

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PERJETA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pertuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula contiene:

Pertuzumab	420 mg
Vehículo cbp	14 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hamster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama metastásico:

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, metastásico o localmente recurrente, no resecable, que no han recibido tratamiento previo o cuya enfermedad ha presentado recaída después de terapia adyuvante.

Cáncer de mama temprano:

- Tratamiento neo-adyuvante de cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neo-adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen de tratamiento que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC), o un régimen que contenga carboplatino.

- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y quimioterapia para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia. (Ver Farmacocinética y Farmacodinamia, sección de Eficacia y Seguridad Clínica).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Código ATC: L01XC13 pertuzumab

Medicamento antineoplásico, anticuerpo monoclonal humanizado recombinante IgG1 inhibidor de la dimerización de HER2.

Farmacocinética

En múltiples pruebas clínicas con varias indicaciones, no hubo cambios en la depuración de pertuzumab con dosis de 2-25 mg/kg. Con base en un análisis de farmacocinética (PK) en la población que incluyó 481 pacientes, la mediana de la depuración (CL) de pertuzumab fue de 0.235 L/día y la mediana de vida media fue de 18 días.

El análisis de PK en la población no reveló diferencias en la PK con base en la edad, género u origen étnico (Japonés contra no Japonés). La albúmina y el peso corporal magro basales fueron las covariables más significativas que tuvieron influencia sobre la CL. La depuración disminuyó en los pacientes con mayores concentraciones basales de albúmina y aumentó en los pacientes con un mayor peso corporal magro. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis y el esquema recomendados para Perjeta mostraron que en los valores extremos de estas dos covariables, no hay un impacto significativo en la habilidad para lograr las concentraciones objetivo en estado estacionario identificadas en los modelos preclínicos de xenoinjerto de tumor. Por lo tanto, no hay necesidad de ajustar la dosis de pertuzumab con base en estas covariables.

Los resultados de PK de pertuzumab en los estudios NEOSPHERE y APHINITY fueron acordes con las predicciones de la población previa del modelo PK. No se observaron diferencias en la PK de pertuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano en comparación con los pacientes con cáncer de mama metastásico.

Absorción

Perjeta es administrado como una infusión IV.

Distribución

En todos los estudios clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) y periférico (Vp) en el paciente típico, fue de 3.11 L y de 2.46 L, respectivamente.

Metabolismo

El metabolismo de Perjeta no se ha estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente mediante catabolismo.

Eliminación

La mediana de depuración (CL) de pertuzumab fue de 0.235 L/día y la mediana de la vida media fue de 18 días.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Población geriátrica: No se han realizado estudios con pertuzumab en pacientes geriátricos. En un análisis en la población de PK, se encontró que la edad no afecta significativamente a la PK de pertuzumab. En el análisis de PK en la población, 32.5% (N = 143) de los pacientes tenían ≥ 65 años de edad y 9.1% (N = 40) de los pacientes tenían ≥ 75 años de edad.

Insuficiencia renal: No se ha realizado un estudio formal de PK en pacientes con insuficiencia renal. Con base en el análisis en la población de PK, no se espera que la insuficiencia renal tenga influencia sobre la exposición a pertuzumab; sin embargo, solamente se incluyeron datos limitados provenientes de pacientes con insuficiencia renal moderada y severa en la población del análisis de PK.

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

Perjeta es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige específicamente al dominio de dimerización extracelular (Subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, por lo tanto, bloquea la heterodimerización dependiente del ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluyendo a EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, Perjeta inhibe la señalización intracelular iniciada por los ligandos a través de dos caminos de señalización principales, la quinasa de la proteína activada por mitógenos (MAP) y la quinasa de fosfoinositol3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede tener como resultado la detención del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Mientras que Perjeta solo inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de Perjeta y Herceptin aumentó significativamente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto con sobreexpresión de HER2.

Eficacia y Seguridad Clínica

La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) o un índice de amplificación por hibridación *in situ* (ISH) ≥ 2.0 en los estudios descritos a continuación.

Cáncer de mama metastásico

Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel

CLEOPATRA es un estudio fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado con 808 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, metastásico o localmente recurrente no resecable que no habían recibido previamente terapia anti-HER2 ni quimioterapia para el tratamiento de su enfermedad metastásica. Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria 1:1 para recibir placebo más Herceptin y docetaxel, o Perjeta más Herceptin y docetaxel. La asignación aleatoria se estratificó de acuerdo al estado de 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.

Perjeta y Herceptin se administraron por vía intravenosa (*Ver Dosis y vía de administración*). Los pacientes fueron tratados con Perjeta y Herceptin hasta la progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento o toxicidad no tratable. Docetaxel se administró con una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión IV cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía escalarse 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 Perjeta.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) 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 dentro de las 18 semanas posteriores a la última evaluación del tumor. Los objetivos secundarios de eficacia fueron la supervivencia global (OS), PFS (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (ORR), 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 bien 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 positiva a receptores hormonales (definida como receptor de estrógeno positiva [ER] y/o receptor de progesterona positivo [PgR]) y aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento habían recibido terapia previa adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47.3%] en el grupo tratado con placebo contra 184 pacientes [45.8%] en el grupo tratado con Perjeta).

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 Perjeta presentaron progresión de la enfermedad confirmada por el IRF o habían muerto dentro de las 18 semanas posteriores a la última evaluación del tumor.

Al momento del análisis inicial el estudio CLEOPATRA demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el IRF (hazard ratio [HR] = 0.62, IC 95% = 0.51, 0.75, $p < 0.0001$) en el grupo tratado con Perjeta en comparación con el grupo tratado con placebo, y un aumento en la mediana de la PFS 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 Perjeta (v. Figura 1). Los resultados de la PFS evaluada por el investigador fueron comparables a los encontrados para la PFS evaluada por el IRF (mediana de PFS de 12.4 meses para placebo contra 18.5 meses para Perjeta) (v. Tabla 1). Se encontraron resultados acordes entre subgrupos de pacientes previamente especificados en base a los factores de estratificación por región geográfica y terapia previa adyuvante/neoadyuvante o a cáncer de mama metastásico de nuevo diagnóstico (v. Figura 2).

Los resultados de eficacia del estudio CLEOPATRA se resumen en la Tabla 1:

Tabla 1. Resumen de eficacia del estudio CLEOPATRA.

Parámetro	Placebo + Herceptin + docetaxel n = 406	Perjeta + Herceptin + 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				

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Perjeta® (F.F. Solución)

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 (ORR)				
Núm. de pacientes con un evento	336	343	Diferencia	0.0011
Presentaron respuesta**	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)	en la ORR	
IC 95% para ORR	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	10.8%	
Respuesta completa (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)	[4.2,17.5]%	
Respuesta parcial (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		
Enfermedad estable (SD)	70 (20.8 %)	50 (14.6 %)		
Progresión de la enfermedad (PD)	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 la mejor respuesta general para CR o PR confirmadas mediante RECIST.

^ Evaluada en pacientes con mejor respuesta global para CR o PR

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en la revisión del IRF de las evaluaciones del tumor.
IC intervalo de confianza.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el IRF.

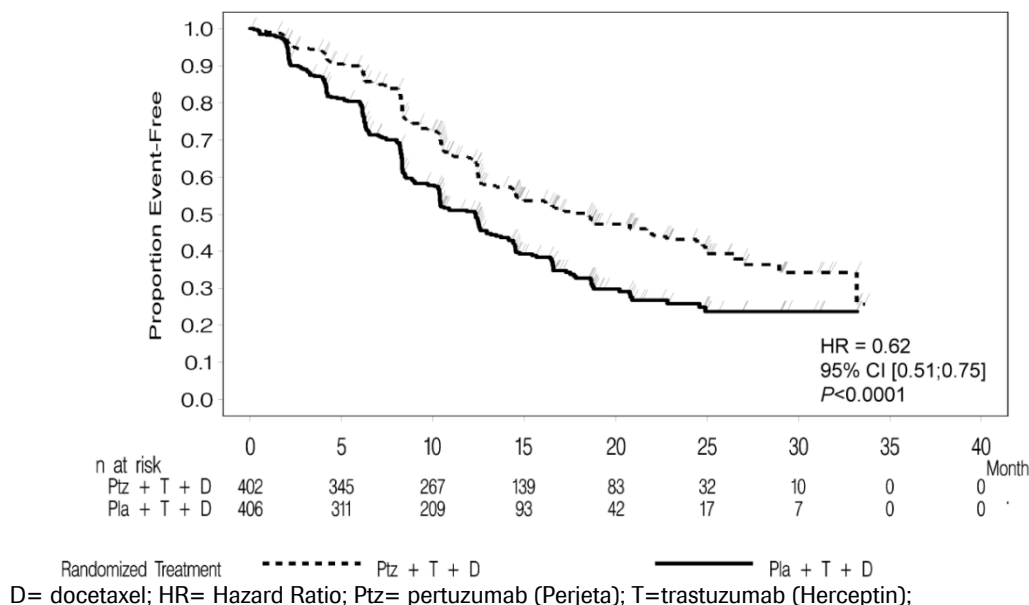
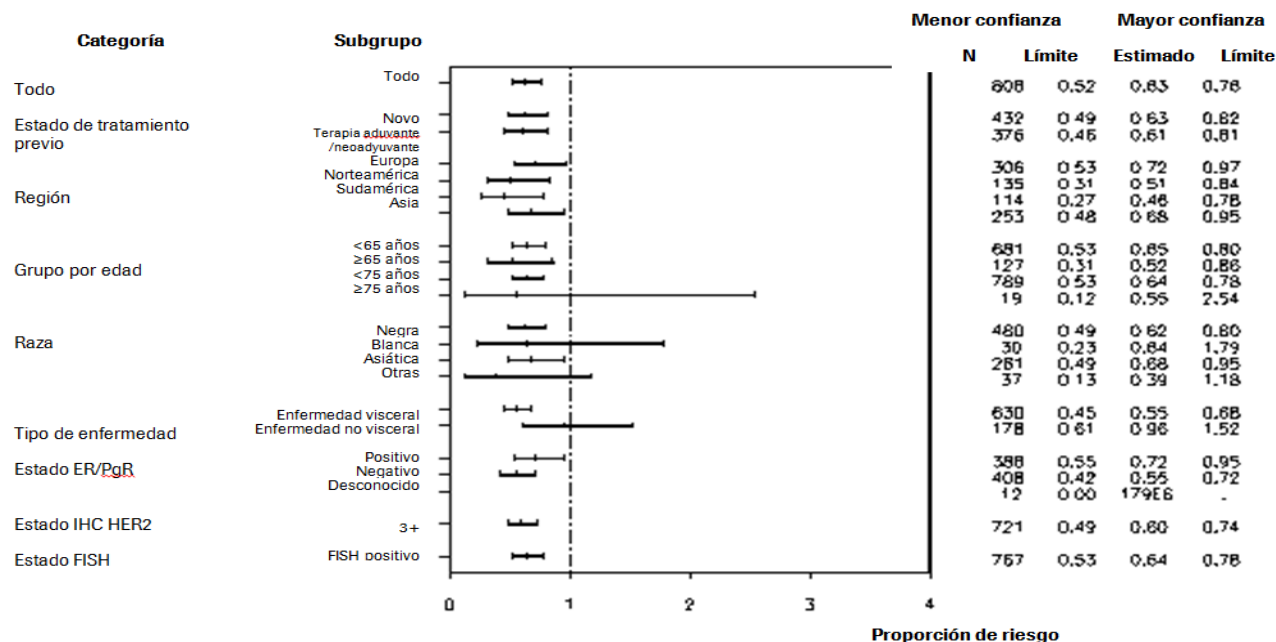


Figura 2. PFS evaluada por el IRF por subgrupo de pacientes.

