

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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. INDICACIÓN TERAPÉUTICA

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.

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 (v. Dosis y vía de administración, y Estudios clínicos).

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia

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

Mecanismo de Acción

Perjeta® es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado cuyo objetivo específico es el 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 fosfatidil inositol 3 K (PI3K). La inhibición de estos vías de señalización puede tener como resultado la

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

detención del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta® es un mediador de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Mientras que Perjeta® por sí mismo inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de Perjeta® y Herceptin® aumentó significativamente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto con sobre expresión de HER2.

Eficacia

La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ por IHQ o un índice de amplificación HIS ≥ 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® se administró por vía intravenosa (IV) con una dosis inicial de 840 mg, seguida posteriormente cada tres semanas por una dosis de 420 mg. Herceptin® se administró por vía IV como dosis inicial de 8 mg/kg, seguida cada tres semanas por 6 mg/kg. 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 asignación aleatorizada 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 para progresión de los síntomas de acuerdo con el cuestionario FACT B 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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

receptores hormonales (definida como receptor de estrógeno positiva [ER] y/o receptor de progesterona positiva [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 enfermedad progresiva 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 (proporción de riesgo [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 nueva aparición (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 Mediana en meses	242 (59%) 12.4	191 (47.5%) 18.5	0.62 [0.51;0.75]	< 0.0001
Objetivos Secundarios: Supervivencia global (análisis final de supervivencia global)) Núm. de pacientes con un evento* Mediana en meses	221 (54.4%) 40.8	168 (41.8%) 56.5	0.68 [0.56;0.84]	0.0002
Objetivo Secundario: Supervivencia libre de progresión (evaluación del investigador) Núm. de pacientes con un evento Mediana de meses	250 (61.6%) 12.4	201 (50.0%) 18.5	0.65 [0.54;0.78]	< 0.0001
Objetivos Secundarios: Tasa de Respuesta Objetiva (ORR)				

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Núm. de pacientes con un evento	336	343	Diferencia en la TRO	0.0011
Presentaron respuesta**	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)	10.8%	
IC 95% para ORR	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	[4.2,17.5]%	
Respuesta completa (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
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% de la mediana	[46;64]	[71;106]		

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

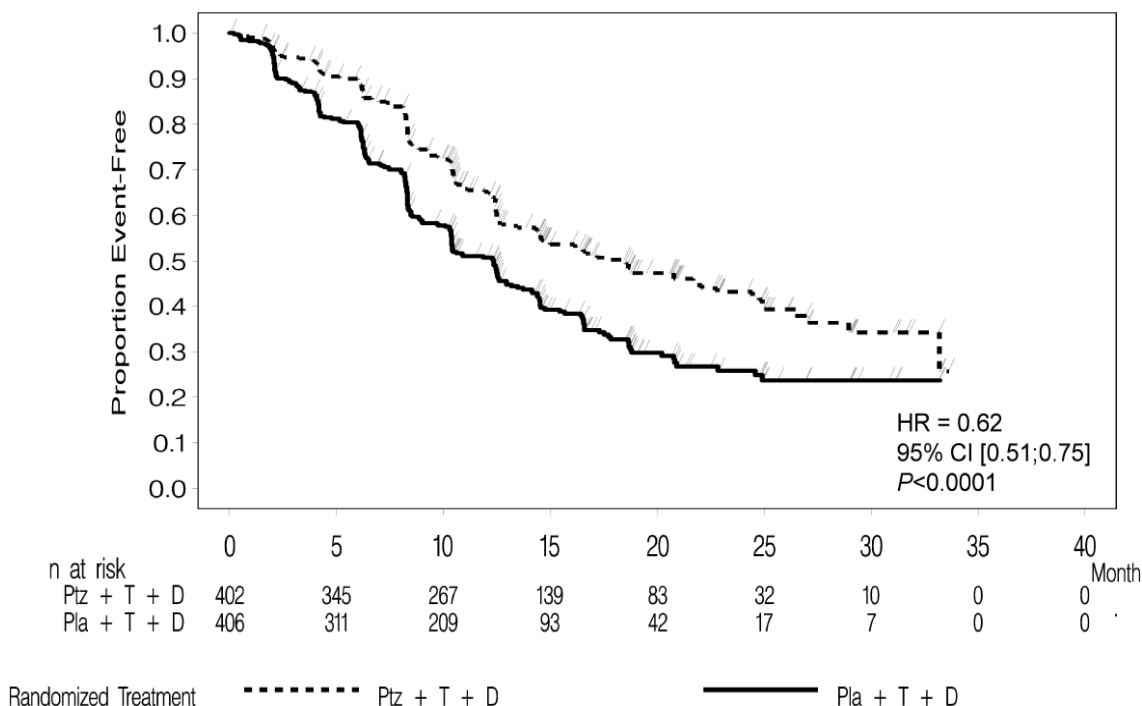
** Pacientes con la mejor respuesta general para CR o PR confirmadas mediante RECIST.

