva de PHESGO, a menos que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 7. Recomendaciones de dosis para la disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI pre-tratamiento:	Monitorear la FEVI cada:	Suspender PHESGO por lo menos durante 3 semanas para una disminución de la FEVI	Reanudar PHESGO después de 3 semanas si la FEVI se ha recuperado a:
Cáncer de	≥ 50%	~12 semanas	Cualquiera	Cualquiera

mama metastásico ^a			<40%	40%-45% con una caída de ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor pre-tratamiento	>45%	40%-45% con una caída de <10 puntos porcentuales por debajo del valor pre-tratamiento
Cáncer de mama temprano	$\geq 55\%$ ^b	~12 semanas (una vez durante la terapia neoadyuvante)	<50% con una caída de ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor pretratamiento	Cualquiera		
				$\geq 50\%$	< 10% puntos porcentuales por debajo del valor pretratamiento	

^a Según datos de pertuzumab intravenoso (estudio CLEOPATRA)

^b Para los pacientes que reciben quimioterapia basada en antraciclinas, se requiere una FEVI $\geq 50\%$ después de completar las antraciclinas, antes de comenzar PHESGO

Reacciones relacionadas con la infusión/inyección (RRIs)

PHESGO se ha asociado con reacciones relacionadas con la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como cualquier reacción sistémica con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, debidas probablemente a la liberación de citocinas, que se produce en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante y por 30 minutos después de la administración de la dosis de carga, y durante y por 15 minutos después de la administración de la dosis de mantenimiento de PHESGO. Si se presenta una reacción relacionada con la infusión significativa, se debe reducir la velocidad de la infusión o interrumpirse y deben administrarse tratamientos médicos apropiados. Los pacientes deben ser evaluados y vigilados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse la suspensión permanente en pacientes que presenten reacciones relacionadas con la infusión graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción previa y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (Ver Dosis y vía de administración). Aunque no se han observado resultados fatales con PHESGO derivados de reacciones relacionadas con la infusión, se debe tener precaución ya que las reacciones fatales relacionadas con la infusión se han asociado con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab intravenoso y quimioterapia.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deben mantenerse en observación en caso de reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y eventos con resultados fatales, en los pacientes tratados con PHESGO, se debe tener precaución, ya que se han asociado con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia (Ver Reacciones secundarias y adversas). Los medicamentos para tratar estas reacciones, así como equipo de urgencia deben estar disponibles para uso inmediato. PHESGO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, trastuzumab o a cualquiera de sus excipientes (Ver Contraindicaciones).

Abuso y dependencia del fármaco

No hay indicios de que PHESGO pueda causar abuso y dependencia de drogas.

Habilidad para manejar y para el uso de maquinaria

PHESGO tiene una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. Durante el tratamiento con PHESGO pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión y mareos (Ver Reacciones secundarias y adversas).

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias en la eficacia y seguridad de PHESGO en pacientes ≥ 65 (n=26) y < 65 años de edad (n=222).

Sin embargo, con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab, la incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos 5% mayor en pacientes de ≥ 65 años de edad (n=418), en comparación con los pacientes de < 65 años de edad (n=2926): apetito disminuido, anemia, peso disminuido, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea.

Insuficiencia renal: Ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes con insuficiencia hepática.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil incluyendo las parejas de los pacientes de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban PHESGO y durante 7 meses después de la última dosis de PHESGO.

Embarazo

No debe administrarse PHESGO durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

No se han realizado estudios clínicos de PHESGO en mujeres gestantes. Al administrar pertuzumab por vía intravenosa a monos *cynomolgus* durante la organogénesis originó oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrio-fetal (Ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). En el entorno posterior a la comercialización de trastuzumab, se han notificado en mujeres gestantes, casos de alteración en la función y/o crecimiento renal del feto en asociación con oligohidramnios, algunos de los cuales resultaron en hipoplasia pulmonar mortal del feto.

Según los estudios en animales mencionados anteriormente y los datos posteriores a la comercialización, PHESGO tiene el potencial de causar daño fetal cuando se administra a una mujer gestante. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de que se produzcan daños al feto. Si a una mujer embarazada se le administra PHESGO, o si una paciente

queda embarazada durante el tratamiento con PHESGO o dentro de los 7 meses siguientes a la última dosis de PHESGO, se sugiere un seguimiento cercano con un equipo multidisciplinario

Parto

No se ha establecido el uso seguro de PHESGO durante el trabajo de parto.

Lactancia

Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, se debe aconsejar a las mujeres que suspendan la lactancia durante la terapia de PHESGO y durante 7 meses después de la última dosis de PHESGO.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de PHESGO se fundamenta en datos del estudio FEDERICA de fase III en el que se trató a pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con PHESGO (n= 248) o pertuzumab y trastuzumab intravenosos (n= 252), en combinación con quimioterapia (neoadyuvante) y sin quimioterapia (adyuvante). En la Tabla 8 se presenta información detallada sobre las reacciones adversas (RA) notificadas para PHESGO.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM en español o ADR por sus siglas en inglés) más frecuentes ($\geq 5\%$) notificadas en pacientes tratadas con PHESGO fueron diarrea, reacción en la zona de inyección, astenia, fatiga, erupción cutánea, piel seca, mialgia, artralgia, neutropenia y anemia.

Los eventos adversos serios (EAS) más frecuentes ($\geq 1\%$) notificados en pacientes tratadas con PHESGO fueron neutropenia febril, insuficiencia cardíaca, sepsis neutropénica y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAs se distribuyeron por igual entre el brazo de tratamiento de PHESGO y el brazo de tratamiento de pertuzumab intravenoso en combinación con de trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas al medicamento se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con PHESGO en comparación con pertuzumab en combinación con trastuzumab intravenosos: Alopecia 79% frente al 73%, mialgia 27.0 % frente al 20.6 % y disnea 12.1% frente al 6%.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

En este apartado (Tabla 8) se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 8. Resumen de las reacciones adversas notificadas para PHESGO en el estudio FEDERICA

	N = 252	N = 248
	Pertuzumab + Trastuzumab IV	PHESGO

RAM (término preferente MedDRA) Categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Cualquier grado	Grado 3-4%	Categoría de frecuencia	Cualquier grado	Grado 3-4%	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	5.6	0	Frecuente	5.6	0.8	Frecuente
Anemia	7.5	0	Frecuente	6.9	0.4	Frecuente
Leucopenia	4.0	0	Frecuente	4.0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos						
Disfunción del ventrículo izquierdo	0	0	Rara	0.8	0	Poco frecuente
Insuficiencia cardíaca	0.8	0	Poco frecuente	1.2	0.8	Frecuente
Trastornos oculares						
Lagrimo aumentado	0.8	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	20.6	1.2	Muy frecuente	17.3	0	Muy frecuente
Náuseas	7.9	0	Frecuente	6.0	0	Frecuente
Vómitos	2.8	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Estomatitis	3.2	0	Frecuente	1.6	0	Frecuente
Estreñimiento	4.4	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Dispepsia	1.2	0	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Dolor abdominal	0.8	0	Poco frecuente	2.4	0	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	7.9	0	Frecuente	6.9	0	Frecuente
Inflamación de mucosa	0.4	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Astenia	8.7	0	Frecuente	10.9	0	Muy frecuente
Pirexia	2.8	0	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Edema periférico	3.2	0	Frecuente	3.2	0	Frecuente
Reacción en el lugar de inyección	0.4	0	Poco frecuente	13.3	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico						
Hipersensibilidad al fármaco	0	0	Rara	0.4	0	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones						
Nasofaringitis	7.5	0	Frecuente	6.9	0	Frecuente
Infección de las vías respiratorias superiores	4.8	0.4	Frecuente	6.5	0	Frecuente
Paroniquia	2.4	0	Frecuente	2.8	0	Frecuente

Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Apetito disminuido	4.0	0	Frecuente	2.0	0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	22.2	0.4	Muy frecuente	19.4	0	Muy frecuente
Mialgia	4.8	0	Frecuente	8.5	0	Frecuente
Dolor en una extremidad	4.4	0	Frecuente	6.5	0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Disgeusia	2.4	0	Frecuente	1.6	0	Frecuente
Dolor de cabeza	11.1	0	Muy frecuente	7.3	0	Frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	2.4	0.4	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Neuropatía periférica	5.2	0.4	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Mareo	5.2	0	Frecuente	8.1	0	Frecuente
Parestesia	4.8	0	Frecuente	2.8	0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	5.2	0	Frecuente	5.2	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Epistaxis	2.0	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Tos	4.4	0	Frecuente	4.8	0	Frecuente
Disnea	2.4	0	Frecuente	2.8	0.4	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	0.8	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Erupción	8.7	0	Frecuente	8.1	0	Frecuente
Trastorno de las uñas	1.2	0	Frecuente	2.0	0	Frecuente
Prurito	5.2	0	Frecuente	9.7	0	Frecuente
Piel seca	3.2	0	Frecuente	3.2	0	Frecuente
Trastornos vasculares						
Bochornos	8.3	0	Frecuente	11.3	0	Muy frecuente

El perfil de seguridad de PHESGO fue en general consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia, como se observa en los brazos de tratamiento con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios de registro (n= 3344):

- CLEOPATRA, donde pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n= 453).
- NEOSPHERE (n= 309) y TRYPHAENA (n= 218), en el que se administró pertuzumab en neoadyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con CMt, localmente avanzado o inflamatorio.
- APHINITY, en el que se administró pertuzumab en adyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia que contenía taxano, basada en antraciclinas o sin antraciclinas, a pacientes con CMt (n= 2364).

Consulte la Información para Prescribir de Perjeta para consultar el perfil de seguridad de pertuzumab.

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas de estudios clínicos

Disfunción del ventrículo izquierdo

En FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA clase III o IV) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y hasta <50% fue del 0.4% de las pacientes tratadas con PHESGO versus 0% de las pacientes tratadas con pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante la fase neoadyuvante. De las pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todas las pacientes tratadas con PHESGO se recuperaron (definido como 2 mediciones consecutivas de FEVI por encima del 50%) en el momento del corte de datos. Las incidencias de insuficiencia cardíaca sintomática con una disminución de la FEVI de al menos un 10 % respecto al inicio y hasta <50 % fueron similares en las fases adyuvante y de seguimiento. No se reportaron disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II de la NYHA) en la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y hasta <50% (confirmadas por la FEVI secundaria) en pacientes tratadas con PHESGO y una disminución del 0.4% de las pacientes tratadas con pertuzumab y trastuzumab intravenosos durante la fase neoadyuvante, de los cuales ninguno de las pacientes tratadas con PHESGO o con pertuzumab y trastuzumab intravenosos se había recuperado en el momento del corte de datos. Las incidencias de disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos un 10 % respecto al valor inicial y hasta <50 % (confirmadas mediante FEVI secundaria) fueron similares en la fase adyuvante. En la fase de seguimiento, el 3.6% de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa frente al 1.6% de los pacientes tratados con PHESGO presentaron este tipo de eventos cardíacos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En FEDERICA, una reacción relacionada con la infusión se definió como cualquier reacción sistémica reportada en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO o pertuzumab intravenosos en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0.4% de las pacientes tratadas con PHESGO y 10.3% de las pacientes tratadas con pertuzumab intravenoso y trastuzumab en fase neoadyuvante. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0 % de los pacientes tratados con PHESGO y en el 1.6 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa en fase adyuvante.

Las reacciones en la zona de inyección (definidas como cualquier reacción local reportada en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO) se reportaron en el 6.9% y en 12.9% de las pacientes tratadas con PHESGO en la fase neoadyuvante y la fase adyuvante, respectivamente, y todas fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En FEDERICA, la frecuencia general de eventos reportados de hipersensibilidad/anafilaxia relacionados con la terapia dirigida al HER2 fue de 1.2% en las pacientes tratadas con PHESGO y 0.8% en las pacientes tratadas con pertuzumab y trastuzumab intravenosos, de los cuales ninguno fue de Grado 3-4 según NCI-CTCAE (versión 4) (Ver Precauciones generales). Durante la fase neoadyuvante, el 0.4 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa presentaron hipersensibilidad al fármaco y el 0.4 % de los pacientes tratados con PHESGO presentaron hipersensibilidad. Durante la fase adyuvante, el 0.4 % de los pacientes tratados con PHESGO presentaron hipersensibilidad al fármaco.

Cambio de tratamiento de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a PHESGO (o viceversa)

El cambio de pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa a PHESGO (o viceversa) fue bien tolerado por los pacientes y no reveló ningún problema de seguridad nuevo o de trascendencia clínica, y los eventos adversos experimentados concordaron con los estudiados en FEDERICA y en estudios anteriores en los que se utilizó la administración intravenosa de pertuzumab y trastuzumab (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Eficacia y seguridad clínica).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con PHESGO.

Pertuzumab intravenoso

Un subestudio con 37 pacientes en el estudio de registro CLEOPATRA, no presentó evidencia de interacción medicamento–medicamento entre pertuzumab y trastuzumab, ni entre pertuzumab y docetaxel. Además, con base en el análisis farmacocinético de la población no fue evidente una interacción farmacocinética clínicamente relevante sobre pertuzumab con la coadministración de docetaxel o trastuzumab. Esta falta de interacción fármaco–fármaco fue confirmada por datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY.

Cinco estudios evaluaron los efectos de pertuzumab sobre la farmacocinética de medicamentos citotóxicos coadministrados, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No ha habido evidencia de interacción farmacocinética entre pertuzumab y cualquiera de estos medicamentos. La farmacocinética de pertuzumab en estos estudios fue comparable a la encontrada en estudios con medicamentos únicos.

Trastuzumab intravenoso

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en estudios clínicos.