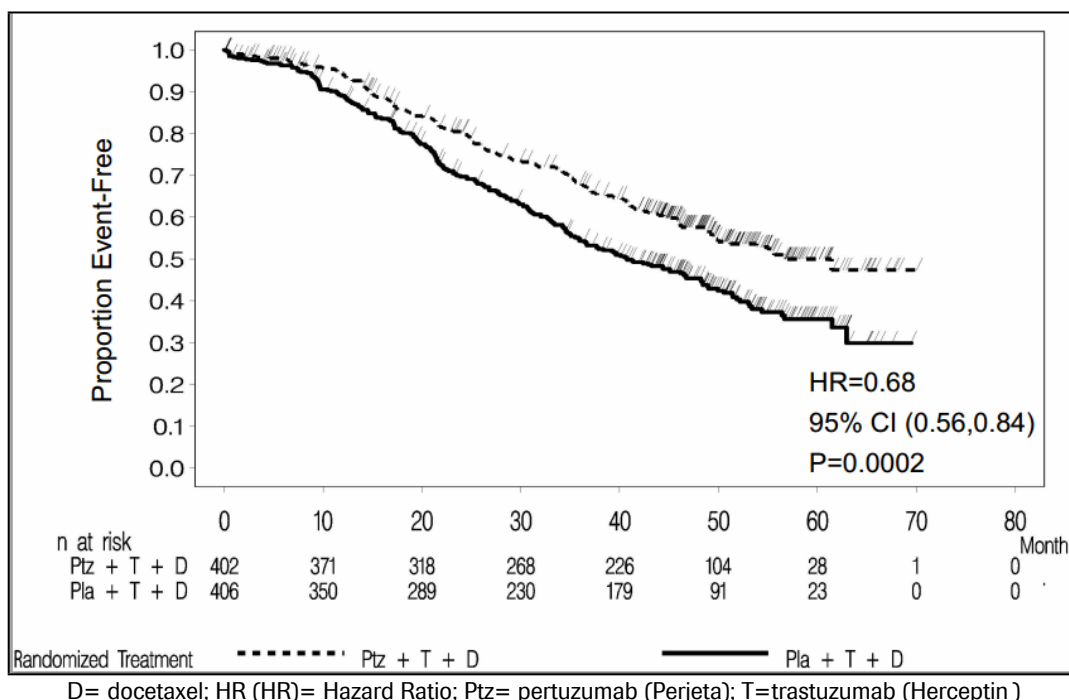


En el análisis primario de eficacia, un análisis de la SG mostró una fuerte tendencia que sugería un beneficio en la supervivencia en favor del grupo tratado con Perjeta:

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 Perjeta (HR 0.66, $p = 0.0008$ prueba de rango logarítmico). La mediana de 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 Perjeta.

El análisis final de la SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con Perjeta). Se conservó el beneficio de SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0.68, $p = 0.0002$, prueba de rango logarítmico). La mediana de 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 Perjeta (ver la tabla 1, figura 3).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia global



No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud de acuerdo con la evaluación por 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 Perjeta en combinación con Herceptin 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 Herceptin y docetaxel (HR=0.78, CI 95%=0.65; 0.94).

BO17929

BO17929 fue un estudio fase II, de brazo único, no aleatorizado, con Perjeta y se realizó en pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) HER2-positivo que habían recibido tratamiento previo con Herceptin. La prueba se dividió en 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2: 66 pacientes en las cohortes 1 y 2 recibieron al menos una dosis de Perjeta y Herceptin (toda la población tratada y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica; la mitad estaban recibiendo tratamiento de segunda línea para enfermedad metastásica, mientras que 35% estaban recibiendo tratamiento de tercera línea y posteriores. Además, 71% habían recibido quimioterapia neoadyuvante). Al momento del análisis primario, la mediana de la duración del tratamiento en estudio fue de nueve ciclos (27 semanas). En la Tabla 2 se presentan la ORR y la tasa de beneficio clínico (CBR) al momento del análisis primario. La mediana de la PFS y del tiempo a la progresión (TTP) fue de 24 semanas. La mediana del tiempo de respuesta fue de 11 semanas, y en los pacientes con respuesta, la mediana de la duración de la respuesta fue de 25 semanas.

Cohorte 3: 29 pacientes recibieron al menos un ciclo de Perjeta. De estos 29 pacientes, 12 participaron solamente en la fase con medicamento único, y 17 continuaron para recibir tratamiento con Perjeta y Herceptin cuando presentaban progresión documentada con Perjeta solo. Los 29 pacientes habían progresado con terapia de primera línea en el contexto metastásico, y 41.4% también habían progresado después de terapia de segunda línea. Todos los pacientes de la Cohorte 3 recibieron al menos una dosis completa de Perjeta. Los pacientes con el tratamiento de Perjeta y Herceptin recibieron una mediana de 12 ciclos en total. La Tabla 2 muestra que Perjeta solo tuvo una actividad moderada en los pacientes después de la falla de Herceptin (columna central). Estas respuestas se presentaron en pacientes cuya enfermedad había progresado recientemente con cada anticuerpo al administrarse por separado. Además 3 pacientes tenían enfermedad estable con duración de seis meses o más, para una tasa total de beneficio clínico del 35.3%.

Tabla 2. Estudio B017929: Datos de eficacia.

Respuesta, n (%)	Cohortes 1 y 2 (Perjeta + Herceptin) (n = 66)	Cohorte 3 (Perjeta solo) (n = 29)	Cohorte 3 (Perjeta + Herceptin (n = 17)
Respuesta completa (CR)	4 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respuesta parcial (PR)	12 (18.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
Tasa de respuesta objetivo (ORR)	16 (24.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
Enfermedad estable (SD) ≥ 6 meses	17 (25.8)	2 (6.9)	3 (17.6)
Tasa de respuesta de beneficio clínico (CBR) (CR + PR + SD ≥ 6 meses)	33 (50.0)	3 (10.3)	6 (35.3)
Progresión de la enfermedad (PD)	33 (50.0)	26 (89.7)	9 (52.9)
Faltante (sin evaluación de respuesta)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de terapia

Cáncer de mama temprano

NEOSPHERE (W020697)

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: Herceptin más docetaxel, Perjeta más Herceptin y docetaxel, Perjeta más Herceptin o Perjeta más docetaxel. La asignación aleatoria se estratificó de acuerdo al tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y positividad a estrógenos (ER) o progesterona (PgR).

Perjeta y Herceptin se administraron por vía intravenosa (*Ver Dosis y vía de administración*) durante 4 ciclos. Después de la cirugía todos los pacientes recibieron tres ciclos de 5-Fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrada por vía intravenosa cada tres

semanas y Herceptin administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Los pacientes en el brazo de Perjeta más Herceptin y docetaxel recibieron docetaxel cada tres semanas por cuatro ciclos antes de FEC, después de la cirugía de tal forma que, todos los pacientes recibieron dosis acumuladas equivalentes de los agentes quimioterapéuticos y Herceptin.

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 cirugías conservadoras de la mama (solamente T2-3), la supervivencia libre de enfermedad (DFS), y supervivencia libre de progresión (PFS). Tasas de pCR exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN y ypT0N).

Las características demográficas estuvieron bien balanceadas (la mediana de edad fue 49-50 años, la mayoría fueron caucásicos (71%)) y todas fueron mujeres. En total 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 positiva para receptor de hormonas (definida como ER positivo y/o PgR positivo).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3. Se observó una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la tasa de pCR (ypT0/is) en pacientes que recibían Perjeta más Herceptin y docetaxel comparados con pacientes que recibían Herceptin y docetaxel (45.8% contra 29.0%, valor $p = 0.0141$). Se observó un patrón de resultados homogéneos independientemente de la definición de pCR.

Las tasas de respuesta patológica completa (pCR) así como la magnitud de la mejoría con Perjeta fueron más bajas en el sub-grupo de pacientes con tumores positivos a receptor de hormonas que en pacientes con tumores negativos a receptor de hormonas (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 asignados en forma aleatoria para recibir uno de 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 Perjeta y Herceptin, 3 ciclos de FEC solo seguidos por 3 ciclos de docetaxel y Herceptin en combinación con Perjeta, o 6 ciclos de TCH en combinación con Perjeta. La asignación aleatoria fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y positividad a estrógenos (ER) o progesterona (PgR).

Perjeta y Herceptin se administraron por vía intravenosa (*Ver Dosis y vía de administración*). 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 se dio 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 Perjeta 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 Herceptin para completar un año de terapia, la cual se administró por vía intravenosa cada 3 semanas.

El objetivo primario 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), DFS, PFS y OS.

La composición demográfica estuvo bien balanceada (la mediana de edad fue 49-50 años, la mayoría fueron caucásicos (77%) y todas fueron mujeres. En total 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 3). 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 positivos de receptor de hormonas que en los pacientes con tumores negativos de receptor de hormonas (46.2% a 50.0% y 65.0% a 83.8% respectivamente).

Tabla 3. NEOSPHERE (WO20697) y TRYPHAENA (BO22280): Resumen de eficacia (población ITT)

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 (%) [95% IC] 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 [95% IC] 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 (%) [95% IC]	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 (%) [95% IC]	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 3): T: Herceptin; D: docetaxel; Ptz: Perjeta; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab.

1. IC 95% para una muestra binomial utilizando el método Pearson-Clopper

2. Brazo de tratamiento B Ptz+T+D y C Ptz + T se comparan con el grupo A T+D, mientras que el brazo D Ptz+D se compara con Ptz+T+D
3. IC de 95% para la diferencia de las dos tasas por el método Hauck-Anderson.
4. valor-p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con multiplicidad de ajuste 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 (W029217)

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 Herceptin más quimioterapia basada en antraciclinas/taxanos 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 Perjeta en combinación con Herceptin y paclitaxel.

Cohorte B - 4 ciclos de FEC seguida de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel.

Perjeta y Herceptin se administraron por vía intravenosa (*Ver Dosis y vía de administración*). 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 de estimulación de colonias de granulocitos) a criterio del investigador, seguido de paclitaxel 80 mg/m² IV semanalmente durante 12 semanas (ciclos 5-8), con Perjeta y Herceptin cada 3 semanas durante los ciclos 5-8 (desde el inicio del paclitaxel, cuatro ciclos de Perjeta y Herceptin en total durante el periodo neoadyuvante). Se administraron 5-fluorouracilo (500 mg/m²), epirubicina (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 Perjeta y Herceptin 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 cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (*Ver Efectos secundarios*). Los criterios de valoración 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). También se evaluarán los resultados clínicos y de seguridad a largo plazo (la IDFS, EFS y la OS aún no están disponibles).

Los datos demográficos de los pacientes estuvieron equilibrados 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 positiva a receptores hormonales.

Se observaron tasas altas 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).

APHINITY (B025126)

APHINITY es un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase III realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo que han tenido escisión de su tumor primario antes de la aleatorización. Posteriormente los pacientes fueron aleatorizados para recibir Perjeta o placebo, en combinación con Herceptin 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, doxorrubicina 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

Perjeta y Herceptin se administraron por vía intravenosa (*Ver Dosis y vía administración*) 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, doxorrubicina, 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.

