
Perjeta®



Pertuzumab

420 mg/14 mL – concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Anticuerpo monoclonal/Agente antineoplásico e inmunomodulador
Inhibidor de la dimerización de HER2

1.2 Vía de administración

Perfusión intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Concentrado para solución para perfusión

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Un vial de 14 mL de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/mL.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que hace objetivo en el dominio de dimerización extracelular (Sub-dominio II) de la proteína 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Pertuzumab es producido por tecnología ADN recombinante en cultivo de célula de mamífero (Ovario de Hámster Chino) que puede contener el antibiótico gentamicina. La gentamicina no es detectable en el producto final.

Para consultar la lista completa de excipientes, (véase la sección 4.1).

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

PERJETA está indicado para el uso en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama Metastásico HER2 - positivo que no han recibido terapia previa anti-HER2 o quimioterapia para enfermedad metastásica (véase las secciones 2.2 y 3.1).

Cáncer de Mama Temprano (EBC)

PERJETA está indicado para el uso en combinación con trastuzumab y quimioterapia para:

- El tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama estadio temprano, inflamatorio, localmente avanzado HER2 - positivo (bien sea mayor de 2 cm en diámetro o nódulo positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para Cáncer de Mama Temprano (véase las secciones 2.2 y 3.1).
- El tratamiento adyuvante de pacientes con Cáncer de Mama Temprano HER2 – positivo en riesgo de recurrencia (véase las secciones 2.2 y 3.1).

2.2 Posología y forma de administración

Selección del Paciente

Seleccione a los pacientes basado en la sobre-expresión de la proteína HER2 o amplificación del gen HER2 en especímenes tumorales (*véase las secciones 2.1 y 3.1*). La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y amplificación del gen HER2 debe ser hecha utilizando pruebas específicas aprobadas por la FDA para cáncer de mama por laboratorios con competencia demostrada. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 y amplificación del gen HER2 está disponible en [:http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics](http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics).

El desempeño inadecuado del ensayo, incluyendo el uso sub-óptimo de fijación de tejido, la falla en utilizar los reactivos especificados, el desvío de las instrucciones específicas del ensayo, y la falla para incluir controles apropiados para la validación del ensayo, puede llevar a resultados no confiables.

Dosis y Programaciones Recomendadas

La dosis inicial de PERJETA es 840 mg administrado como una perfusión intravenosa en 60 minutos, seguido cada 3 semanas por una dosis de 420 mg administrado como una perfusión intravenosa por 30 a 60 minutos.

Al ser administrado con PERJETA, la dosis inicial recomendada de trastuzumab es 8 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa por 90 – minutos, seguido cada 3 semanas por una dosis de 6 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa por 30 a 90 minutos.

Cuando se administra con PERJETA, la dosis inicial recomendada de trastuzumab hialuronidasa es de 600 mg/10 000 unidades (600 mg de trastuzumab y 10 000 unidades de hialuronidasa) administradas por vía subcutánea durante aproximadamente 2 a 5 minutos una vez cada tres semanas, independientemente del peso corporal del paciente.

PERJETA, trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa y taxano deben ser administrados secuencialmente. PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa se pueden administrar en cualquier orden. El taxano debe administrarse después de PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa. Se recomienda un período de observación de 30 a 60 minutos después de cada perfusión de PERJETA y antes del comienzo de cualquier administración posterior de trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa, o taxano (*véase la sección 2.4*)

En pacientes recibiendo régimen basado en antraciclinas, PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa se deben de administrar luego de la culminación de la antraciclina.

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

Cuando es administrado con PERJETA, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m² administrado como una perfusión intravenosa. La dosis puede ser escalada a 100 mg/m² administrada cada 3 semanas si la dosis inicial es bien tolerada.

Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama

PERJETA debe ser administrada cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para Cáncer de Mama Temprano (*véase la sección 3.1*):

- Cuatro ciclos preoperatorios de PERJETA en combinación con trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa y docetaxel seguido por 3 ciclos postoperatorios de fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida (FEC) como se suministra en el NeoSphere.
- Tres o cuatro ciclos preoperatorios de FEC solo seguido por 3 o 4 ciclos preoperatorios de

PERJETA en combinación con docetaxel y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa como se da en TRYPHAENA y BERENICE, respectivamente.

- Seis ciclos preoperatorios de PERJETA en combinación con docetaxel, carboplatino, y trastuzumab (TCH) o trastuzumab hialuronidasa (escalada de docetaxel sobre 75 mg/m² no es recomendada) como se suministra en TRYPHAENA.
- Cuatro ciclos preoperatorios de dosis – densa de doxorubicina y ciclofosfamida (ddAC) sola seguida por 4 ciclos preoperatorios de PERJETA en combinación con paclitaxel y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa como se dan en BERENICE.