En los estudios en los que trastuzumab se administró en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, no se alteró la farmacocinética de estos medicamentos ni la de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6-alfa-hidroxi-paclitaxel, POH, y doxorubicinol, DOL) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de la D7D y la repercusión clínica de la elevación de este metabolito no está clara. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción medicamentosa que evaluó la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino cuando se usan con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (p. ej. 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concomitante de cisplatino o por el uso concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética del cisplatino no se vio afectada por el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En FEDERICA, la incidencia de las disminuciones de los recuentos de neutrófilos de Grado 3-4 según NCI-CTCAE estuvo equilibrada en los grupos de PHESGO y de pertuzumab intravenosos y trastuzumab durante la fase neoadyuvante, y fueron significativamente menores en la fase adyuvante.

La tabla 9 resume las alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio identificadas en el estudio FEDERICA.

Tabla 9. Alteraciones en los resultados de las pruebas de laboratorio seleccionadas (>5%) que empeoraron con respecto al inicio en los pacientes que recibieron PHESGO en el estudio FEDERICA¹

Alteración en la prueba de laboratorio	PHESGO (n=248)		Pertuzumab intravenoso + trastuzumab intravenoso o subcutáneo (n=252)	
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Hematología				
Hemoglobina (bajo)	90	2.8	92	4.4
Linfocitos, conteo absoluto (bajo)	89	37	88	36
Conteo total de leucocitos (bajo)	82	25	78	25
Neutrófilos, conteo absoluto total (bajo)	68	30	67	33
Plaquetas (bajo)	27	0	28	0.4
Química sanguínea				
Creatinina (alto)	84	0	87	0.4
Alanina aminotransferasa (alto)	58	1.6	68	2.4
Aspartato aminotransferasa (alto)	50	0.8	58	0.8
Potasio (bajo)	17	5.2	17	2.8
Albúmina (bajo)	16	0	20	0.4
Potasio (alto)	13	1.2	9	0
Sodio (bajo)	13	0.4	10	1.6
Bilirrubina (alto)	9	0	9	0.4
Glucosa (alto)	9	0	9	0.4
Sodio (alto)	7	0.8	10	0.8

1. El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 163 a 252 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios específicos de la combinación de pertuzumab, trastuzumab y vorhialuronidasa alfa subcutáneo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinógeno de pertuzumab o trastuzumab dentro de PHESGO.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab o trastuzumab dentro de PHESGO

Trastornos de fertilidad

Pertuzumab intravenoso

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No se encontraron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Trastuzumab intravenoso

Se han llevado a cabo estudios reproductivos de fertilidad femenina en monos *cynomolgus* a dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso y no han revelado ninguna evidencia de disfunción de la fertilidad. Además, no se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos ni femeninos en estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos de PHESGO.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos ni femeninos en estudios de toxicidad por dosis repetidas de pertuzumab de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Los estudios de reproducción realizados en monos *cynomolgus* con trastuzumab no arrojaron ninguna evidencia de disfunción de la fertilidad en monos *cynomolgus* hembras.

Toxicidad reproductiva

Pertuzumab intravenoso

Se realizaron estudios de toxicología reproductiva en monos *cynomolgus* a dosis de carga de 30 a 150 mg/kg y con dosis de mantenimiento de 10 a 100 mg/kg que lograron exposiciones con dosis clínicas relevantes. La administración intravenosa de pertuzumab desde el Día de Gestación (GD) 19 hasta el 50 (periodo de organogénesis) ha demostrado ser embriotóxica con un aumento dependiente de la dosis en las muertes embrio-fetales entre los GD 25 y 70. Se encontraron retrasos en el desarrollo renal y oligohidramnios en el GD 100.

Trastuzumab intravenoso

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en monos *Cynomolgus* con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso y no han revelado ninguna evidencia de daño fetal. Se observó transferencia placentaria

de trastuzumab durante la fase temprano (días 20 - 50 de la gestación) y tardía (días 120 - 150 de la gestación) en el periodo de desarrollo fetal.

Pertuzumab y trastuzumab subcutáneo e intravenoso

Pertuzumab subcutáneo (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) y pertuzumab intravenoso (hasta 150 mg/kg semanales por 26 semanas) fueron bien tolerados en monos *cynomolgus* (especie vinculante), excepto por el desarrollo de diarrea. Con dosis de pertuzumab intravenoso de 15 mg/kg y superiores, se observó una diarrea leve intermitente asociada al tratamiento. En un subconjunto de monos, la dosificación crónica (26 dosis semanales) resultó en episodios de deshidratación relacionados con la diarrea que se manejaron con la terapia de reemplazo de líquidos por vía intravenosa. Trastuzumab fue bien tolerado en ratones (especie no vinculante), conejos (especie no vinculante) y monos macacos (rhesus y cynomolgus) (especies vinculantes) en estudios de dosis única (IV) y toxicidad de dosis repetidas (SC e IV) de hasta 13 semanas (25 mg/kg dos veces por semana) o 26 semanas (25 mg/kg por semana) de duración, respectivamente. No se detectó evidencia de toxicidad aguda o crónica.

Trastuzumab intravenoso

Lactancia

Un estudio realizado en monos cynomolgus que habían recibido trastuzumab en dosis 25 veces mayores que la dosis humana semanal de mantenimiento de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso desde los días 120 a 150 del embarazo, demostró que trastuzumab se secreta en la leche después del parto. La exposición a trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de estos recién nacidos no se asoció con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

Trastuzumab subcutáneo

Trastuzumab subcutáneo con vorhialuronidasa alfa fue bien tolerado en un estudio de tolerancia local en conejos (especie no vinculante) y en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos *cynomolgus* (especie vinculante).

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Subcutánea

Selección de pacientes

Las pacientes tratadas con PHESGO deben tener un tumor HER2-positivo, definido como una calificación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) o como una relación ≥ 2.0 mediante hibridación *in situ* (ISH) evaluado mediante una prueba validada.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, el análisis se debe llevar a cabo en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de prueba.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, consulte los instructivos de las pruebas validadas para el análisis de HER2.

Administración de PHESGO

La terapia con PHESGO sólo se deberá administrar bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere del consentimiento del médico que prescribe.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa pueden pasar a recibir PHESGO.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso por PHESGO (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628 (Ver secciones Reacciones adversas y secundarias y Farmacocinética y farmacodinamia - Eficacia y seguridad clínica).

Con el fin de prevenir los errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los frascos ampola para asegurar que el medicamento a preparar y administrar sea PHESGO.

PHESGO es para uso subcutáneo (SC) en el muslo solamente. No administrar por vía intravenosa.

Cáncer de mama temprano y metastásico

Para las recomendaciones de dosis de PHESGO en el cáncer de mama temprano y metastásico, consulte la Tabla 10.

Tabla 10. PHESGO dosificación y administración recomendadas

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección SC.	Tiempo de observación ^{ab}
Dosis de carga	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutos	15 minutos

^a Se debe observar a las pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y la hipersensibilidad.