Los pacientes fueron estratificados según el estado ganglionar, el tipo de régimen de quimioterapia adyuvante convencional (con una antraciclina vs sin antraciclina), el estado de receptores hormonales, la región geográfica y la versión del protocolo. El estado ganglionar y el estado de receptores hormonales son algunos de los factores pronósticos más importantes que influyen en la recurrencia del cáncer de mama temprano. Por esta razón, fueron incluidos como factores de estratificación en la aleatorización, así como fueron pre-especificados en el protocolo y el plan del análisis estadístico (SAP) para el análisis por subgrupos.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia ipsilateral local o regional de cáncer de mama invasivo, metastasis 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 receptores hormonales positivos (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 del riesgo de recurrencia o muerte del 19% (Hazard Ratio = [HR] = 0.81) en los pacientes aleatorizados para recibir Perjeta en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo.

Los resultados de eficacia del estudio APHINITY para la población general (ITT) se resumen en la Tabla 4 y en las Figuras 4 y 5.

Tabla 4. Eficacia general (población ITT)

	Perjeta + Herceptin + quimioterapia N=2400	Placebo + Herceptin + quimioterapia N=2404
Objetivo primario		
<u>Supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7.1%)	210 (8.7%)
HR [IC del 95%]	0.81 [0.66, 1.00]	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.0446	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	94.1 [93.1, 95.0]	93.2 [92.2, 94.3]
<u>Criterios de valoración secundarios¹</u>		
<u>IDFS incluyendo el segundo cáncer primario que no es de mama</u>		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7.9%)	230 (9.6%)
HR [IC del 95%]	0.82 [0.68, 0.99]	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.0430	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	93.5 [92.5, 94.5]	92.5 [91.4, 93.6]
<u>Supervivencia libre de enfermedad (DFS)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8.0%)	236 (9.8%)
HR [IC del 95%]	0.81 [0.67, 0.98]	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.0327	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]
<u>Supervivencia global (OS)⁴</u>		
Número (%) de pacientes con evento	80 (3.3%)	89 (3.7%)
HR [IC del 95%]	0.89 [0.66, 1.21]	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.4673	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]
<u>Intervalo libre de recurrencia (RFI)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	138 (5.8%)	173 (7.2%)
HR [IC del 95%]	0.79 [0.63, 0.99]	
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.0430	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	95.2 [94.3, 96.1]	94.3 [93.3, 95.2]
<u>Intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI)</u>		
Número (%) de pacientes con evento	119 (5.0%)	145 (6.0%)
HR [IC del 95%]	0.82 [0.64, 1.04]	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Perjeta® (F.F. Solución)

	Perjeta + Herceptin + quimioterapia N=2400	Placebo + Herceptin + quimioterapia N=2404
Valor p (prueba de rangos logarítmicos, estratificada ²)	0.1007	
Tasa sin eventos de 3 años ³ [IC del 95%]	95.7 [94.9, 96.5]	95.1 [94.3, 96.0]

Abreviaturas (Tabla 4): ITT: Intención de tratamiento; HR: hazard ratio; IC: Intervalos de confianza,

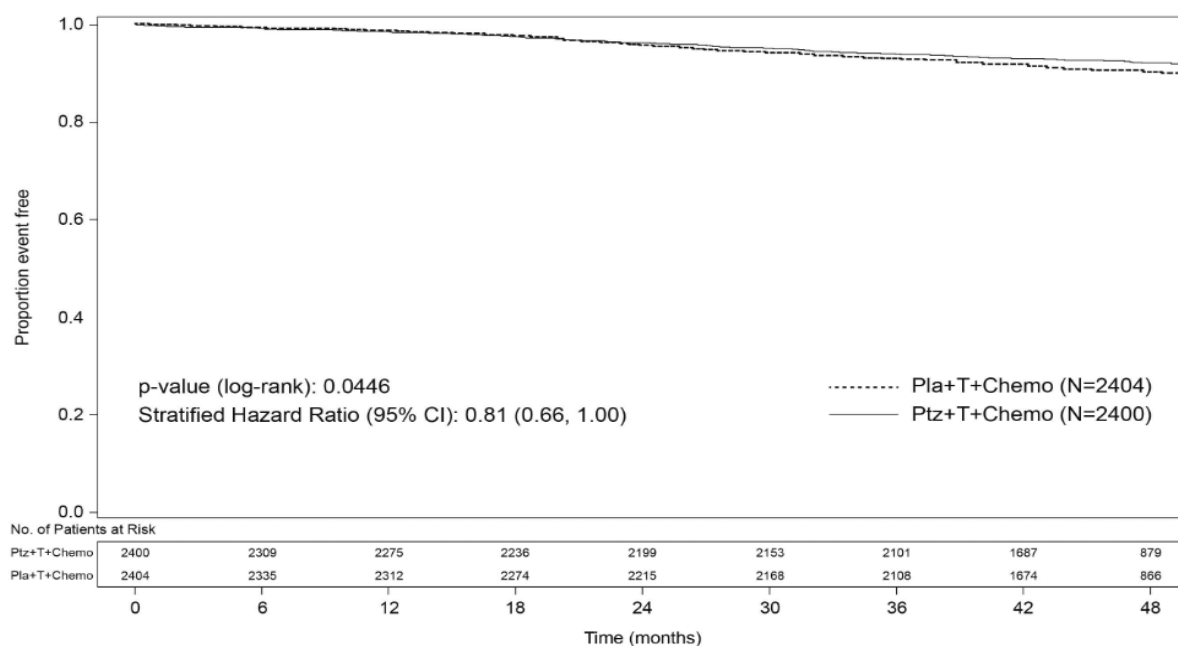
1. Las pruebas jerárquicas se aplicaron a todos los criterios de valoración secundarios con la excepción de RFI y DRFI.

2. Todos los análisis se estratificaron por estado ganglionar, versión del protocolo, estado del receptor hormonal central y régimen quimioterapéutico adyuvante.

3. Tasa sin eventos de 3 años derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier

4. Datos del primer análisis provisional

Figura 4 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad invasiva



Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin)

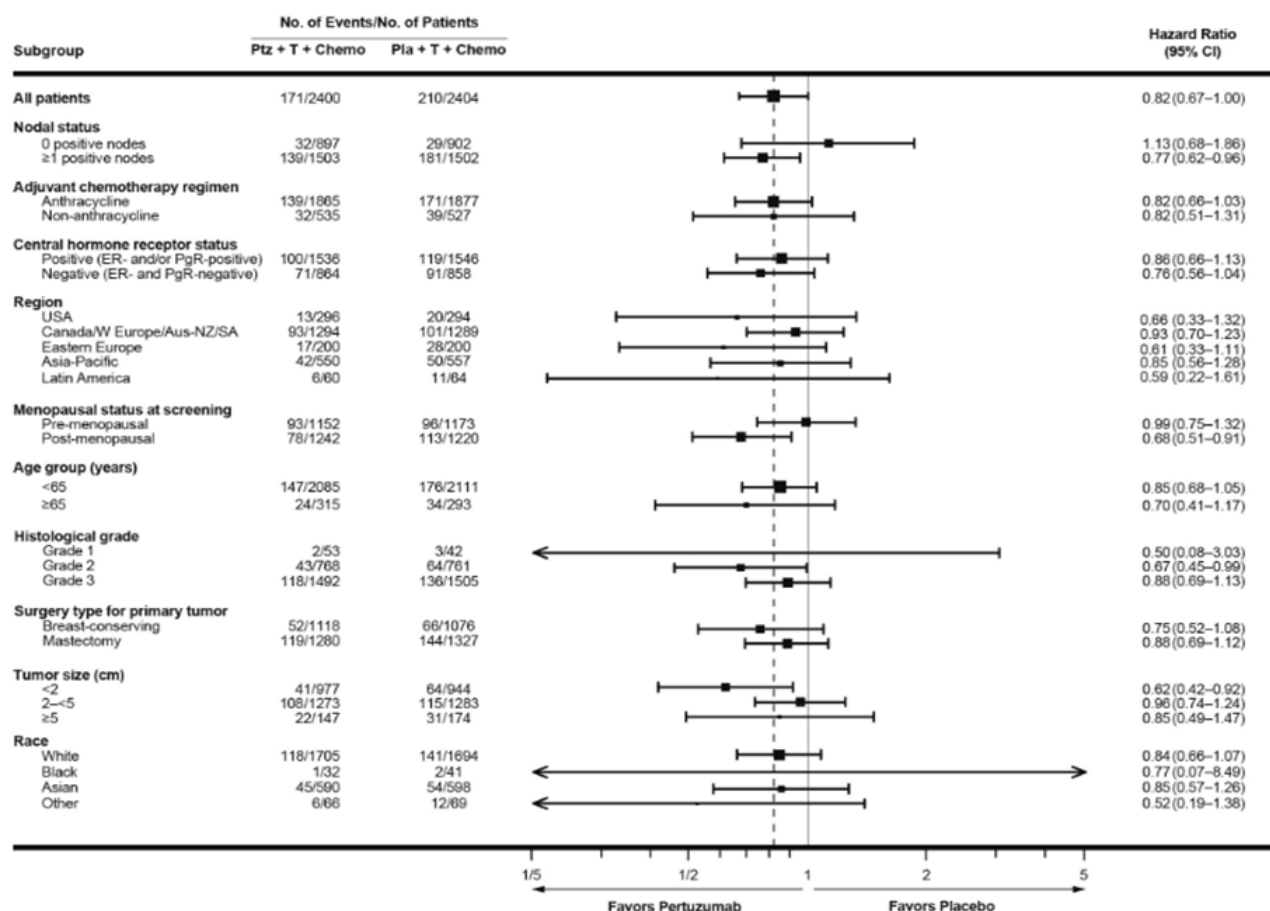
La estimación de la IDFS a los 4 años fue del 92.3% en el grupo tratado con Perjeta frente al 90.6% en el grupo tratado con placebo. En el momento de la estimación, la mediana de seguimiento fue de 45.4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

Se observaron resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes pre-especificados. Hasta el momento, el efecto del tratamiento con Perjeta es más aparente en los pacientes con alto

riesgo de recurrencia (como ganglios positivos o receptores hormonales negativos). Sin embargo, debido a la pequeña proporción de pacientes con ganglios negativos con el evento de IDFS, el efecto del tratamiento con Perjeta es menos aparente para este subgrupo hasta este momento. Los subsecuentes análisis del seguimiento serán importantes dado que los pacientes con ganglios negativos en ambos brazos tuvieron excelentes desenlaces.

Figura 5. Diagrama de bosque de la supervivencia libre enfermedad invasiva por subgrupos



Pla = placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin)

Tabla 5. Resultados de eficacia por subgrupos de acuerdo al estado ganglionar y de receptores hormonales.