^ 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.

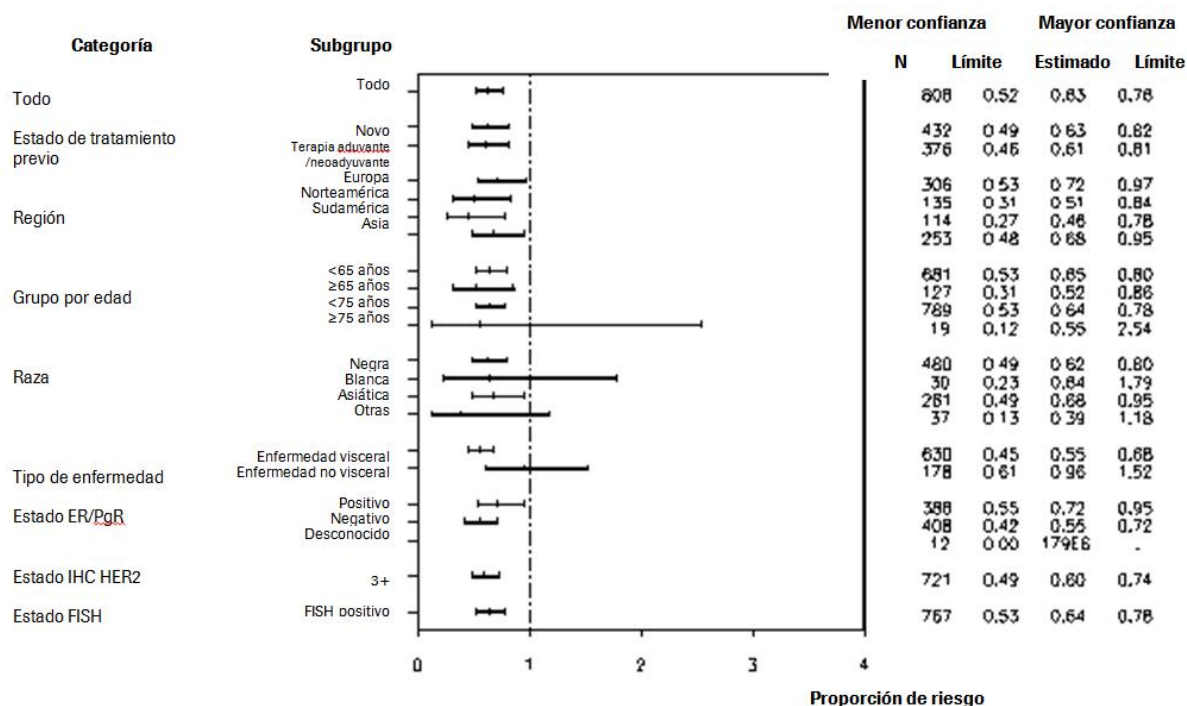
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por el IRF.



D= docetaxel; HR (IR)= índice de riesgo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T=trastuzumab (Herceptin);