^b El período de observación debe comenzar después de la administración de PHESGO y finalizar antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, PHESGO debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, PHESGO debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

El lugar de inyección debe alternarse entre el muslo izquierdo y el derecho solamente. Las nuevas inyecciones deben aplicarse al menos a 1 pulgada/2.5 cm del sitio anterior en la piel sana y nunca en áreas donde la piel esté roja, magullada, sensible o dura. No divida la dosis entre dos jeringas o entre dos sitios de administración. Durante el curso del tratamiento con PHESGO es preferible inyectar otros medicamentos de administración SC en sitios diferentes.

En pacientes que estén siendo tratados de manera concomitante con un taxano, PHESGO debe ser administrado antes del taxano. Cuando se administra con PHESGO, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m².

En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclinas, PHESGO debe administrarse después de completar el esquema integral de antraciclinas.

Cáncer de mama temprano (CMt)

En el entorno neoadyuvante (antes de cirugía) se recomienda que los pacientes sean tratados con PHESGO por tres a seis ciclos dependiendo del régimen escogido en combinación con la quimioterapia (Ver Eficacia y seguridad clínica).

En el entorno adyuvante (después de cirugía), PHESGO debe administrarse durante un total de un año (máximo 18 ciclos o hasta la recurrencia de la enfermedad, o toxicidad no tratable, lo que ocurra primero), como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano, incluyendo quimioterapia estándar basada en antraciclinas y/o taxanos. PHESGO debe iniciarse el día 1 del primer ciclo que contiene taxano y debe continuarse incluso si se suspende la quimioterapia (Ver Eficacia y seguridad clínica).

Las pacientes que inician PHESGO en el entorno neoadyuvante, deberán continuar recibiendo PHESGO adyuvante para completar 1 año de tratamiento (máximo 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

PHESGO debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad no tratable. El tratamiento con PHESGO puede continuar incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis Atrasadas o Faltantes

Si el tiempo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, se debe administrar lo antes posible la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab de PHESGO. No espere hasta la siguiente dosis prevista.

Si el tiempo entre dos inyecciones secuenciales es de 6 semanas o más, se debe volver a administrar la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida de la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas a partir de entonces.

Modificación de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis para PHESGO.

Para modificaciones de dosis de la quimioterapia, consulte la información para prescribir pertinente.

Reacciones relacionadas con la infusión

La infusión se debe lentificar o pausar si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxis

La infusión debe ser suspendida de inmediato y de forma permanente si el paciente presenta una reacción grave de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia) (Ver Precauciones generales).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase la sección de Precauciones generales para la información sobre recomendaciones de dosis en el evento de disfunción del ventrículo izquierdo.

Instrucciones especiales de dosificación

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PHESGO en niños y adolescentes (<18 años).

Uso geriátrico

No se requiere ningún ajuste a la dosis de PHESGO en pacientes ≥ 65 años de edad (Ver Precauciones Generales. Uso en poblaciones especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis de PHESGO en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a los pocos datos farmacocinéticos disponibles. (Ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede recomendar una dosis para PHESGO (Ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

Instrucciones especiales para uso, manejo y eliminación

Las soluciones de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab son soluciones inyectables listas para usar que no necesitan mezclarse con otros medicamentos ni diluirse.

Se debe inspeccionar visualmente PHESGO para asegurarse de que no haya partículas o decoloración antes de su administración. No agitar.

La solución inyectable de PHESGO es de un solo uso y debe prepararla un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, ya que no contiene ningún conservador antimicrobiano.

Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa para evitar que la solución se seque en la aguja y no se comprometa la calidad del medicamento. Etiquete la jeringa con un adhesivo removible. La aguja de inyección hipodérmica debe conectarse a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguida de un ajuste de volumen a 10 mL (600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab) o 15 mL (1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab).

No se han observado incompatibilidades entre PHESGO y polipropileno, policarbonato, poliuretano, polietileno, cloruro de polivinilo y polipropileno de etileno fluorado.

Eliminación de medicamentos sin usar/vencidos

Se debe reducir la liberación de medicamentos en el medio ambiente. Los medicamentos no se deben desechar en aguas residuales y debe evitarse su eliminación a través de los residuos domésticos.

Los siguientes puntos deben seguirse estrictamente en relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos punzantes medicinales:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para objetos punzantes (contenedor desechable a prueba de perforaciones).

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia de sobredosis con PHESGO en ensayos clínicos con humanos. La dosis más alta de PHESGO evaluada es de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab.

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab/15 mL e instructivos anexos.
Caja con un frasco ampula con 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab/10 mL e instructivos anexos.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Este medicamento no puede ser utilizado posterior a la fecha de expiración marcada en la etiqueta.
Manténgase en refrigeración entre 2 °C a 8 °C.
No congelar.
No agitar.
Manténgase dentro de su empaque original para proteger de la luz.

Almacenamiento de la solución reconstituida

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, ya que no contiene ningún conservador antimicrobiano. En el caso de que no se use de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a entre 2 °C a 8 °C o 24 horas a no más de 30 °C. Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.
Este medicamento debe ser prescrito y administrado únicamente por médicos especialistas en oncología.
PHESGO no debe administrarse por vía intravenosa

Todo material de desecho o medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo a los requerimientos locales.
Si no se administra todo el producto deseche el sobrante.
No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.
No se administre si el cierre ha sido violado o alterado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.
También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia de Roche:
Tels. 55 5258 5225, 800 8218887
Correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:
F. Hoffmann – La Roche Ltd.
Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza

(Logo ROCHE)



Representante legal en México:
Productos Roche, S.A. de C.V.
Cerrada de Bezares No. 9,
Col. Lomas de Bezares,
C.P. 11910, Miguel Hidalgo,
Ciudad de México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 210M2022 SSA IV

® Marca registrada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PHESGO®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pertuzumab y Trastuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula contiene:

Pertuzumab	1200 mg
Trastuzumab	600 mg
Vehículo cbp	15 mL

ó

Pertuzumab	600 mg
Trastuzumab	600 mg
Vehículo cbp	10 mL

Anticuerpos monoclonales humanizados IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

Cáncer de mama temprano:

PHESGO está indicado en combinación con quimioterapia para:

- Tratamiento neo-adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (>2 cm de diámetro o con ganglios positivos) como parte de un esquema de tratamiento integral para el cáncer de mama temprano.
- Tratamiento adyuvante en pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia.

Cáncer de mama metastásico:

PHESGO está indicado en combinación con docetaxel para pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, metastásico o localmente recurrente, no resecable, que no han recibido tratamiento o quimioterapia previa anti-HER2 para su enfermedad metastásica.