Población	Número de eventos IDFS/Total N (%)		HR no estratificado (IC 95%)
	Perjeta+trastuzumab +quimioterapia	Placebo+trastuzumab +quimioterapia	
Estado ganglionar			

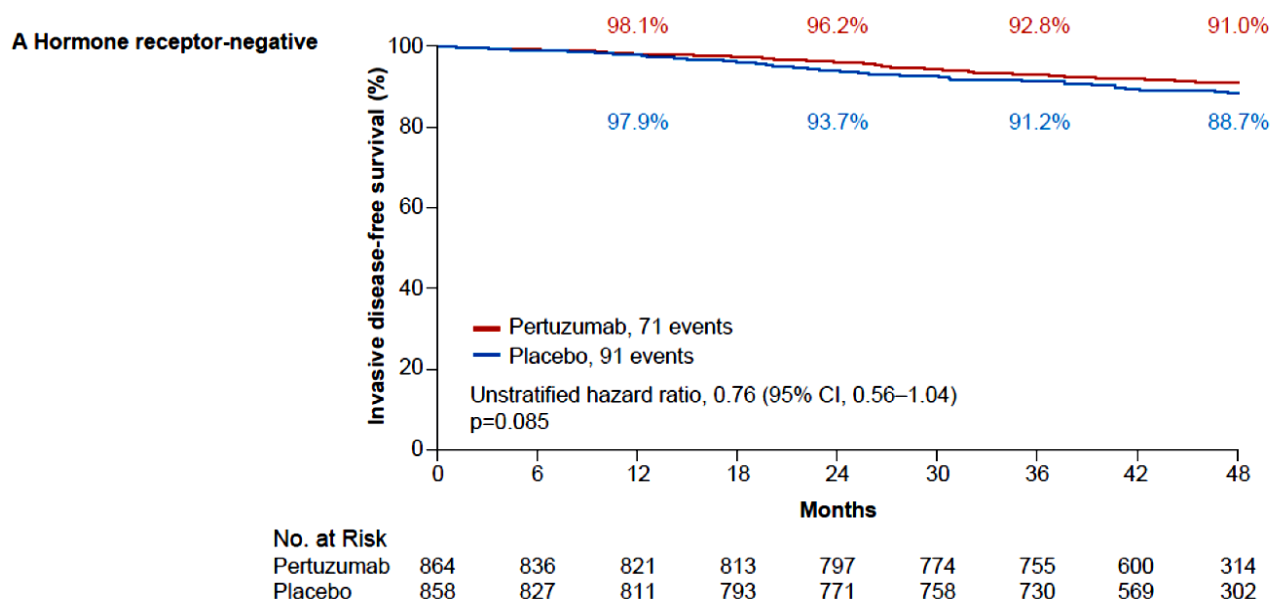
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Perjeta® (F.F. Solución)

Positivo	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62, 0.96)
Negativo	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68, 1.86)
Estado de receptores hormonales			
Positivo	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66, 1.13)
Negativo	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56, 1.04)

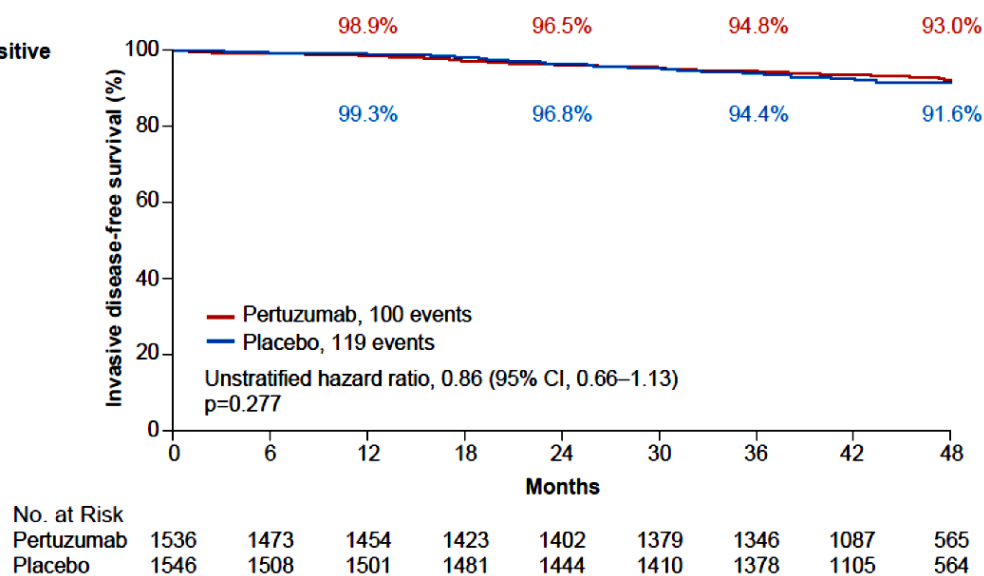
Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos.

Las estimaciones de las tasas de IDFS en el subgrupo de 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 Perjeta frente a los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo de ganglios negativos, las estimaciones de las tasas de IDFS 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 Perjeta frente a los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptores hormonales positivos, las estimaciones de IDFS 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 Perjeta frente a pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptores hormonales negativos, las estimaciones de las tasas de IDFS 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 Perjeta frente a pacientes tratados con placebo, respectivamente.

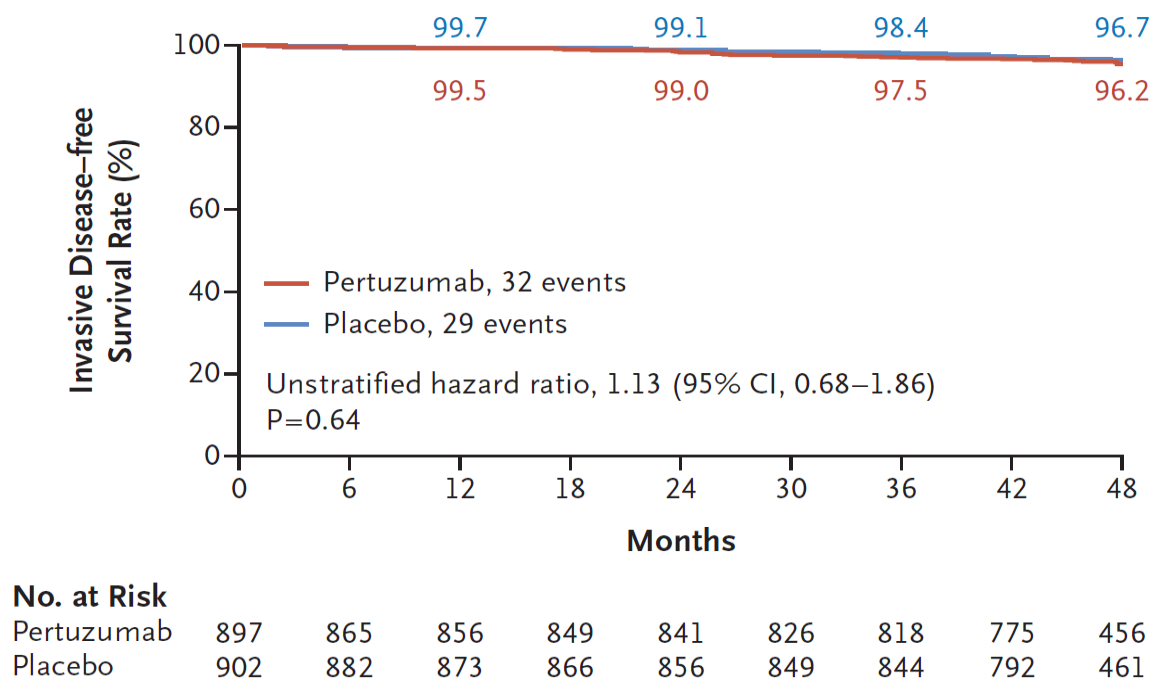
Figura 6 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad invasiva por subgrupos



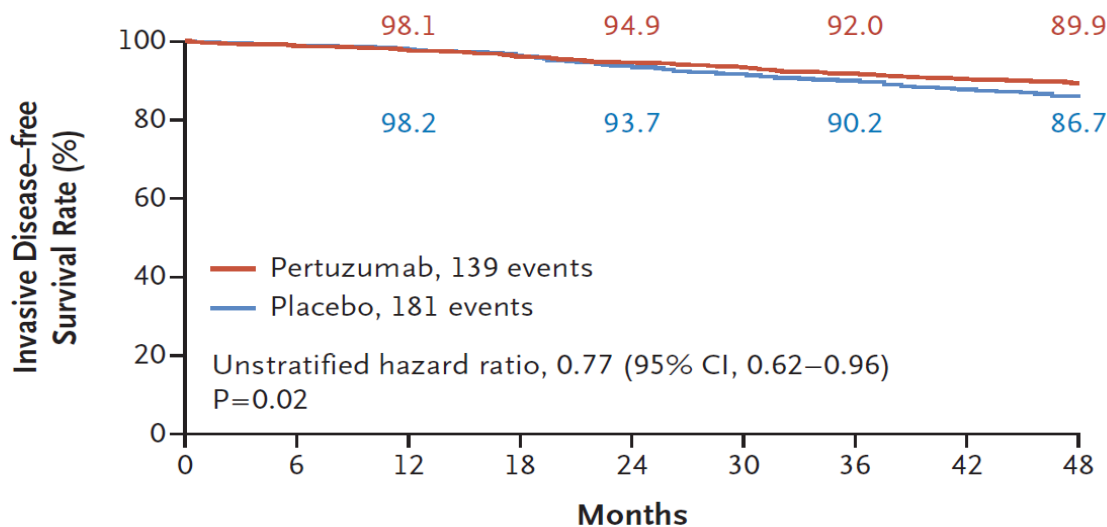
B Hormone receptor-positive



B Population with Node-Negative Disease



C Population with Node-Positive Disease



No. at Risk

Pertuzumab	1503	1444	1419	1387	1358	1327	1283	912	423
Placebo	1502	1453	1439	1408	1359	1319	1264	882	405

Seguridad

Tabla 6 Resumen de eventos adversos (Análisis de la población general y por subgrupos)

	Población de Seguridad		Estado ganglionar				Receptores hormonales			
			Positivos		Negativos		Negativos		Positivos	
% Pacientes	Ptz n=2364	Pla n=2405	Ptz n=1473	Pla n=1509	Ptz n=891	Pla N=896	Ptz n=856	Pla n=854	Ptz n=1508	Pla N=1551
Cualquier AE	99.9 %	99.5 %	>99.9 %	99.5 %	99.8 %	99.6 %	99.9%	99.4%	99.9%	99.5%
NCI-CTCAE Grado ≥3	64.2 %	57.3 %	62.5 %	58.3 %	67.1%	55.8%	64.6%	55.5%	64.0%	58.3%
Serios AE	29.3 %	24.3 %	28.4 %	24.7 %	30.8%	23.7%	29.7%	23.8%	29.0%	24.6%
AE que condujo a la	13.1 %	11.5 %	12.6 %	11.5 %	13.9%	11.6%	11.7%	12.5%	13.9%	11.0%

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Perjeta® (F.F. Solución)

interrupción de cualquier tratamiento del estudio*										
AE conduce a la modificación/interrupción de la dosis	51.5 %	44.2 %	49.8 %	43.3%	54.3%	45.9%	52.5%	43.9%	50.9%	44.4%
Número total de muertes	3.1 %	4.0 %	4.1 %	5.5 %	1.5%	1.3%	4.9%	5.9%	2.1%	2.9%
AE que resulta en la muerte	0.4 %	0.6 %	0.4 %	0.7 %	0.4%	0.3%	0.7%	0.8%	0.3%	0.5%
Insuficiencia cardíaca sintomática	0.7%	0.3%	0.8%	0.5%	0.6%	0.1%	0.8%	0.3%	0.6%	0.4%

Resultados reportados por los pacientes (PRO)

Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación del estado general de salud reportado por el paciente, el papel y la función física del paciente y 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. La disminución media para la función física desde el inicio hasta ese momento fue de -10.7 (IC del 95% -11.4, -10.0) en el grupo de Perjeta y -10.6 (95% -11.4, -9.9) en el grupo de placebo; el estado general de salud fue de -11.2 (IC del 95%: -12.2, -10.2) en el grupo de Perjeta y -10.2 (IC del 95%: -11.1, -9.2) en el grupo de placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22.3 (IC del 95%: 21.0, 23.6) en el grupo de Perjeta frente a +9.2 (IC del 95%: 8.2, 10.2) en el grupo de placebo.