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

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



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

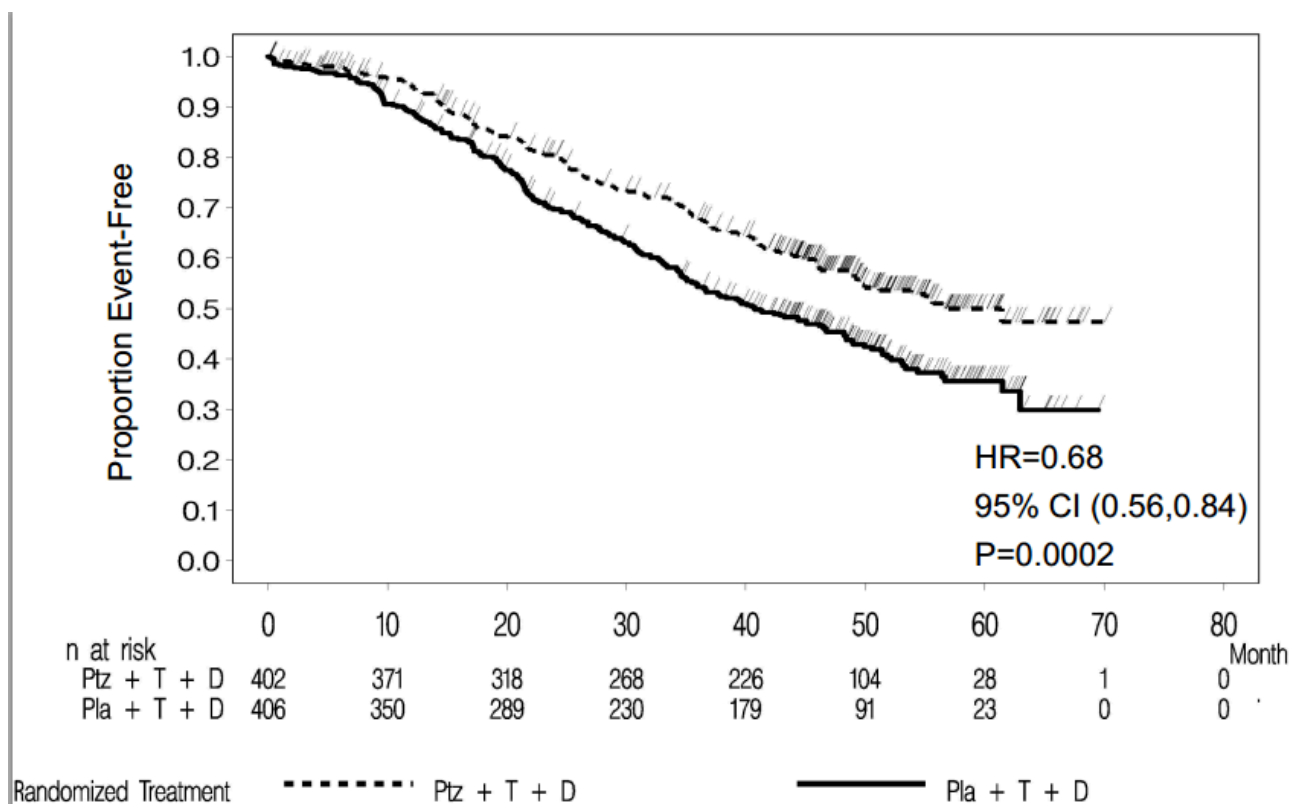
Un análisis intermedio de SG llevado a cabo un año después del análisis primario de eficacia, demostró un beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con Perjeta® (IR 0.66, $p = 0.0008$ prueba de rango logarítmico). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 37.6 meses 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® (IR 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).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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



D= docetaxel; HR (IR)= índice de riesgo; Pt看= pertuzumab (Perjeta); T=trastuzumab (Herceptin)

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 explorador, 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 (MBC) 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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

duración del tratamiento en estudio fue de nueve ciclos (27 semanas). En la Tabla 2 se presentan la ORR y CBR al momento del análisis primario. La mediana de la PFS y del tiempo para 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 objetiva (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

Tratamiento neo-adyuvante de cáncer de mama

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. Se requirió que los especímenes del tumor de mama mostraran sobreexpresión de HER2 definida como una calificación de 3+ mediante amplificación por IHC o ISH con relación ≥ 2.0 de acuerdo con la determinación de un laboratorio central. 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,

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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® fue administrado por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada tres semanas por cuatro ciclos. Herceptin® se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada tres semanas por cuatro 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 para conservar 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 tenía enfermedad positiva a receptor de hormonas (definida como ER positiva y/o PgR positiva).

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). Se requirió que los especímenes del tumor de mama mostraran sobre expresión de HER2 definida como una calificación de 3+ mediante amplificación por inmunohistoquímica (IHC) o hibridación *in situ* (ISH) con relación ≥ 2.0 de acuerdo con la determinación del laboratorio central.