5. CONTRAINDICACIONES

Pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, trastuzumab o a cualquiera de sus excipientes y en menores de 18 años.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre comercial del producto administrado y el número de lote deberá registrarse con claridad en el expediente del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han informado disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que bloquean la actividad de HER2, incluidos pertuzumab y trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD, por sus siglas en inglés) sintomática fue mayor en pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con trastuzumab y quimioterapia. En el entorno adyuvante, la mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados ocurrieron en pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclina (Ver Reacciones secundarias y adversas). Las pacientes que han recibido antraciclinas o radioterapia previa en el área del tórax pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI según los estudios con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

PHESGO y/o pertuzumab y trastuzumab intravenosos no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI <55% (CMT) antes del inicio del tratamiento o <50% (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); trastornos que pudieran perjudicar la función ventricular izquierda como hipertensión no controlada, infarto al miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requiera tratamiento o una exposición acumulada previa a antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente. Pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia no se ha estudiado en pacientes con disminuciones de la FEVI <50% durante terapia adyuvante previa con trastuzumab.

Evalúe la FEVI antes de iniciar PHESGO y a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (Ver Tabla 1). Si la FEVI disminuye como se indica en la Tabla 1 y no ha mejorado, o si ha presentado una mayor disminución, debe considerarse seriamente la suspensión definitiva de PHESGO, a menos que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 1. Recomendaciones de dosis para la disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI pre-tratamiento:	Monitorear la FEVI cada:	Suspender PHESGO por lo menos durante 3 semanas para una disminución de la FEVI	Reanudar PHESGO después de 3 semanas si la FEVI se ha recuperado a:
Cáncer de	≥ 50%	~12 semanas	Cualquiera	Cualquiera

	FEVI pre-tratamiento:	Monitorear la FEVI cada:	Suspender PHESGO por lo menos durante 3 semanas para una disminución de la FEVI		Reanudar PHESGO después de 3 semanas si la FEVI se ha recuperado a:	
mama metastásico ^a			<40%	40%-45% con una caída de ≥10 puntos porcentuales por debajo del valor pre-tratamiento	>45%	40%-45% con una caída de <10 puntos porcentuales por debajo del valor pre-tratamiento
Cáncer de mama temprano	≥ 55% ^b	~12 semanas (una vez durante la terapia neoadyuvante)	<50% con una caída de ≥10 puntos porcentuales por debajo del valor pretratamiento		Cualquiera	
					≥50%	< 10% puntos porcentuales por debajo del valor pretratamiento

^a Según datos de pertuzumab intravenoso (estudio CLEOPATRA)

^b Para los pacientes que reciben quimioterapia basada en antraciclinas, se requiere una FEVI ≥50% después de completar las antraciclinas, antes de comenzar PHESGO

Reacciones relacionadas con la infusión/inyección (RRIs)

PHESGO se ha asociado con reacciones relacionadas con la infusión. Las reacciones relacionadas con la infusión se definen como cualquier reacción sistémica con síntomas como fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, debidas probablemente a la liberación de citocinas, que se produce en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante y por 30 minutos después de la administración de la dosis de carga, y durante y por 15 minutos después de la administración de la dosis de mantenimiento de PHESGO. Si se presenta una reacción relacionada con la infusión significativa, se debe reducir la velocidad de la infusión o interrumpirse y deben administrarse tratamientos médicos apropiados. Los pacientes deben ser evaluados y vigilados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse la suspensión permanente en pacientes que presenten reacciones relacionadas con la infusión graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción previa y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (Ver Dosis y vía de administración). Aunque no se han observado resultados fatales con PHESGO derivados de reacciones relacionadas con la infusión, se debe tener precaución ya que las reacciones fatales relacionadas con la infusión se han asociado con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab intravenoso y quimioterapia.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deben mantenerse en observación en caso de reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y eventos con resultados fatales, en los pacientes tratados con PHESGO, se debe tener precaución, ya que se han asociado con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia (Ver Reacciones secundarias y adversas). Los medicamentos para tratar estas reacciones, así como equipo

de urgencia deben estar disponibles para uso inmediato. PHESGO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, trastuzumab o a cualquiera de sus excipientes (Ver Contraindicaciones).

Abuso y dependencia del fármaco

No hay indicios de que PHESGO pueda causar abuso y dependencia de drogas.

Habilidad para manejar y para el uso de maquinaria

PHESGO tiene una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. Durante el tratamiento con PHESGO pueden producirse reacciones relacionadas con la infusión y mareos (Ver Reacciones secundarias y adversas).

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: No se observaron diferencias en la eficacia y seguridad de PHESGO en pacientes ≥ 65 (n=26) y < 65 años de edad (n=222).

Sin embargo, con pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab, la incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos 5% mayor en pacientes de ≥ 65 años de edad (n=418), en comparación con los pacientes de < 65 años de edad (n=2926): apetito disminuido, anemia, peso disminuido, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea.

Insuficiencia renal: Ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Insuficiencia hepática: No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes con insuficiencia hepática.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil incluyendo las parejas de los pacientes de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban PHESGO y durante 7 meses después de la última dosis de PHESGO.

Embarazo

No debe administrarse PHESGO durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

No se han realizado estudios clínicos de PHESGO en mujeres gestantes. Al administrar pertuzumab por vía intravenosa a monos *cynomolgus* durante la organogénesis originó oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrio-fetal (Ver Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). En el entorno posterior a la comercialización de trastuzumab, se han notificado en mujeres gestantes, casos de alteración en la función y/o crecimiento

renal del feto en asociación con oligohidramnios, algunos de los cuales resultaron en hipoplasia pulmonar mortal del feto.

Según los estudios en animales mencionados anteriormente y los datos posteriores a la comercialización, PHESGO tiene el potencial de causar daño fetal cuando se administra a una mujer gestante. Se debe advertir a las mujeres que quedan embarazadas sobre la posibilidad de que se produzcan daños al feto. Si a una mujer embarazada se le administra PHESGO, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con PHESGO o dentro de los 7 meses siguientes a la última dosis de PHESGO, se sugiere un seguimiento cercano con un equipo multidisciplinario

Parto

No se ha establecido el uso seguro de PHESGO durante el trabajo de parto.

Lactancia

Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, se debe aconsejar a las mujeres que suspendan la lactancia durante la terapia de PHESGO y durante 7 meses después de la última dosis de PHESGO.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de PHESGO se fundamenta en datos del estudio FEDERICA de fase III en el que se trató a pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con PHESGO (n= 248) o pertuzumab y trastuzumab intravenosos (n= 252), en combinación con quimioterapia (neoadyuvante) y sin quimioterapia (adyuvante). En la Tabla 8 se presenta información detallada sobre las reacciones adversas (RA) notificadas para PHESGO.

Las reacciones adversas a los medicamentos (RAM en español o ADR por sus siglas en inglés) más frecuentes ($\geq 5\%$) notificadas en pacientes tratadas con PHESGO fueron diarrea, reacción en la zona de inyección, astenia, fatiga, erupción cutánea, piel seca, mialgia, artralgia, neutropenia y anemia.