Luego de la cirugía, los pacientes deben continuar recibiendo PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa para completar 1 año de tratamiento (hasta 18 ciclos).

Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama

PERJETA debe ser administrado en combinación con trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa cada 3 semanas por un total de 1 año (hasta 18 ciclos) o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad inmanejable, lo que primero ocurra, como parte de un régimen completo para Cáncer de Mama Temprano, incluyendo quimioterapia estándar basada en antraciclina y/o taxano como se suministra en APHINITY. PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa debe iniciar en el Día 1 del primer ciclo conteniendo taxano (véase la sección 3.1).

Modificación de Dosis

Para recomendaciones sobre dosis retrasadas u omitidas, por favor ver la Tabla 1.

Tabla 1. Recomendaciones respecto a dosis retrasadas u omitidas

Tiempo entre dos dosis secuenciales	PERJETA	Trastuzumab (intravenoso)	Trastuzumab hialuronidasa
< 6 semanas	Administrar PERJETA 420 mg intravenosamente tan pronto como sea posible. No esperar hasta la siguiente dosis planificada	Administrar trastuzumab 6mg/kg por vía intravenosa tan pronto como sea posible. No esperar hasta la siguiente dosis planificada	Administrar trastuzumab hialuronidasa 600mg/10000 unidades por vía subcutánea tan pronto como sea posible. No espere hasta que la siguiente dosis planificada
≥ 6 semanas	Readministrar dosis de carga de PERJETA de 840 mg por vía intravenosa como una perfusión de 60 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrados por vía intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos cada 3 semanas a partir de entonces	Readministrar dosis de carga de trastuzumab de 8 mg / kg por vía intravenosa durante aproximadamente 90 minutos, seguido por una dosis de mantenimiento de 6 mg / kg administrado por vía intravenosa usualmente durante un período de 30 o 90 minutos cada 3 semanas a partir de entonces	

PERJETA debe ser descontinuado si el tratamiento con trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa es descontinuado.

No se recomiendan reducciones de dosis para PERJETA.

Para modificación de la dosis de quimioterapia, véase la información para prescripción relevante.

Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI):

Evalúe la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) antes del inicio de PERJETA y a intervalos regulares durante el tratamiento según lo indicado en la Tabla 2. Las recomendaciones sobre

Modificaciones de Dosis en el caso de disfunción de la FEVI también están indicadas en la Tabla 2 (véase la sección 2.4).

Tabla 2 Modificaciones de Dosis para Disfunción ventricular izquierda

	FEVI Pre - tratamiento:	Monitorear la FEVI cada:	Retener PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa por al menos 3 semanas para una disminución de la FEVI a:	Reinicie PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa luego de 3 semanas si la FEVI se ha recuperado a:
Cáncer de Mama Metastásico	≥ 50%	~12 semanas	Uno de ambos	
			< 40%	40% - 45% con una caída de ≥ 10% puntos por debajo del valor pre-tratamiento
Cáncer de Mama Temprano	≥ 55%*	~12 semanas (una vez durante la terapia neoadyuvante)	Uno de ambos	
			<50% con una caída de ≥ 10% puntos por debajo del valor pre-tratamiento	≥50%

*Para pacientes recibiendo quimioterapia basada en antraciclina, una FEVI de ≥ 50% es requerido luego de la culminación de antraciclina, antes de iniciar PERJETA y trastuzumab o trastuzumab hialuronidasa

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

La tasa de perfusión de PERJETA puede ser enlentecida o interrumpida si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión (véase la sección 2.4).

Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis

La perfusión debe ser descontinuada inmediatamente si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad seria (véase la sección 2.4).

Preparación para la Administración

Administrar solo como una perfusión intravenosa. No administrar en forma de bolo o empuje intravenoso. No mezcle PERJETA con otros fármacos.

Preparación

Prepare la solución por perfusión utilizando técnica aséptica como sigue:

- Los fármacos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por partículas y decoloración antes de la administración.
- Retire el volumen apropiado de la solución de PERJETA del (los) vial(es) usando una aguja y jeringa estéril.
- Diluya dentro de bolsa de perfusión de PVC de 250 mL de cloruro de sodio al 0.9% o bolsa de perfusión de poliolefina no - PVC.

- Mezcle la solución diluida por inversión suave. No agitar.
- Administrar inmediatamente una vez preparada.
- Si la solución para perfusión diluida no es utilizada inmediatamente, esta puede ser almacenada a 2 °C a 8 °C por hasta 24 horas.
- Diluir solo con inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%. No utilizar solución de dextrosa (5%).

2.3 Contraindicaciones

PERJETA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Disfunción ventricular izquierda

Han sido reportadas disminuciones en la FEVI con fármacos que bloquean la actividad HER2, incluyendo PERJETA. Evaluar la FEVI antes del inicio de PERJETA y a intervalos regulares durante el tratamiento para asegurar que la FEVI está dentro de los límites normales. Si la FEVI declina y no ha mejorado, o ha declinado más aún en la evaluación subsecuente, debe ser considerada seriamente la discontinuación de PERJETA y trastuzumab (*véase la sección 2.2*).