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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® fue administrado por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada tres semanas. Herceptin fue administrado por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada tres semanas. 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-positiva y/o PgR-positiva.

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).

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

Tabla 3. NEOSPHERE (W020697) y TRYPHAENA (B022280): Resumen de eficacia (población ITT)

Parámetro	NEOSPHERE (W020697)				TRYPHAENA (B022280)		
	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% CI] 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% CI] 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% CI]	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% CI]	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.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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 período 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 de dos dosis semanales 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® se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguido de 420 mg cada tres semanas. Herceptin® se administró por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguido de 6 mg/kg cada tres semanas. Doxorrubicina 60 mg/m² IV y ciclofosfamida 600 mg/m² IV se administraron cada 2 semanas (ddAC) durante cuatro ciclos (Ciclos 1-4) con soporte de 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 período 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, para completar un año de terapia.

El criterio de valoración primario de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio (ver 2.6 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 sujeto 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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

pacientes con tumores positivos a receptores hormonales que en pacientes con tumores negativos a receptores hormonales en ambas cohortes (51.6% a 81.5% y 57.3% a 68.0% respectivamente).

Inmunogenicidad

Se realizaron múltiples pruebas en diferentes puntos del tiempo a los pacientes del estudio pivote 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. Ninguno de estos 38 pacientes presentó reacciones anafilácticas/de hipersensibilidad que estuvieran relacionadas de manera clara con los ADA.

En la parte neoadyuvante de BERENICE, el 0.3% (1/383) de los pacientes tratados con Perjeta® dieron positivo para ADA. Este paciente no experimentó reacciones anafilácticas/de hipersensibilidad.

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 engañosa.

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 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 del 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 el estudio NEOSPHERE fueron acordes con las predicciones de la población previa del modelo PK.

Absorción

Perjeta® se administra Perjeta® se administra como una infusión IV. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

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.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Metabolismo

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

Eliminación

La mediana de depuración (CL) de Perjeta® 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 de PK en la población, 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 de PK en la población, 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 el análisis de PK en la población.

6. CONTRAINDICACIONES

Perjeta® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes. Embarazo, lactancia, ni menores de 18 años.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Con el fin de mejorar la rastreabilidad de los productos médicos biológicos, el nombre comercial del producto administrado y el número de lote deberá registrarse (o declararse) con claridad 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.

Insuficiencia ventricular izquierda

Se han informado disminuciones en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) con fármacos que bloquean la actividad de HER2, incluyendo a Perjeta®. En el estudio pivote fase III CLEOPATRA en pacientes con cáncer de mama metastásico, Perjeta® en combinación con Herceptin® y docetaxel no se asoció con un aumento en la incidencia de insuficiencia sistólica ventricular izquierda (LVSD [insuficiencia cardíaca congestiva]) sintomática o con disminuciones en FEVI en comparación con el placebo en combinación con Herceptin® y docetaxel (*v. Reacciones secundarias y adversas*). Sin embargo, los pacientes que han recibido previamente antraciclinas o radioterapia en el área torácica, pueden tener un mayor riesgo de disminución de FEVI.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

En el periodo de neo-adyuvante de NEOSPHERE la incidencia de LVSD (Insuficiencia ventricular izquierda) fue más alta en los grupos tratados con Perjeta® que en el grupo tratado con Herceptin® y docetaxel. Se observó una incidencia aumentada de disminución de la FEVI en pacientes tratados con Perjeta® en combinación con Herceptin® y docetaxel; la FEVI se recuperó a $\geq 50\%$ en todos los pacientes. La incidencia general de LVSD sintomática y disminuciones de la FEVI en el periodo neoadyuvante de los estudios clínicos fue consistente (*v. Estudios clínicos*).

Perjeta® no se ha estudiado en pacientes con: FEVI de $\leq 50\%$ previa al tratamiento; antecedentes de insuficiencia cardiaca 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 del miocardio reciente, arritmia cardiaca grave que requiera tratamiento o una exposición acumulada previa a antraciclinas de $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Evalúe la FEVI antes de iniciar Perjeta® y a intervalos regulares (por ej., cada tres meses en el escenario metastásico y cada seis semanas en el escenario neo-adyuvante) durante el tratamiento para asegurar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales recomendados. Si la FEVI es $< 40\%$ o $40\%-45\%$ asociada con $\geq 10\%$ puntos porcentuales por debajo del valor previo al tratamiento, Perjeta® y Herceptin® deben suspenderse y debe realizarse una nueva evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI 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 (*v. Dosis y vía de administración*).