Los eventos adversos serios (EAS) más frecuentes ($\geq 1\%$) notificados en pacientes tratadas con PHESGO fueron neutropenia febril, insuficiencia cardíaca, sepsis neutropénica y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAS se distribuyeron por igual entre el brazo de tratamiento de PHESGO y el brazo de tratamiento de pertuzumab intravenoso en combinación con de trastuzumab. Las siguientes reacciones adversas al medicamento se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con PHESGO en comparación con pertuzumab en combinación con trastuzumab intravenosos: Alopecia 79% frente al 73%, mialgia 27.0 % frente al 20.6 % y disnea 12.1% frente al 6%.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas notificadas para PHESGO en el estudio FEDERICA

	N = 252			N = 248		
	Pertuzumab + Trastuzumab IV			PHESGO		
RAM (término preferente MedDRA) Categoría MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Cualquier grado	Grado 3-4%	Categoría de frecuencia	Cualquier grado	Grado 3-4%	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia	5.6	0	Frecuente	5.6	0.8	Frecuente
Anemia	7.5	0	Frecuente	6.9	0.4	Frecuente
Leucopenia	4.0	0	Frecuente	4.0	0	Frecuente
Trastornos cardíacos						
Disfunción del ventrículo izquierdo	0	0	Rara	0.8	0	Poco frecuente
Insuficiencia cardíaca	0.8	0	Poco frecuente	1.2	0.8	Frecuente
Trastornos oculares						
Lagrimo aumentado	0.8	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	20.6	1.2	Muy frecuente	17.3	0	Muy frecuente
Náuseas	7.9	0	Frecuente	6.0	0	Frecuente
Vómitos	2.8	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Estomatitis	3.2	0	Frecuente	1.6	0	Frecuente
Estreñimiento	4.4	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Dispepsia	1.2	0	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Dolor abdominal	0.8	0	Poco frecuente	2.4	0	Frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Fatiga	7.9	0	Frecuente	6.9	0	Frecuente
Inflamación de mucosa	0.4	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Astenia	8.7	0	Frecuente	10.9	0	Muy frecuente
Pirexia	2.8	0	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Edema periférico	3.2	0	Frecuente	3.2	0	Frecuente
Reacción en el lugar de inyección	0.4	0	Poco frecuente	13.3	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico						
Hipersensibilidad al fármaco	0	0	Rara	0.4	0	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones						

Nasofaringitis	7.5	0	Frecuente	6.9	0	Frecuente
Infección de las vías respiratorias superiores	4.8	0.4	Frecuente	6.5	0	Frecuente
Paroniquia	2.4	0	Frecuente	2.8	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Apetito disminuido	4.0	0	Frecuente	2.0	0	Frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	22.2	0.4	Muy frecuente	19.4	0	Muy frecuente
Mialgia	4.8	0	Frecuente	8.5	0	Frecuente
Dolor en una extremidad	4.4	0	Frecuente	6.5	0	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso						
Disgeusia	2.4	0	Frecuente	1.6	0	Frecuente
Dolor de cabeza	11.1	0	Muy frecuente	7.3	0	Frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	2.4	0.4	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Neuropatía periférica	5.2	0.4	Frecuente	3.6	0	Frecuente
Mareo	5.2	0	Frecuente	8.1	0	Frecuente
Parestesia	4.8	0	Frecuente	2.8	0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	5.2	0	Frecuente	5.2	0	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Epistaxis	2.0	0	Frecuente	2.4	0	Frecuente
Tos	4.4	0	Frecuente	4.8	0	Frecuente
Disnea	2.4	0	Frecuente	2.8	0.4	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	0.8	0	Poco frecuente	0.4	0	Poco frecuente
Erupción	8.7	0	Frecuente	8.1	0	Frecuente
Trastorno de las uñas	1.2	0	Frecuente	2.0	0	Frecuente
Prurito	5.2	0	Frecuente	9.7	0	Frecuente
Piel seca	3.2	0	Frecuente	3.2	0	Frecuente
Trastornos vasculares						
Bochornos	8.3	0	Frecuente	11.3	0	Muy frecuente

El perfil de seguridad de PHESGO fue en general consistente con el perfil de seguridad conocido de pertuzumab intravenoso en combinación con trastuzumab y quimioterapia, como se observa en los brazos de tratamiento con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios de registro (n= 3344):

- CLEOPATRA, donde pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n= 453).
- NEOSPHERE (n= 309) y TRYPHAENA (n= 218), en el que se administró pertuzumab en neoadyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con CMt, localmente avanzado o inflamatorio.

- APHINITY, en el que se administró pertuzumab en adyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia que contenía taxano, basada en antraciclinas o sin antraciclinas, a pacientes con CMt (n= 2364).

Consulte la Información para Prescribir de Perjeta para consultar el perfil de seguridad de pertuzumab.

Descripción de reacciones adversas al medicamento seleccionadas de estudios clínicos

Disfunción del ventrículo izquierdo

En FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA clase III o IV) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y hasta <50% fue del 0.4% de las pacientes tratadas con PHESGO versus 0% de las pacientes tratadas con pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante la fase neoadyuvante. De las pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todas las pacientes tratadas con PHESGO se recuperaron (definido como 2 mediciones consecutivas de FEVI por encima del 50%) en el momento del corte de datos. Las incidencias de insuficiencia cardíaca sintomática con una disminución de la FEVI de al menos un 10 % respecto al inicio y hasta <50 % fueron similares en las fases adyuvante y de seguimiento. No se reportaron disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II de la NYHA) en la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal y hasta <50% (confirmadas por la FEVI secundaria) en pacientes tratadas con PHESGO y una disminución del 0.4% de las pacientes tratadas con pertuzumab y trastuzumab intravenosos durante la fase neoadyuvante, de los cuales ninguno de las pacientes tratadas con PHESGO o con pertuzumab y trastuzumab intravenosos se había recuperado en el momento del corte de datos. Las incidencias de disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos un 10 % respecto al valor inicial y hasta <50 % (confirmadas mediante FEVI secundaria) fueron similares en la fase adyuvante. En la fase de seguimiento, el 3.6% de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa frente al 1.6% de los pacientes tratados con PHESGO presentaron este tipo de eventos cardíacos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En FEDERICA, una reacción relacionada con la infusión se definió como cualquier reacción sistémica reportada en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO o pertuzumab intravenosos en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0.4% de las pacientes tratadas con PHESGO y 10.3% de las pacientes tratadas con pertuzumab intravenoso y trastuzumab en fase neoadyuvante. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección/infusión en el 0 % de los pacientes tratados con PHESGO y en el 1.6 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa en fase adyuvante.