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

Inmunogenicidad

Se realizaron múltiples pruebas en diferentes puntos del tiempo a los pacientes del estudio pivotal CLEOPATRA para detectar anticuerpos antifármaco (ADA) para Perjeta. 6.7% (25/372) de los pacientes del grupo tratado con placebo y 3.3% (13/389) de los pacientes del grupo tratado con Perjeta tuvieron prueba positiva para ADA. En el estudio BERENICE, el 4.1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta dieron positivo para ADA. Ninguno de estos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas/de hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ADA.

Los resultados de la prueba de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo la sensibilidad y especificidad de la prueba, la metodología de la prueba, el manejo de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esta razón, la comparación de la incidencia de anticuerpos para Perjeta con la incidencia de anticuerpos para otros productos puede ser erróneo.

6. CONTRAINDICACIONES

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Durante el embarazo, lactancia y menores de 18 años de edad.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

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 (o declararse) en el expediente del paciente.

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y docetaxel están en mayor riesgo de neutropenia febril en comparación con los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los primeros 3 ciclos de tratamiento. En el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, el nadir de los recuentos de neutrófilos fue similar en pacientes tratados con Perjeta comparado con pacientes tratados con placebo. La mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con Perjeta se asoció con una mayor incidencia de mucositis y diarrea en dichos pacientes. Debe considerarse el tratamiento sintomático de mucositis y diarrea. No se reportó ningún evento de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han informado disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo a Perjeta. La incidencia de insuficiencia sistólica ventricular izquierda (LVSD [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin y quimioterapia en comparación con Herceptin y quimioterapia. Pacientes que han recibido previamente antraciclinas o radioterapia en el área torácica, pueden tener un mayor riesgo de disminución de FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el entorno adyuvante fueron en pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (*Ver Reacciones secundarias y adversas*).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: FEVI de $\leq 50\%$ previa al tratamiento; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante terapia adyuvante previa con Herceptin; 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 $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Evaluar la FEVI antes de iniciar Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (ver la Tabla 7 a continuación). 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 Perjeta y Herceptin, 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

	LVEF pre-tratamiento:	Monitorizar la LVEF cada:	Suspender PERJETA y Herceptin por lo menos durante 3 semanas para una disminución de la LVEF		Reanudar PERJETA y Herceptin después de 3 semanas si la LVEF se ha recuperado a:	
Cáncer de mama metastásico	≥ 50%	~12 semanas	Cualquiera		Cualquiera	
			<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%*	~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

*Para los pacientes que reciben quimioterapia basada en antraciclinas, se requiere una LVEF ≥50% después de completar las antraciclinas, antes de comenzar Perjeta y Herceptin

Diarrea

Perjeta puede ocasionar diarrea severa. La diarrea es más frecuente durante la administración concurrente con terapia basada en taxanos. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden tener un mayor riesgo de diarrea en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años). Trate la diarrea de acuerdo con la práctica y los lineamientos estándar. Debe considerarse la intervención temprana con loperamida, líquidos y reemplazo de electrolitos, particularmente en pacientes de edad avanzada y en caso de diarrea severa o prolongada. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con pertuzumab

si no se logra una mejora en el paciente. Cuando la diarrea esté bajo control, puede reiniciarse el tratamiento con pertuzumab.

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo eventos con resultados fatales (*Ver Reacciones secundarias y adversas*). Se recomienda observar estrechamente al paciente durante y hasta por 60 minutos después de la primera infusión, y durante y hasta 30 minutos después de las infusiones subsecuentes de Perjeta. Si se presenta una reacción significativa relacionada con la infusión, la infusión debe lentificarse 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 severas a la infusión. Esta evaluación clínica debe basarse en la severidad de la reacción previa y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (*Ver. Dosis y vía de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deben mantenerse en observación en caso de reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y eventos con resultados fatales, en los pacientes tratados con Perjeta (*Ver Reacciones secundarias y adversas*). Los medicamentos para tratar estas reacciones, así como equipo de urgencia deben estar disponibles para uso inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes (*Ver Contraindicaciones*).

Habilidad para manejar y para el uso de maquinaria

Perjeta tiene una influencia mínima sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. Durante el tratamiento con Perjeta pueden producirse mareos (*Ver Sección Reacciones secundarias y adversas*).

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: En general no se detectaron diferencias en la eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años de edad y < 65 años. La incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos 5% mayor en pacientes de ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes de < 65 años de edad: disminución de apetito, anemia, disminución del peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea (*Ver Dosis y Administración*).

Insuficiencia renal: (*Ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales*).

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Anticoncepción: las mujeres en edad fértil incluyendo las parejas de los pacientes de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban Perjeta y durante 6 meses después de la última dosis de Perjeta.

Embarazo: No debe administrarse Perjeta durante el embarazo.

No hay estudios con Perjeta en mujeres embarazadas. Al administrar Perjeta a macacos de Java durante la organogénesis originó oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrio-fetal (Ver *Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*). Por lo tanto, con base en estos estudios en animales y en el mecanismo de acción, se considera que Perjeta tiene el potencial de causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Trabajo de parto y parto: No se ha establecido el uso seguro de Perjeta durante el trabajo de parto y el 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, debe decidirse si suspender la lactancia o el tratamiento con Perjeta, tomando en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de pertuzumab (Ver *Farmacocinética y Farmacodinamia*).

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 6000 pacientes en estudios fase I- III realizados en pacientes con distintas neoplasias y tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros medicamentos antineoplásicos. Esos estudios incluyeron los ensayos pivotaes CLEOPATRA (N= 808), NEOSPHERE (n= 417), TRYPHAENA (n= 225) y APHINITY (n= 4804) [agrupados en la Tabla 8]. La seguridad de Perjeta fue, en general, consistente a través de los estudios, aunque la incidencia y las reacciones adversas al medicamento (ADR, por sus siglas en inglés) más comunes variaron dependiendo de si pertuzumab fue administrado como monoterapia o en combinación con otro(s) medicamento(s) antineoplásico(s).

Cáncer de mama metastásico y temprano

La tabla 8 resume las ADRs para los brazos de tratamiento de Perjeta de los siguientes estudios clínicos pivotaes:

- CLEOPATRA, donde Perjeta se administró en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM (n= 453).
- NEOSPHERE (n= 309) y TRYPHAENA (n= 218), en donde Perjeta neoadyuvante se administró en combinación con Herceptin y quimioterapia a pacientes con CMT, localmente avanzado o inflamatorio.
- APHINITY, en el que el adyuvante Perjeta se administró en combinación con Herceptin y quimioterapia basada en antraciclinas o sin antraciclinas, que contenía taxano a pacientes con CMT (n= 2364).

Dado que Perjeta se utiliza con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa a un medicamento en particular.

Se han usado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$).

Las ADR más frecuentes ($\geq 30\%$) de estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las ADR de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 10\%$) según los NCI-CTCAE fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 8. Resumen de reacciones adversas al medicamento (ADR) presentes en pacientes tratados con Perjeta

ADR (Término preferido MedDRA) Clase de sistema u órgano	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^ ^} n = ^ ^ ^3344 (100%) Índice de frecuencia %		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31.4	24.2	Muy frecuente
Anemia	24.8	5.7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	11.9	11.8	Muy frecuente
Leucopenia	10.8	6.1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	1.4	0.3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0.1	<0.1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	12.1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67.9	8.9	Muy frecuente
Náusea	60.8	1.9	Muy frecuente
Vómito	30.0	1.7	Muy frecuente
Estomatitis	24.9	1.6	Muy frecuente
Estreñimiento	24.5	0.4	Muy frecuente
Dispepsia	13.2	<0.1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11.7	0.4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44.3	3.3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23.2	1.5	Muy frecuente
Astenia	20.9	1.5	Muy frecuente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
Perjeta® (F.F. Solución)

Pirexia	18.9	0.6	Muy frecuente
Edema periférico	16.2	<0.1	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	3.3	0.4	Frecuente
Hipersensibilidad a fármaco	2.5	0.4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12.8	<0.1	Muy frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	9.5	0.3	Frecuente
Paroniquia	3.9	<0.1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23.1	0.8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24.6	0.7	Muy frecuente
Mialgia	24.3	0.8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10.0	0.2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22.7	<0.1	Muy frecuente
Cefalea	21.8	0.4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15.7	0.5	Muy frecuente
Neuropatía periférica	14.7	0.7	Muy frecuente
Mareo	11.2	0.1	Muy frecuente
Parestesia	10.2	0.4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15.9	0.2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15.6	<0.1	Muy frecuente
Tos	15.5	<0.1	Muy frecuente
Disnea	11.5	0.5	Muy frecuente
Derrame pleural	0.9	<0.1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63.1	<0.1	Muy frecuente
Erupción	26.4	0.5	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	12.9	0.3	Muy frecuente
Prurito	12.9	<0.1	Muy frecuente
Piel seca	11.7	<0.1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Bochornos	15.7	0.1	Muy frecuente

^ La tabla 8 muestra datos agrupados del periodo de tratamiento general en CLEOPATRA (corte de datos el 11 de febrero de 2014; la mediana de los ciclos de Perjeta fue de 24); y del periodo del tratamiento neoadyuvante en NEOSPHERE (la mediana de ciclos de Perjeta fue de 4, en todos los brazos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana de ciclos de Perjeta fue de 3 en el brazo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los brazos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y Ptz+TCH); ; y del periodo de tratamiento de APHINITY (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 18)

^ ^ En NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin solo sin docetaxel y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^ ^ ^ En CLEOPATRA, 45 pacientes que se aleatorizaron para recibir placebo y que no tuvieron una exposición previa a Perjeta, habían cruzado para recibir Perjeta y se incluyen en los 3344 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla, el asterisco denota una reacción adversa que se ha notificado en relación con un desenlace fatal.

** La incidencia de la disfunción del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en los estudios individuales.

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción del ventrículo izquierdo (LVD)

En el estudio pivotal CLEOPATRA, la incidencia de LVD durante el tratamiento del estudio fue más alta en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8.6% y 6.6% respectivamente). La incidencia de LVD sintomática también fue más baja en el grupo tratado con Perjeta (1.8% en el grupo tratado con placebo contra 1.5% en el grupo tratado con Perjeta) (Ver Precauciones generales).

En NEOSPHERE, los pacientes recibieron cuatro ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de LVD (durante el periodo total de tratamiento) fue más alta en los grupos tratados con Perjeta, Herceptin y docetaxel (7.5%) en comparación con el grupo tratado con Herceptin y docetaxel (1.9%). Hubo un caso de LVD sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En TRYPHAENA la incidencia de LVD (durante el periodo total de tratamiento) fue del 8.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel; del 9.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6.6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de LVD sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó LVD sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel) y también del 1.3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ningún paciente en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel experimentó LVD sintomática.