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 (*v. Reacciones secundarias y adversas*). Se recomienda vigilar rigurosamente 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 (*v. Dosis y vía de administración*).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deben mantenerse en observación en caso de reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia, en los estudios clínicos con el tratamiento de Perjeta® (v. 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 (v. Contraindicaciones).

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

Anticoncepción: las mujeres en edad fértil, incluyendo las parejas de sexo femenino 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: Se debe evitar el uso de Perjeta® durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere al riesgo potencial para el feto.

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 (v. *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.

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 (v. *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 y III realizados en pacientes con distintas neoplasias y tratados predominantemente con Perjeta® en combinación con otros medicamentos antineoplásicos. Esos estudios incluyeron los ensayos de registro CLEOPATRA (N= 808), NEOSPHERE (n= 417), TRYPHAENA (n= 225) y APHINITY (n= 4804) [agrupados en la Tabla 5]. 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 otros medicamento(s) antineoplásico.

Cáncer de mama metastásico y temprano

La tabla 4 resume las ADR para los brazos de tratamiento de Perjeta® de los siguientes estudios clínicos pivotaes:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

- CLEOPATRA, donde Perjeta® se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel a pacientes con CMt (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 Perjeta® adyuvante 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 común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ 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, náusea, fatiga, neutropenia y vómito. Las ADR de grado 3-4 más frecuentes ($\geq 10\%$) según los NCI-CTCAE fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 4. Resumen de reacciones adversas al medicamento (ADR) presentes en pacientes tratados con Perjeta®

ADR (Término Preferente MedDRA) Clasificación por órgano, aparato o sistema	Perjeta + Herceptin + quimioterapia n = 3344 (100%) Tasa 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 ventricular izquierda**	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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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 la 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 fármacos	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			
Disminución del apetito	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 las extremidades	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 periférica sensitiva	15.7	0.5	Muy frecuente
Neuropatía periférica	14.7	0.7	Muy frecuente
Mareos	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 ungueal	12.9	0.3	Muy frecuente
Prurito	12.9	<0.1	Muy frecuente

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Piel seca	11.7	<0.1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Bochornos	15.7	0.1	Muy frecuente

^ La tabla 4 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 período 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 ventricular izquierda y la insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en los estudios individuales.

Más información sobre reacciones adversas seleccionadas:

Disfunción ventricular izquierda (LVD)

En el estudio pivote 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) (v. 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 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 (falla 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 densas 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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

dosis densas 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.

Reacciones relacionadas con la infusión

Una reacción relacionada con la infusión se definió en el estudio pivote fase III CLEOPATRA como cualquier evento reportado de 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 pivote 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 (v. Precauciones generales).

En NEOSPHERE y TRYPHAENA, Perjeta® fue administrado el mismo día que los otros fármacos del tratamiento en estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron consistentes con las observadas en CLEOPATRA, con una mayoría de reacciones leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el estudio pivote 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 NEOSPHERE y TRYPHAENA, 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 TRYPHAENA, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxia fue más alta en el grupo tratado con Perjeta® y TCH (13.2%), de los cuales 2.6% fueron NCI-CTCAE (versión 3) 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.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Tabla 5. 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 Perjeta® y Herceptin®, ni entre Perjeta® y docetaxel. Además, con base en el análisis farmacocinético en la población no fue evidente una interacción farmacocinética clínicamente relevante sobre Perjeta® con la coadministración de docetaxel o Herceptin®. Esta falta de interacción fármaco–fármaco fue confirmada por datos farmacocinéticos del estudio NEOSPHERE.

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

En el estudio pivote CLEOPATRA, la incidencia de disminución en el recuento de neutrófilos de grado 3–4 de NCI-CTCAE (versión 3) fue balanceada entre los dos grupos de tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS 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.

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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 fluidos por vía IV.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: INTRAVENOSA (POR INFUSIÓN)

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* (HIS) 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 tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama temprano

Dosis de Perjeta® en combinación con Herceptin® y docetaxel

Tratamiento de cáncer de mama metastásico

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.