Las reacciones en la zona de inyección (definidas como cualquier reacción local reportada en las 24 horas siguientes a la administración de PHESGO) se reportaron en el 6.9% y en 12.9% de las pacientes tratadas con PHESGO en la fase neoadyuvante y la fase adyuvante, respectivamente, y todas fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En FEDERICA, la frecuencia general de eventos reportados de hipersensibilidad/anafilaxia relacionados con la terapia dirigida al HER2 fue de 1.2% en las pacientes tratadas con PHESGO y 0.8% en las pacientes tratadas con pertuzumab y trastuzumab intravenosos, de los cuales ninguno fue

de Grado 3-4 según NCI-CTCAE (versión 4) (Ver Precauciones generales). Durante la fase neoadyuvante, el 0.4 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa presentaron hipersensibilidad al fármaco y el 0.4 % de los pacientes tratados con PHESGO presentaron hipersensibilidad. Durante la fase adyuvante, el 0.4 % de los pacientes tratados con PHESGO presentaron hipersensibilidad al fármaco.

Cambio de tratamiento de pertuzumab y trastuzumab intravenoso a PHESGO (o viceversa)

El cambio de pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa a PHESGO (o viceversa) fue bien tolerado por los pacientes y no reveló ningún problema de seguridad nuevo o de trascendencia clínica, y los eventos adversos experimentados concordaron con los estudiados en FEDERICA y en estudios anteriores en los que se utilizó la administración intravenosa de pertuzumab y trastuzumab (ver sección Farmacocinética y farmacodinamia - Eficacia y seguridad clínica).

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con PHESGO.

Pertuzumab intravenoso

Un subestudio con 37 pacientes en el estudio de registro CLEOPATRA, no presentó evidencia de interacción medicamento–medicamento entre pertuzumab y trastuzumab, ni entre pertuzumab y docetaxel. Además, con base en el análisis farmacocinético de la población no fue evidente una interacción farmacocinética clínicamente relevante sobre pertuzumab con la coadministración de docetaxel o trastuzumab. Esta falta de interacción medicamento–medicamento fue confirmada por datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY.

Cinco estudios evaluaron los efectos de pertuzumab sobre la farmacocinética de medicamentos citotóxicos coadministrados, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No ha habido evidencia de interacción farmacocinética entre pertuzumab y cualquiera de estos medicamentos. La farmacocinética de pertuzumab en estos estudios fue comparable a la encontrada en estudios con medicamentos únicos.

Trastuzumab intravenoso

No se han realizado estudios formales de interacción medicamentosa con trastuzumab en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en estudios clínicos.

En los estudios en los que trastuzumab se administró en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, no se alteró la farmacocinética de estos medicamentos ni la de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6-alfa-hidroxi-paclitaxel, POH, y doxorubicinol, DOL) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, trastuzumab puede elevar la exposición general de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de la D7D y la repercusión clínica de la elevación de este metabolito no está clara. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacción medicamentosa que evaluó la farmacocinética de la capecitabina y el cisplatino cuando se usan con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (p. ej. 5-FU) de capecitabina no se vio afectada por el uso concomitante de cisplatino o por el uso concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, capecitabina mostró concentraciones más altas y una vida media más larga cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética del cisplatino no se vio afectada por el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

No se realizaron estudios específicos de la combinación de pertuzumab, trastuzumab y vorhialuronidasa alfa subcutáneo.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para establecer el potencial carcinógeno de pertuzumab o trastuzumab dentro de PHESGO.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab o trastuzumab dentro de PHESGO

Trastornos de fertilidad

Pertuzumab intravenoso

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No se encontraron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Trastuzumab intravenoso

Se han llevado a cabo estudios reproductivos de fertilidad femenina en monos *cynomolgus* a dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso y no han revelado ninguna evidencia de disfunción de la fertilidad. Además, no se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos ni femeninos en estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar los efectos de PHESGO.

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No se observaron efectos adversos en los órganos reproductivos masculinos ni femeninos en estudios de toxicidad por dosis repetidas de pertuzumab de hasta seis meses de duración en monos *cynomolgus*.

Los estudios de reproducción realizados en monos cynomolgus con trastuzumab no arrojaron ninguna evidencia de disfunción de la fertilidad en monos cynomolgus hembras.

Toxicidad reproductiva

Pertuzumab intravenoso

Se realizaron estudios de toxicología reproductiva en monos cynomolgus a dosis de carga de 30 a 150 mg/kg y con dosis de mantenimiento de 10 a 100 mg/kg que lograron exposiciones con dosis clínicas relevantes. La administración intravenosa de pertuzumab desde el Día de Gestación (GD) 19 hasta el 50 (periodo de organogénesis) ha demostrado ser embriotóxica con un aumento dependiente de la dosis en las muertes embrio-fetales entre los GD 25 y 70. Se encontraron retrasos en el desarrollo renal y oligohidramnios en el GD 100.

Trastuzumab intravenoso

Se han llevado a cabo estudios sobre la reproducción en monos Cynomolgus con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis semanal de mantenimiento en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso y no han revelado ninguna evidencia de daño fetal. Se observó transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprano (días 20 - 50 de la gestación) y tardía (días 120 - 150 de la gestación) en el periodo de desarrollo fetal.

Pertuzumab y trastuzumab subcutáneo e intravenoso

Pertuzumab subcutáneo (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) y pertuzumab intravenoso (hasta 150 mg/kg semanales por 26 semanas) fueron bien tolerados en monos *cynomolgus* (especie vinculante), excepto por el desarrollo de diarrea. Con dosis de pertuzumab intravenoso de 15 mg/kg y superiores, se observó una diarrea leve intermitente asociada al tratamiento. En un subconjunto de monos, la dosificación crónica (26 dosis semanales) resultó en episodios de deshidratación relacionados con la diarrea que se manejaron con la terapia de reemplazo de líquidos por vía intravenosa. Trastuzumab fue bien tolerado en ratones (especie no vinculante), conejos (especie no vinculante) y monos macacos (rhesus y cynomolgus) (especies vinculantes) en estudios de dosis única (IV) y toxicidad de dosis repetidas (SC e IV) de hasta 13 semanas (25 mg/kg dos veces por semana) o 26 semanas (25 mg/kg por semana) de duración, respectivamente. No se detectó evidencia de toxicidad aguda o crónica.

Trastuzumab intravenoso

Lactancia

Un estudio realizado en monos cynomolgus que habían recibido trastuzumab en dosis 25 veces mayores que la dosis humana semanal de mantenimiento de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso desde los días 120 a 150 del embarazo, demostró que trastuzumab se secreta en la leche después del parto. La exposición a trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de estos recién nacidos no se asoció con ningún efecto adverso en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de edad.

Trastuzumab subcutáneo

Trastuzumab subcutáneo con vorhialuronidasa alfa fue bien tolerado en un estudio de tolerancia local en conejos (especie no vinculante) y en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en monos *cynomolgus* (especie vinculante).

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Subcutánea

Selección de pacientes

Los pacientes tratados con PHESGO deben tener un tumor HER2-positivo, definido como una calificación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) o como una relación ≥ 2.0 mediante hibridación *in situ* (ISH) evaluado mediante una prueba validada.

Para asegurar resultados precisos y reproducibles, el análisis se debe llevar a cabo en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos de prueba.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, consulte los instructivos de las pruebas validadas para el análisis de HER2.