En CLEOPATRA, para pacientes con MBC, PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel no fue asociado con incrementos en la incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) sintomática o disminuciones en la FEVI comparado con placebo en combinación con trastuzumab y docetaxel (*véase la sección 3.1*). La disfunción ventricular izquierda ocurrió en 4% de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 8% de los pacientes en el grupo tratado con placebo. La disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) ocurrió en 1% de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 2% de los pacientes en el grupo tratado con placebo (*véase la sección 2.8*). Los pacientes que han recibido antraciclinas previas o radioterapia previa en el área torácica pueden estar en alto riesgo de disminución de la FEVI.

En pacientes recibiendo tratamiento neoadyuvante en NeoSphere, la incidencia de DSVI fue mayor en los grupos tratados con PERJETA comparado con el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel. Fue observada una incidencia incrementada de disminuciones en la FEVI en pacientes tratados con PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel. En el período de tratamiento general, la declinación de la FEVI > 10% y una caída a menos de 50% ocurrió en 2% de los pacientes tratados con la terapia neoadyuvante con trastuzumab y docetaxel al ser comparado con 8% de los pacientes tratados con terapia neoadyuvante con PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel. La disfunción ventricular izquierda ocurrió en 0.9% de los pacientes tratados con terapia neoadyuvante de trastuzumab y docetaxel comparado con 3% de los pacientes tratados con terapia neoadyuvante de PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel. La DSVI sintomática ocurrió en 0.9% de los pacientes tratados con terapia neoadyuvante de PERJETA en combinación con trastuzumab y en ningún paciente en los otros 3 brazos. La FEVI se recuperó a $\geq 50\%$ en todos los pacientes.

En pacientes recibiendo tratamiento neoadyuvante con PERJETA en TRYPHAENA, en el período de tratamiento general, la declinación de la FEVI > 10% y una caída a menor de 50% ocurrió en 7% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y FEC seguido por PERJETA más trastuzumab y docetaxel, 16% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC, y 11% de los pacientes tratados con PERJETA en combinación con TCH. La disfunción ventricular izquierda ocurrió en 6% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y FEC seguido por PERJETA más trastuzumab y docetaxel, 4% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC, y 3% de los pacientes tratados con PERJETA en combinación con TCH. La DSVI sintomática ocurrió en 4% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego

de FEC, 1% de los pacientes tratados con PERJETA en combinación con TCH, y ninguno de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y FEC seguido por PERJETA más trastuzumab y docetaxel. La FEVI se recuperó a $\geq 50\%$ en todos los pacientes menos uno.

En pacientes recibiendo terapia neoadyuvante con PERJETA en BERENICE, en el período neoadyuvante, la declinación de la FEVI $\geq 10\%$ y una caída a menos de 50% según la medición por la evaluación ECHO/MUGA ocurrió en 7% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y paclitaxel luego de ddAC, y 2% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC. La disminución de la fracción de eyección (DVI asintomática) ocurrió en 7% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y paclitaxel luego de ddAC y 4% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC en el período neoadyuvante. La DSVI sintomática (Insuficiencia Cardíaca Congestiva NYHA Clase III/IV) ocurrió en 2% de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y paclitaxel luego de ddAC y en ninguno de los pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC en el período neoadyuvante.

En pacientes recibiendo terapia adyuvante con PERJETA en APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (NYHA Clase III/IV) con una declinación de FEVI $\geq 10\%$ y una caída a menos de 50% fue $< 1\%$ (0.6% de los pacientes tratados con PERJETA vs. 0.2% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, 47% de los pacientes tratados con PERJETA y 67% de los pacientes tratados con placebo se habían recuperado (definido con 2 mediciones consecutivas de FEVI sobre 50%) en el corte de datos. La mayoría de los eventos (86%) fueron reportados en pacientes tratados con antraciclina. Las disminuciones asintomáticas o levemente sintomáticas (NYHA Clase II) en la FEVI $\geq 10\%$ y una caída a menos de 50% fueron reportadas en 3% de los pacientes tratados con PERJETA y 3% de los pacientes tratados con placebo, de quienes 80% de los pacientes tratados con PERJETA y 81% de los pacientes tratados con placebo se recuperaron en el corte de datos.

PERJETA no ha sido estudiado en pacientes con un valor de FEVI pre-tratamiento de $< 50\%$, una historia previa de CHF, disminuciones en FEVI a $< 50\%$ durante la terapia previa con trastuzumab, o condiciones que pudieran desmejorar la función ventricular izquierda tales como hipertensión no controlada, infarto al miocardio reciente, arritmia cardíaca seria requiriendo tratamiento o exposición acumulativa previa a antraciclina a $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Toxicidad Embrio - Fetal.