Al administrarse con Perjeta®, la recomendación es seguir un ciclo de 3 semanas para Herceptin®, administrado como infusión IV con una dosis inicial de 8 mg/kg seguida cada 3 semanas por una dosis de 6 mg/kg.

Al administrarse con Perjeta®, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m². La dosis puede aumentarse hasta 100 mg/m² si la dosis inicial es bien tolerada.

Los [medicamentos](#) deberán administrarse de forma secuencial. Perjeta® y Herceptin® se pueden administrar en cualquier orden. Cuando el paciente esté recibiendo docetaxel, la dosis de docetaxel deberá administrarse después de Perjeta® y Herceptin. Se recomienda un periodo de observación de 30

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

a 60 minutos luego de cada infusión de Perjeta® y antes del inicio de cualquier infusión subsiguiente de Herceptin® o docetaxel (vea la sección 2.4 Advertencias y precauciones).

Tratamiento neo-adyuvante de cáncer de mama

Perjeta, Herceptin® y docetaxel deben ser administrados como se indican como parte de uno de los siguientes regímenes:

- Por 3 ciclos después de terapia FEC
- Por 4 ciclos antes de terapia FEC
- Por 6 ciclos con carboplatino (no se recomienda incremento en la dosis de docetaxel por arriba de 75 mg/m²)

No hay evidencia suficiente para recomendar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta.

Después de la cirugía, los pacientes deberán ser tratados con Herceptin® adyuvante hasta completar 1 año de tratamiento.

Duración del tratamiento

Cáncer de mama metastásico

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Perjeta® hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad no tratable.

Tratamiento neo-adyuvante del cáncer de mama

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Perjeta® por tres a seis ciclos dependiendo del régimen escogido (v. Eficacia).

No se ha establecido la seguridad de Perjeta® administrado durante más de 6 ciclos para el tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama.

Dosis Atrasadas o Faltantes

Si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es menor a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta® debe administrarse lo antes posible. No espere hasta la siguiente dosis programada. Si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es de 6 semanas o más, la dosis inicial de 840 mg de Perjeta® debe volver a ser administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos seguida posteriormente cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrados durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Modificaciones a la dosis

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

Si docetaxel es suspendido, el tratamiento con Perjeta® y Herceptin® puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o hasta que se presente toxicidad no tratable.

No se recomiendan reducciones de dosis para Perjeta®.

Para Herceptin®, no se recomiendan reducciones en la dosis, vea la información para prescribir de Herceptin®.

Para modificaciones de dosis de la quimioterapia, ver la información para prescribir relevante [según aplique](#).

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Reacciones relacionadas con la infusión:

La tasa de infusión de Perjeta® puede lentificarse o 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) (v. *Reacciones secundarias y adversas*)

Insuficiencia ventricular izquierda:

Suspenda la dosis de Perjeta® y de Herceptin® durante al menos 3 semanas por cualquiera de las siguientes:

- Caída en la FEVI a menos del 40%
- Una FEVI del 40%-45% asociada con una caída de ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al tratamiento.

Perjeta® y Herceptin® pueden ser reanudados si la FEVI se ha recuperado a $>45\%$ ó a 40%-45% asociado con $<10\%$ puntos porcentuales por debajo del valor previo al tratamiento.

Si después de una nueva evaluación dentro de aproximadamente 3 semanas, la FEVI no ha mejorado, o si ha presentado una mayor disminución, debe considerarse seriamente la suspensión de Perjeta® y Herceptin®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente superan los riesgos (v. *Precauciones generales*).

Instrucciones especiales de dosificación

Población geriátrica: No se requiere ningún ajuste a la dosis para la población geriátrica (≥ 65 años de edad).

Niños: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Perjeta® en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

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. (v. 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 AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

Deben retirarse 14 ml del concentrado líquido de Perjeta® del frasco ampola 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%).

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.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja con frasco ampola con 420 mg en 14 mL (30 mg/mL) e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

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

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

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

No se agite

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Perjeta® (F.F. Solución)

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 (hasta 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 del centro de información médica y la unidad de farmacovigilancia de Roche:

Tels: [55] 52585225, 52585099, 018008218887

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 en México:

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

Cerrada de Bezares No.9,

Col. Lomas de Bezares, C.P. 11910,

Miguel Hidalgo,

Ciudad de México, México.

(Logo ROCHE)

® Marca registrada

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 220 M2012 SSA IV