Administración de PHESGO

La terapia con PHESGO sólo se deberá administrar bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de los pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere del consentimiento del médico que prescribe.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa pueden pasar a recibir PHESGO.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso por PHESGO (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628 (Ver secciones Reacciones adversas y secundarias y Farmacocinética y farmacodinamia - Eficacia y seguridad clínica).

Con el fin de prevenir los errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los frascos ampola para asegurar que el medicamento a preparar y administrar sea PHESGO.

PHESGO es para uso subcutáneo (SC) en el muslo solamente. No administrar por vía intravenosa.

Cáncer de mama temprano y metastásico

Para las recomendaciones de dosis de PHESGO en el cáncer de mama temprano y metastásico, consulte la Tabla 3.

Tabla 3. PHESGO dosificación y administración recomendadas

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección SC.	Tiempo de observación ^{ab}
Dosis de carga	1200 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	8 minutos	30 minutos

Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg pertuzumab/ 600 mg trastuzumab	5 minutos	15 minutos
--	---------------------------------------	-----------	------------

^a Se debe observar a las pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y la hipersensibilidad.

^b El período de observación debe comenzar después de la administración de PHESGO y finalizar antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, PHESGO debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab intravenoso en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, PHESGO debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

El lugar de inyección debe alternarse entre el muslo izquierdo y el derecho solamente. Las nuevas inyecciones deben aplicarse al menos a 1 pulgada/2.5 cm del sitio anterior en la piel sana y nunca en áreas donde la piel esté roja, magullada, sensible o dura. No divida la dosis entre dos jeringas o entre dos sitios de administración. Durante el curso del tratamiento con PHESGO es preferible inyectar otros medicamentos de administración SC en sitios diferentes.

En pacientes que estén siendo tratados de manera concomitante con un taxano, PHESGO debe ser administrado antes del taxano. Cuando se administra con PHESGO, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m².

En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclinas, PHESGO debe administrarse después de completar el esquema integral de antraciclinas.

Cáncer de mama temprano (CMT)

En el entorno neoadyuvante (antes de cirugía) se recomienda que los pacientes sean tratados con PHESGO por tres a seis ciclos dependiendo del régimen escogido en combinación con la quimioterapia (Ver Eficacia y seguridad clínica).

En el entorno adyuvante (después de cirugía), PHESGO debe administrarse durante un total de un año (máximo 18 ciclos o hasta la recurrencia de la enfermedad, o toxicidad no tratable, lo que ocurra primero), como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano, incluyendo quimioterapia estándar basada en antraciclinas y/o taxanos. PHESGO debe iniciarse el día 1 del primer ciclo que contiene taxano y debe continuarse incluso si se suspende la quimioterapia (Ver Eficacia y seguridad clínica).

Las pacientes que inician PHESGO en el entorno neoadyuvante, deberán continuar recibiendo PHESGO adyuvante para completar 1 año de tratamiento (máximo 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

PHESGO debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad no tratable. El tratamiento con PHESGO puede continuar incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis Atrasadas o Faltantes

Si el tiempo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, se debe administrar lo antes posible la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab de PHESGO. No espere hasta la siguiente dosis prevista.

Si el tiempo entre dos inyecciones secuenciales es de 6 semanas o más, se debe volver a administrar la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida de la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas a partir de entonces.

Modificación de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis para PHESGO.

Para modificaciones de dosis de la quimioterapia, consulte la información para prescribir pertinente.

Reacciones relacionadas con la infusión

La infusión se debe lentificar o pausar si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión.

Hipersensibilidad/anafilaxis

La infusión debe ser suspendida de inmediato y de forma permanente si el paciente presenta una reacción grave de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia) (Ver Precauciones generales).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase la sección de Precauciones generales para la información sobre recomendaciones de dosis en el evento de disfunción del ventrículo izquierdo.

Instrucciones especiales de dosificación

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de PHESGO en niños y adolescentes (<18 años).

Uso geriátrico

No se requiere ningún ajuste a la dosis de PHESGO en pacientes ≥ 65 años de edad (Ver Precauciones Generales. Uso en poblaciones especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal

No es necesario realizar ajustes de dosis de PHESGO en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones de dosis para los pacientes con insuficiencia renal grave debido a los pocos datos farmacocinéticos disponibles. (Ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PHESGO en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede recomendar una dosis para PHESGO (Ver Farmacocinética en poblaciones especiales).

INSTRUCCIONES ESPECIALES PARA USO, MANEJO Y ELIMINACIÓN

Las soluciones de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab son soluciones inyectables listas para usar que no necesitan mezclarse con otros medicamentos ni diluirse.

Se debe inspeccionar visualmente PHESGO para asegurarse de que no haya partículas o decoloración antes de su administración. No agitar.

La solución inyectable de PHESGO es de un solo uso y debe prepararla un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe utilizarse inmediatamente una vez transferido del frasco ampula a la jeringa, ya que no contiene ningún conservador antimicrobiano.

Después de la transferencia de la solución a la jeringa, se recomienda reemplazar la aguja de transferencia por un tapón de cierre de jeringa para evitar que la solución se seque en la aguja y no se comprometa la calidad del medicamento. Etiquete la jeringa con un adhesivo removible. La aguja de inyección hipodérmica debe conectarse a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguida de un ajuste de volumen a 10 mL (600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab) o 15 mL (1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab).

No se han observado incompatibilidades entre PHESGO y polipropileno, policarbonato, poliuretano, polietileno, cloruro de polivinilo y polipropileno de etileno fluorado.

Eliminación de medicamentos sin usar/vencidos

Se debe reducir la liberación de medicamentos en el medio ambiente. Los medicamentos no se deben desechar en aguas residuales y debe evitarse su eliminación a través de los residuos domésticos.

Los siguientes puntos deben seguirse estrictamente en relación con el uso y la eliminación de jeringas y otros objetos punzantes medicinales:

- Las agujas y jeringas nunca deben reutilizarse.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor para objetos punzantes (contenedor desechable a prueba de perforaciones).

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencia de sobredosis con PHESGO en ensayos clínicos con humanos. La dosis más alta de PHESGO evaluada es de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab.

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab/15 mL e instructivos anexos.

Caja con un frasco ampula con 600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab/10 mL e instructivos anexos.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, lactancia ni en menores de 18 años.

Este medicamento debe ser prescrito y administrado únicamente por médicos especialistas en oncología.

PHESGO no debe administrarse por vía intravenosa

Todo material de desecho o medicamento no utilizado se debe eliminar de acuerdo a los requerimientos locales.

Si no se administra todo el producto deseche el sobrante.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado o alterado.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx.

También reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia de Roche:

Tels. 55 5258 5225, 800 8218887

Correo: mexico.info@roche.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

F. Hoffmann – La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,

4070 Basilea, Suiza

(Logo ROCHE)



Representante legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No. 9,

Col. Lomas de Bezares,

C.P. 11910, Miguel Hidalgo,

Ciudad de México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 210M2022 SSA IV

® Marca registrada