En el periodo neoadyuvante del estudio BERENICE, la incidencia de LVD sintomática de clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 1.5% en el grupo tratado con dosis densa de AC seguido de Perjeta más Herceptin y paclitaxel y ninguno de los pacientes (0%) experimentó LVD sintomática en el grupo tratado con FEC seguido por Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. La incidencia de LVD asintomática (disminución de la fracción de eyección del PT de acuerdo con los NCI-CTCAE v.4) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densa de AC seguido de Perjeta más Herceptin y paclitaxel y 3.5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel.

En APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV NYHA) con una disminución de la LVEF de al menos el 10% del valor basal y de <50% fue <1% (0.6% de los pacientes tratados con Perjeta frente al 0.2% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 66.7% de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado (definido como 2 mediciones consecutivas de la LVEF por encima del 50%) al corte de los datos. La mayoría de los eventos se reportaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II NYHA) en la LVEF de al menos el 10% del valor basal y hasta <50% se reportaron en el 2.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 2.8% de los pacientes tratados con placebo, de los

cuales 79.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 80.6% de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado en el corte de datos.

Reacciones relacionadas con la infusión

Una reacción relacionada con la infusión se definió en los estudios pivotaes como cualquier evento reportado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocina que ocurra durante una infusión o el mismo día de la infusión. En el estudio pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a Herceptin y docetaxel para permitir examinar las reacciones asociadas con Perjeta. El primer día, en el que solamente se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue de 9.8% en el grupo tratado con placebo y de 13.2% en el grupo tratado con Perjeta, siendo la mayor parte de las reacciones leves o moderadas. Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión ($\geq 1.0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, en el cual todos los fármacos se administraron el mismo día, las reacciones más comunes relacionadas con la infusión ($\geq 1.0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómito (Ver Precauciones generales).

En los estudios neoadyuvantes y adyuvantes, Perjeta fue administrado el mismo día que los otros fármacos del tratamiento en estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 18.6% - 25.0% de los pacientes el primer día de la administración de Perjeta (en combinación con Herceptin y quimioterapia). El tipo y severidad de los eventos fueron consistentes con las observadas en CLEOPATRA, con una mayoría de reacciones leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el estudio pivotal CLEOPATRA, la frecuencia general de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia reportados fue de 9.3% en los pacientes tratados con placebo y de 11.3% en los pacientes tratados con Perjeta, de los cuales 2.5% y 2.0% fueron grado 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3), respectivamente. En general, 2 pacientes en el grupo tratado con placebo y 4 pacientes en el grupo tratado con Perjeta.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de severidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Con base en las modificaciones realizadas al tratamiento del estudio, la mayoría de las reacciones fueron evaluadas como secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los estudios neoadyuvantes y adyuvantes, los eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fueron acordes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes en el grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron anafilaxia. En ambos TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxia fue más alta en el grupo tratado con Perjeta y TCH (13.2% y 7.6% respectivamente), de los cuales 2.6% y 1.3% de los eventos, respectivamente fueron NCI-CTCAE grado 3-4.

Experiencia posterior a la comercialización

La siguiente reacción adversa al fármaco se ha identificado en la experiencia posterior a la comercialización con Perjeta basada en reportes de casos espontáneos y casos reportados en la literatura.

La reacción adversa al medicamento se enlista conforme la clasificación por sistemas y órganos en MedDRA.

Tabla 9. Eventos adversos de la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Síndrome de lisis tumoral

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Un subestudio con 37 pacientes en el estudio pivote CLEOPATRA, no presentó evidencia de interacción medicamento–medicamento entre pertuzumab y trastuzumab, ni entre pertuzumab y docetaxel. Además, con base en el análisis farmacocinético en 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.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En los estudios pivote CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY la incidencia de disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3–4 de NCI-CTCAE fue balanceada entre los grupos tratados con Perjeta y control.

Alteraciones en los resultados de laboratorio Post-comercialización

Las alteraciones de los resultados de laboratorio notificadas a partir de los informes de seguridad del entorno posterior a la comercialización coinciden con los datos de estudios clínicos de Perjeta.

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

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial de efectos carcinogénicos de pertuzumab.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab.

Trastornos de fertilidad.

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 macacos de Java.

Toxicidad reproductiva

Se realizaron estudios de toxicología reproductiva en macacos de Java con 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.

Otros

En macacos de Java, la administración IV semanal de pertuzumab con dosis de hasta 150 mg/kg/dosis fue bien tolerada en general. Con dosis de 15 mg/kg y mayores, se encontró diarrea leve intermitente relacionada con el tratamiento. En un subconjunto de monos, la dosificación crónica (7 a 26 dosis semanales) tuvo como resultado episodios de deshidratación relacionada con diarrea que se trataron con reemplazo de líquidos por vía IV.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA (POR INFUSIÓN)

GENERAL

Los pacientes tratados con Perjeta 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 por favor consulte los prospectos sobre los ensayos validados para el análisis de HER2.

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

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

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

Un profesional de la salud deberá diluir Perjeta y administrar la solución como una infusión intravenosa. No administre como bolo IV.

Cáncer de mama metastásico y temprano

La dosis inicial recomendada de *Perjeta* es de 840 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrada durante un periodo de 30-60 minutos. Se recomienda un periodo de observación de 30- 60 min después de finalizar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe completarse antes de cualquier dosis subsecuente de Herceptin o quimioterapia (Ver Precauciones generales).

Perjeta y Herceptin deberán ser administrados secuencialmente y pueden ser administrados en cualquier orden. Al administrarse con Perjeta, la recomendación es seguir un ciclo de 3 semanas para Herceptin, administrado ya sea como:

- Infusión IV con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida cada 3 semanas por una dosis de 6 mg/kg de acuerdo al peso corporal.
- o
- Una dosis fija de Herceptin Subcutáneo (SC) (600 mg) para la dosis inicial y posteriormente cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

En pacientes que reciben un taxano, Perjeta y Herceptin deberán ser administrados antes del taxano. Al administrarse con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y Herceptin deben administrarse después de completar las antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Cáncer de mama temprano

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

En el entorno adyuvante (después de cirugía), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin 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. Perjeta y Herceptin deben iniciarse el día 1 del primer ciclo que contiene taxano y deben continuarse incluso si se suspende la quimioterapia (Ver Estudios clínicos/de eficacia).

Los pacientes que inician Perjeta y Herceptin en el entorno neoadyuvante, debe continuar recibiendo Perjeta y Herceptin adyuvante para completar 1 año de tratamiento (máximo 18 ciclos).

Dosis Atrasadas o Faltantes

Para recomendaciones sobre dosis retrasadas o perdidas, consulte la Tabla 10 a continuación:

Tabla 10. Recomendaciones con respecto a dosis retrasadas o perdidas.

Tiempo entre dos infusiones secuenciales	Perjeta	Herceptin
		IV
< 6 semanas	La dosis de Perjeta de 420 mg IV debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta la próxima dosis prevista.	La dosis de Herceptin de 6 mg/kg IV debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta la próxima dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de Perjeta de 840 mg IV debe readministrarse como una infusión de 60 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de 420 mg IV administrados durante un periodo de 30 a 60 minutos cada 3 semanas a partir de entonces.	La dosis de carga de Herceptin 8 mg/kg IV debe readministrarse durante 90 minutos aproximadamente, seguido por una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg IV administrados durante un periodo de 30 a 90 minutos cada 3 semanas a partir de entonces.

Modificaciones a la dosis

Perjeta debe ser suspendido si el tratamiento con Herceptin es suspendido.

No se recomiendan reducciones de dosis para Perjeta y Herceptin, (vea la información para prescribir de Herceptin).

Para modificaciones de dosis de la quimioterapia, ver la información para prescribir, según aplique.

Reacciones relacionadas con la infusión:

La tasa de infusión de Perjeta puede lentificarse o la administración puede interrumpirse si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión.

Reacciones de 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 Reacciones secundarias y adversas*).

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 Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: No se requiere ningún ajuste a la dosis para la población ≥ 65 años de edad (Ver Precauciones Generales. Uso en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal: No es necesario realizar ajustes de dosis de Perjeta 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 y farmacodinamia).

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

INSTRUCCIONES ESPECIALES PARA USO, MANEJO Y ELIMINACIÓN

Instrucciones de dilución

Perjeta es exclusivamente para un solo uso y se administra por infusión por vía intravenosa.

Perjeta no contiene ningún conservador antimicrobiano. Por lo tanto, se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de la solución preparada para infusión y ésta deberá ser preparada por un profesional de la salud.

Perjeta debe ser preparado por un profesional del cuidado de la salud utilizando una técnica aséptica.

Deben retirarse 14 mL del concentrado líquido de Perjeta del frasco ampula utilizando una aguja y una jeringa estériles y diluirlos en una bolsa de infusión de 250 mL PVC o poliolefina no-PVC con cloruro de sodio al 0.9%. No es necesario aforar la solución salina de la bolsa de perfusión.

Después de su dilución, la solución debe contener una concentración nominal de 3.0 mg/mL de pertuzumab para la dosis inicial, donde se requieren dos frascos y 1.6 mg/mL de pertuzumab para la dosis subsiguiente, donde se requiere un frasco.

No debe utilizarse solución de dextrosa (5%). (Ver Incompatibilidades).

La bolsa debe invertirse de manera suave para mezclar la solución, con la finalidad de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas y decoloración antes de su administración. Una vez que la infusión está preparada, debe administrarse de inmediato.

Incompatibilidades

No se han encontrado incompatibilidades entre Perjeta y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o poliolefina sin PVC.

No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para diluir Perjeta, ya que es química y físicamente inestable en dichas soluciones [las diluciones de formulaciones líquidas de pertuzumab en bolsas de dextrosa al 5% IV no mantuvieron un pH estable después del almacenamiento a temperatura ambiente (27°C a 33°C) durante 24 horas, seguidas de 24 horas en refrigeración (2°C–8 °C)].

Perjeta no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos.

El desecho de productos farmacéuticos al ambiente debe minimizarse. Los medicamentos no deberían arrojarse al drenaje y evitar desecharlos entre los residuos domésticos.

Cualquier producto medicinal o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencias de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. No se han probado dosis únicas mayores a 25 mg/kg (1,727 mg).

15. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 420 mg/14mL (30mg/mL) e instructivo anexo para uso del paciente y personal médico.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Manténgase en refrigeración entre 2 °C- 8 °C, no se congele.

No se agite.

No se use después de la fecha de caducidad marcada en el empaque.

Manténgase dentro de su empaque original para proteger de la luz.

Almacenamiento de la solución reconstituida.

El medicamento Perjeta no contiene ningún conservador antimicrobiano; por lo tanto, debe tenerse cuidado para asegurar la esterilidad de la solución preparada.

La solución concentrada para infusión de Perjeta diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC que contienen solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%, puede almacenarse de 2°C a 8°C hasta por 24 horas antes de su uso. Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá

desecharse. Perjeta diluido ha demostrado ser estable hasta por 24 horas (a 30°C). Sin embargo, ya que Perjeta no contiene conservadores, la solución diluida debe almacenarse en refrigeración (2°C a 8°C).

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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.

Literatura exclusiva para médicos.

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

Si no se administra todo el producto deséchese 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 52585225, 8008218887

Correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del registro:

F. Hoffmann- La Roche, Ltd.

Grenzacherstrasse 124,

4070 Basilea, Suiza

Representante legal:

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.

(Logo ROCHE)

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA



Reg. No. 220 M2012 SSA IV

® Marca registrada

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

PERJETA®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Pertuzumab

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

El frasco ampula contiene:

Pertuzumab	420 mg
Vehículo cbp	14 mL

Anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hamster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama metastásico:

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, metastásico o localmente recurrente, no resecable, que no han recibido tratamiento previo o cuya enfermedad ha presentado recaída después de terapia adyuvante.

Cáncer de mama temprano:

- Tratamiento neo-adyuvante de cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y docetaxel para el tratamiento neo-adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (>2 cm de diámetro) como parte de un régimen de tratamiento que contenga fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC), o un régimen que contenga carboplatino.

- Tratamiento adyuvante de cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin y quimioterapia para el tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia. (Ver Farmacocinética y Farmacodinamia, sección de Eficacia y Seguridad Clínica).

5. CONTRAINDICACIONES

Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Durante el embarazo, lactancia y menores de 18 años de edad.

6. PRECAUCIONES GENERALES

General

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 (o declararse) en el expediente del paciente.

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y docetaxel están en mayor riesgo de neutropenia febril en comparación con los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los primeros 3 ciclos de tratamiento. En el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, el nadir de los recuentos de neutrófilos fue similar en pacientes tratados con Perjeta comparado con pacientes tratados con placebo. La mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes tratados con Perjeta se asoció con una mayor incidencia de mucositis y diarrea en dichos pacientes. Debe considerarse el tratamiento sintomático de mucositis y diarrea. No se reportó ningún evento de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han informado disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo a Perjeta. La incidencia de insuficiencia sistólica ventricular izquierda (LVSD [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin y quimioterapia en comparación con Herceptin y quimioterapia. Pacientes que han recibido previamente antraciclinas o radioterapia en el área torácica, pueden tener un mayor riesgo de disminución de FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el entorno adyuvante fueron en pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (Ver *Reacciones secundarias y adversas*).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: FEVI de $\leq 50\%$ previa al tratamiento; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante terapia adyuvante previa con Herceptin; 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 $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Evaluar la FEVI antes de iniciar Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (ver la Tabla 1 a continuación). 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 Perjeta y Herceptin, 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

	LVEF pre-tratamiento:	Monitorizar la LVEF cada:	Suspender PERJETA y Herceptin por lo menos durante 3 semanas para una disminución de la LVEF		Reanudar PERJETA y Herceptin después de 3 semanas si la LVEF se ha recuperado a:	
Cáncer de mama metastásico	≥ 50%	~12 semanas	Cualquiera		Cualquiera	
			< 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%*	~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

*Para los pacientes que reciben quimioterapia basada en antraciclinas, se requiere una LVEF ≥ 50% después de completar las antraciclinas, antes de comenzar Perjeta y Herceptin

Diarrea

Perjeta puede ocasionar diarrea severa. La diarrea es más frecuente durante la administración concurrente con terapia basada en taxanos. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden tener un mayor riesgo de diarrea en comparación con pacientes más jóvenes (< 65 años). Trate la diarrea de acuerdo con la práctica y los lineamientos estándar. Debe considerarse la intervención temprana con loperamida, líquidos y reemplazo de electrolitos, particularmente en pacientes de edad avanzada y en caso de diarrea severa o prolongada. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se logra una mejora en el paciente. Cuando la diarrea esté bajo control, puede reiniciarse el tratamiento con pertuzumab.

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo eventos con resultados fatales (*Ver Reacciones secundarias y adversas*). Se recomienda observar estrechamente al paciente durante y hasta por 60 minutos después de la primera infusión, y durante y hasta 30 minutos después de las infusiones subsecuentes de Perjeta. Si se presenta una reacción significativa relacionada con la infusión, la infusión debe lentificarse 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 severas a la infusión. Esta evaluación clínica debe basarse en la severidad de la reacción previa y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (*Ver Dosis y vía de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deben mantenerse en observación en caso de reacciones de hipersensibilidad. Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y eventos con resultados fatales, en los pacientes tratados con Perjeta (Ver Reacciones secundarias y adversas). Los medicamentos para tratar estas reacciones, así como equipo de urgencia deben estar disponibles para uso inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes (Ver Contraindicaciones).

Habilidad para manejar y para el uso de maquinaria

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

Uso en poblaciones especiales

Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: En general no se detectaron diferencias en la eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años de edad y < 65 años. La incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos 5% mayor en pacientes de ≥ 65 años de edad, en comparación con los pacientes de < 65 años de edad: disminución de apetito, anemia, disminución del peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea (Ver Dosis y Administración).

Insuficiencia renal: (Ver Farmacocinética en Poblaciones Especiales).

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Anticoncepción: las mujeres en edad fértil incluyendo las parejas de los pacientes de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo mientras reciban Perjeta y durante 6 meses después de la última dosis de Perjeta.

Embarazo: No debe administrarse Perjeta durante el embarazo.

No hay estudios con Perjeta en mujeres embarazadas. Al administrar Perjeta a macacos de Java durante la organogénesis originó oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrio-fetal (Ver *Precaución en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad*). Por lo tanto, con base en estos estudios en animales y en el mecanismo de acción, se considera que Perjeta tiene el potencial de causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Trabajo de parto y parto: No se ha establecido el uso seguro de Perjeta durante el trabajo de parto y el 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, debe decidirse si suspender la lactancia o el tratamiento con Perjeta, tomando en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de pertuzumab (*Ver Farmacocinética y Farmacodinamia*).

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios Clínicos

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 6000 pacientes **en** estudios fase I- III realizados en pacientes con distintas neoplasias y tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros medicamentos antineoplásicos. Esos estudios incluyeron los ensayos pivotaes CLEOPATRA (N= 808), NEOSPHERE (n= 417), TRYPHAENA (n= 225) y APHINITY (n= 4804) [agrupados en la Tabla 2]. La seguridad de Perjeta fue, en general, consistente a través de los estudios, aunque la incidencia y las reacciones adversas al medicamento (ADR, por sus siglas en inglés) más comunes variaron dependiendo de si pertuzumab fue administrado como monoterapia o en combinación con otro(s) medicamento(s) antineoplásico(s).

Cáncer de mama metastásico y temprano

La tabla 2 resume las ADRs para los brazos de tratamiento de Perjeta de los siguientes estudios clínicos pivotaes:

- CLEOPATRA, donde Perjeta se administró en combinación con Herceptin y docetaxel a pacientes con CMM (n= 453).
- NEOSPHERE (n= 309) y TRYPHAENA (n= 218), en donde Perjeta neoadyuvante se administró en combinación con Herceptin y quimioterapia a pacientes con CMT, localmente avanzado o inflamatorio.
- APHINITY, en el que el adyuvante Perjeta se administró en combinación con Herceptin y quimioterapia basada en antraciclinas o sin antraciclinas, que contenía taxano a pacientes con CMT (n= 2364).

Dado que Perjeta se utiliza con Herceptin y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa a un medicamento en particular.

Se han usado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10,000$).

Las ADR más frecuentes ($\geq 30\%$) de estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las ADR de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 10\%$) según los NCI-CTCAE fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas al medicamento (ADR) presentes en pacientes tratados con Perjeta

ADR (Término preferido MedDRA) Clase de sistema u órgano	Perjeta + Herceptin + quimioterapia ^{^ ^} n = ^ ^ ^3344 (100%) Índice de frecuencia %		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31.4	24.2	Muy frecuente
Anemia	24.8	5.7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	11.9	11.8	Muy frecuente
Leucopenia	10.8	6.1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	1.4	0.3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0.1	<0.1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimeo aumentado	12.1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67.9	8.9	Muy frecuente
Náusea	60.8	1.9	Muy frecuente
Vómito	30.0	1.7	Muy frecuente
Estomatitis	24.9	1.6	Muy frecuente
Estreñimiento	24.5	0.4	Muy frecuente
Dispepsia	13.2	<0.1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11.7	0.4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44.3	3.3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23.2	1.5	Muy frecuente
Astenia	20.9	1.5	Muy frecuente
Pirexia	18.9	0.6	Muy frecuente
Edema periférico	16.2	<0.1	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	3.3	0.4	Frecuente
Hipersensibilidad a fármaco	2.5	0.4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12.8	<0.1	Muy frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	9.5	0.3	Frecuente
Paroniquia	3.9	<0.1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
Perjeta® (F.F. Solución)

Apetito disminuido	23.1	0.8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24.6	0.7	Muy frecuente
Mialgia	24.3	0.8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10.0	0.2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22.7	<0.1	Muy frecuente
Cefalea	21.8	0.4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15.7	0.5	Muy frecuente
Neuropatía periférica	14.7	0.7	Muy frecuente
Mareo	11.2	0.1	Muy frecuente
Parestesia	10.2	0.4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15.9	0.2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15.6	<0.1	Muy frecuente
Tos	15.5	<0.1	Muy frecuente
Disnea	11.5	0.5	Muy frecuente
Derrame pleural	0.9	<0.1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63.1	<0.1	Muy frecuente
Erupción	26.4	0.5	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	12.9	0.3	Muy frecuente
Prurito	12.9	<0.1	Muy frecuente
Piel seca	11.7	<0.1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Bochornos	15.7	0.1	Muy frecuente

^ La tabla 2 muestra datos agrupados del periodo de tratamiento general en CLEOPATRA (corte de datos el 11 de febrero de 2014; la mediana de los ciclos de Perjeta fue de 24); y del periodo del tratamiento neoadyuvante en NEOSPHERE (la mediana de ciclos de Perjeta fue de 4, en todos los brazos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana de ciclos de Perjeta fue de 3 en el brazo de FEC/Ptz+T+D y de 6 en los brazos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y Ptz+TCH); ; y del periodo de tratamiento de APHINITY (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 18)

^ ^ En NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta + Herceptin solo sin docetaxel y 94 pacientes recibieron Perjeta + docetaxel sin Herceptin.

^ ^ ^ En CLEOPATRA, 45 pacientes que se aleatorizaron para recibir placebo y que no tuvieron una exposición previa a Perjeta, habían cruzado para recibir Perjeta y se incluyen en los 3344 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta tabla, el asterisco denota una reacción adversa que se ha notificado en relación con un desenlace fatal.

** La incidencia de la disfunción del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en los estudios individuales.

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción del ventrículo izquierdo (LVD)

En el estudio pivotal CLEOPATRA, la incidencia de LVD durante el tratamiento del estudio fue más alta en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8.6% y 6.6% respectivamente). La

incidencia de LVD sintomática también fue más baja en el grupo tratado con Perjeta (1.8% en el grupo tratado con placebo contra 1.5% en el grupo tratado con Perjeta) (Ver Precauciones generales).

En NEOSPHERE, los pacientes recibieron cuatro ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de LVD (durante el periodo total de tratamiento) fue más alta en los grupos tratados con Perjeta , Herceptin y docetaxel (7.5%) en comparación con el grupo tratado con Herceptin y docetaxel (1.9%). Hubo un caso de LVD sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin.

En TRYPHAENA la incidencia de LVD (durante el periodo total de tratamiento) fue del 8.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel; del 9.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC; y del 6.6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. La incidencia de LVD sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1.3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó LVD sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Perjeta más Herceptin y docetaxel) y también del 1.3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ningún paciente en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin y FEC seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel experimentó LVD sintomática.

En el periodo neoadyuvante del estudio BERENICE, la incidencia de LVD sintomática de clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardíaca congestiva de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 1.5% en el grupo tratado con dosis densa de AC seguido de Perjeta más Herceptin y paclitaxel y ninguno de los pacientes (0%) experimentó LVD sintomática en el grupo tratado con FEC seguido por Perjeta en combinación con Herceptin y docetaxel. La incidencia de LVD asintomática (disminución de la fracción de eyección del PT de acuerdo con los NCI-CTCAE v.4) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densa de AC seguido de Perjeta más Herceptin y paclitaxel y 3.5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más Herceptin y docetaxel.

En APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV NYHA) con una disminución de la LVEF de al menos el 10% del valor basal y de <50% fue <1% (0.6% de los pacientes tratados con Perjeta frente al 0.2% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 66.7% de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado (definido como 2 mediciones consecutivas de la LVEF por encima del 50%) al corte de los datos. La mayoría de los eventos se reportaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (clase II NYHA) en la LVEF de al menos el 10% del valor basal y hasta <50% se reportaron en el 2.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 2.8% de los pacientes tratados con placebo, de los cuales 79.7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 80.6% de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado en el corte de datos.

Reacciones relacionadas con la infusión

Una reacción relacionada con la infusión se definió en los estudios pivotaes como cualquier evento reportado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocina que ocurra durante una infusión o el mismo día de la infusión. En el estudio pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día anterior a Herceptin y docetaxel para permitir examinar las reacciones asociadas con Perjeta. El primer día, en el que solamente se administró Perjeta, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue de 9.8% en el grupo tratado con placebo y de 13.2% en el grupo tratado con Perjeta, siendo la mayor parte de las reacciones leves o moderadas. Las

reacciones más comunes relacionadas con la infusión ($\geq 1.0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, en el cual todos los fármacos se administraron el mismo día, las reacciones más comunes relacionadas con la infusión ($\geq 1.0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómito (Ver Precauciones generales).

En los estudios neoadyuvantes y adyuvantes, Perjeta fue administrado el mismo día que los otros fármacos del tratamiento en estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en 18.6% -25.0% de los pacientes el primer día de la administración de Perjeta (en combinación con Herceptin y quimioterapia). El tipo y severidad de los eventos fueron consistentes con las observadas en CLEOPATRA, con una mayoría de reacciones leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el estudio pivotal CLEOPATRA, la frecuencia general de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia reportados fue de 9.3% en los pacientes tratados con placebo y de 11.3% en los pacientes tratados con Perjeta, de los cuales 2.5% y 2.0% fueron grado 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3), respectivamente. En general, 2 pacientes en el grupo tratado con placebo y 4 pacientes en el grupo tratado con Perjeta.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de severidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Con base en las modificaciones realizadas al tratamiento del estudio, la mayoría de las reacciones fueron evaluadas como secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los estudios neoadyuvantes y adyuvantes, los eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fueron acordes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes en el grupo tratado con Perjeta y docetaxel presentaron anafilaxia. En ambos TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxia fue más alta en el grupo tratado con Perjeta y TCH (13.2% y 7.6% respectivamente), de los cuales 2.6% y 1.3% de los eventos, respectivamente fueron NCI-CTCAE grado 3-4.

Experiencia posterior a la comercialización

La siguiente reacción adversa al fármaco se ha identificado en la experiencia posterior a la comercialización con Perjeta basada en reportes de casos espontáneos y casos reportados en la literatura. La reacción adversa al medicamento se enlista conforme la clasificación por sistemas y órganos en MedDRA.

Tabla 3. Eventos adversos de la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Síndrome de lisis tumoral

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Un subestudio con 37 pacientes en el estudio pivote CLEOPATRA, no presentó evidencia de interacción medicamento–medicamento entre pertuzumab y trastuzumab, ni entre pertuzumab y docetaxel. Además, con base en el análisis farmacocinético en 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.

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

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial de efectos carcinogénicos de pertuzumab.

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab.

Trastornos de fertilidad.

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 macacos de Java.

Toxicidad reproductiva

Se realizaron estudios de toxicología reproductiva en macacos de Java con 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.

Otros

En macacos de Java, la administración IV semanal de pertuzumab con dosis de hasta 150 mg/kg/dosis fue bien tolerada en general. Con dosis de 15 mg/kg y mayores, se encontró diarrea leve intermitente relacionada con el tratamiento. En un subconjunto de monos, la dosificación crónica (7 a 26 dosis semanales) tuvo como resultado episodios de deshidratación relacionada con diarrea que se trataron con reemplazo de líquidos por vía IV.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA (POR INFUSIÓN)

GENERAL

Los pacientes tratados con Perjeta 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 por favor consulte los prospectos sobre los ensayos validados para el análisis de HER2.

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

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 es Perjeta.

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

Un profesional de la salud deberá diluir Perjeta y administrar la solución como una infusión intravenosa. No administre como bolo IV.

Cáncer de mama metastásico y temprano

La dosis inicial recomendada de *Perjeta* es de 840 mg administrados como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrada durante un periodo de 30-60 minutos. Se recomienda un periodo de observación de 30- 60 min después de finalizar cada infusión de Perjeta. El periodo de observación debe completarse antes de cualquier dosis subsecuente de Herceptin o quimioterapia (Ver Precauciones generales).

Perjeta y Herceptin deberán ser administrados secuencialmente y pueden ser administrados en cualquier orden. Al administrarse con Perjeta, la recomendación es seguir un ciclo de 3 semanas para Herceptin, administrado ya sea como:

- Infusión IV con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida cada 3 semanas por una dosis de 6 mg/kg de acuerdo al peso corporal.
- o
- Una dosis fija de Herceptin Subcutáneo (SC) (600 mg) para la dosis inicial y posteriormente cada 3 semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
Perjeta® (F.F. Solución)

En pacientes que reciben un taxano, Perjeta y Herceptin deberán ser administrados antes del taxano. Al administrarse con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y Herceptin deben administrarse después de completar las antraciclinas.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Cáncer de mama temprano

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

En el entorno adyuvante (después de cirugía), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin 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. Perjeta y Herceptin deben iniciarse el día 1 del primer ciclo que contiene taxano y deben continuarse incluso si se suspende la quimioterapia (Ver Estudios clínicos/de eficacia).

Los pacientes que inician Perjeta y Herceptin en el entorno neoadyuvante, debe continuar recibiendo Perjeta y Herceptin adyuvante para completar 1 año de tratamiento (máximo 18 ciclos).

Dosis Atrasadas o Faltantes

Para recomendaciones sobre dosis retrasadas o perdidas, consulte la Tabla 4 a continuación:

Tabla 4. Recomendaciones con respecto a dosis retrasadas o perdidas.

Tiempo entre dos infusiones Secuenciales	Perjeta	Herceptin
		IV
< 6 semanas	La dosis de Perjeta de 420 mg IV debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta la próxima dosis prevista.	La dosis de Herceptin de 6 mg/kg IV debe administrarse tan pronto como sea posible. No espere hasta la próxima dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de Perjeta de 840 mg IV debe readministrarse como una infusión de 60 minutos, seguida por una dosis de mantenimiento de 420 mg IV administrados durante un periodo de 30 a 60 minutos cada 3 semanas a partir de entonces.	La dosis de carga de Herceptin 8 mg/kg IV debe readministrarse durante 90 minutos aproximadamente, seguido por una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg IV administrados durante un periodo de 30 a 90 minutos cada 3 semanas a partir de entonces.

Modificaciones a la dosis

Perjeta debe ser suspendido si el tratamiento con Herceptin es suspendido.

No se recomiendan reducciones de dosis para Perjeta y Herceptin, (vea la información para prescribir de Herceptin).

Para modificaciones de dosis de la quimioterapia, ver la información para prescribir, según aplique.

Reacciones relacionadas con la infusión:

La tasa de infusión de Perjeta puede lentificarse o la administración puede interrumpirse si el paciente presenta una reacción relacionada con la infusión.

Reacciones de 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 *Reacciones secundarias y adversas*).

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 Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Uso geriátrico: No se requiere ningún ajuste a la dosis para la población ≥ 65 años de edad (Ver Precauciones Generales. Uso en poblaciones especiales).

Insuficiencia renal: No es necesario realizar ajustes de dosis de Perjeta 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 y farmacodinamia).

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

INSTRUCCIONES ESPECIALES PARA USO, MANEJO Y ELIMINACIÓN

Instrucciones de dilución

Perjeta es exclusivamente para un solo uso y se administra por infusión por vía intravenosa.

Perjeta no contiene ningún conservador antimicrobiano. Por lo tanto, se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de la solución preparada para infusión y ésta deberá ser preparada por un profesional de la salud.

Perjeta debe ser preparado por un profesional del cuidado de la salud utilizando una técnica aséptica.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
Perjeta® (F.F. Solución)

Deben retirarse 14 mL del concentrado líquido de Perjeta del frasco ampula utilizando una aguja y una jeringa estériles y diluirlos en una bolsa de infusión de 250 mL PVC o poliolefina no-PVC con cloruro de sodio al 0.9%. No es necesario aforar la solución salina de la bolsa de perfusión.

Después de su dilución, la solución debe contener una concentración nominal de 3.0 mg/mL de pertuzumab para la dosis inicial, donde se requieren dos frascos y 1.6 mg/mL de pertuzumab para la dosis subsiguiente, donde se requiere un frasco.

No debe utilizarse solución de dextrosa (5%). (Ver Incompatibilidades).

La bolsa debe invertirse de manera suave para mezclar la solución, con la finalidad de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para partículas y decoloración antes de su administración. Una vez que la infusión está preparada, debe administrarse de inmediato.

Incompatibilidades

No se han encontrado incompatibilidades entre Perjeta y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o poliolefina sin PVC.

No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para diluir Perjeta, ya que es química y físicamente inestable en dichas soluciones [las diluciones de formulaciones líquidas de pertuzumab en bolsas de dextrosa al 5% IV no mantuvieron un pH estable después del almacenamiento a temperatura ambiente (27°C a 33°C) durante 24 horas, seguidas de 24 horas en refrigeración (2°C–8 °C)].

Perjeta no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos.

El desecho de productos farmacéuticos al ambiente debe minimizarse. Los medicamentos no deberían arrojar al drenaje y evitar desecharlos entre los residuos domésticos.

Cualquier producto medicinal o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay experiencias de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. No se han probado dosis únicas mayores a 25 mg/kg (1,727 mg).

13. PRESENTACIÓN O PRESENTACIONES

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
Perjeta® (F.F. Solución)

Caja de cartón con un frasco ampola con 420 mg/14mL (30mg/mL) e instructivo anexo para uso del paciente y personal médico.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Manténgase en refrigeración entre 2 °C- 8 °C, no se congele.

No se agite.

No se use después de la fecha de caducidad marcada en el empaque.

Manténgase dentro de su empaque original para proteger de la luz.

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.

Literatura exclusiva para médicos.

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

Si no se administra todo el producto deséchese 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.: 5552585225, 8008218887

Correo:mexico.info@roche.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del registro:

F. Hoffmann- La Roche, Ltd.

Grenzacherstrasse 124,

4070 Basilea, Suiza

Representante legal:

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.

(Logo ROCHE)

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA



Reg. No. 220 M2012 SSA IV

® Marca registrada