Basado en su mecanismo de acción y en los hallazgos en estudios en animales PERJETA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. PERJETA es un antagonista de receptor HER2 / neu. Han sido reportados casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios manifestándose como hipoplasia pulmonar, anormalidades esqueléticas, y muerte neonatal, con el uso de otro antagonista de receptor HER2 / neu (trastuzumab) durante el embarazo. En un estudio de reproducción animal, la administración de pertuzumab a monos cynomolgus preñados durante el período de organogénesis, resultó en oligohidramnios, desarrollo renal fetal retardado, y muerte embrio – fetal a exposiciones de 2.5 a 20 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada, basado en la $C_{\text{máx}}$.

Verifique el estatus de embarazo de mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de PERJETA. Advierta a las mujeres embarazadas y mujeres con potencial reproductivo que la exposición a PERJETA en combinación con trastuzumab durante el embarazo o dentro de 7 meses antes de la concepción puede resultar en daño fetal, incluyendo muerte embrio – fetal o defectos al nacer. Advierta a las mujeres con potencial reproductivo de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por 7 meses luego de la última dosis de PERJETA en combinación con trastuzumab (*véase la sección 2.6*).

Reacciones Relacionadas con la Perfusión

PERJETA ha sido asociado con reacciones a la perfusión, incluidos eventos fatales (*véase la sección 2.8*). Una reacción a la perfusión fue definida en CLEOPATRA como cualquier evento descrito como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la perfusión, o síndrome de liberación de citoquina ocurriendo durante una perfusión o en el mismo día de la perfusión. La dosis inicial de PERJETA fue dada el día antes de trastuzumab y docetaxel para permitir el examen de las reacciones asociadas con PERJETA. En el primer día, cuando solo fue administrado PERJETA, la frecuencia general de reacciones a la perfusión fue 13% en el grupo tratado con PERJETA y 10% en el grupo tratados con placebo. Menos de 1% fueron Grado 3 o 4. Las reacciones a la perfusión más comunes ($\geq 1.0\%$) fueron pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad, y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando todos los fármacos fueron administrados en el mismo día, las reacciones a la perfusión más comunes en el grupo tratado con PERJETA ($\geq 1.0\%$) fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia, y vómitos.

En NeoSphere, TRYPHAENA, y APHINITY, PERJETA fue administrado en el mismo día que los otros fármacos de tratamiento en el estudio. Para APHINITY, las reacciones relacionadas con la Perfusión ocurrieron en 21% de los pacientes en el primer día de administración de PERJETA (en combinación con trastuzumab y quimioterapia) y en 18% de los pacientes en el brazo placebo. La incidencia de reacciones Grado 3 - 4 según el Criterio de Terminología Común del Instituto Nacional de Cáncer para Eventos Adversos (NCI - CTCAE v4.0) fue 1% para el brazo de PERJETA y 0.7% para el brazo placebo.

Observe cercanamente a los pacientes por 60 minutos luego de la primera perfusión y por 30 minutos luego de las perfusiones subsecuentes de PERJETA. Si ocurre una reacción relacionada con la perfusión significativa, enlentezca o interrumpa la perfusión y administre terapias médicas apropiadas. Monitoree a los pacientes cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Considere la discontinuación permanente en pacientes con reacciones severas a la perfusión (*véase la sección 2.2*).

Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis

En CLEOPATRA, la frecuencia general de reacciones de hipersensibilidad / anafilaxis fue 11% en el grupo tratado con PERJETA y 9% en el grupo tratado con placebo. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia Grado 3 – 4 fue 2% en el grupo tratado con PERJETA y 3% en el grupo tratado con placebo de conformidad con el NCI - CTCAE v3.0. En general, 4 pacientes en el grupo tratado con PERJETA 2 pacientes en el grupo tratado con placebo experimentaron anafilaxis.

En NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, y APHINITY, los eventos de hipersensibilidad / anafilaxis fueron consistentes con aquellos observados en CLEOPATRA. En NeoSphere, dos pacientes en el grupo tratado con PERJETA- y docetaxel experimentaron anafilaxis. En APHINITY, la frecuencia general de hipersensibilidad / anafilaxis fue 5% en el grupo tratado con PERJETA vs. 4% en el grupo tratado con placebo. La incidencia fue mayor en el grupo tratado con PERJETA más TCH (8%) de los cuales 1% fueron NCI-CTCAE (v4.0) Grado 3 – 4.

Se debe observar atentamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se ha observado hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxis y eventos fatales, en pacientes tratados con PERJETA (*véase la sección 2.8*). El angioedema se ha descrito en informes posteriores a la comercialización. Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. PERJETA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o cualquiera de sus excipientes (*véase la sección 2.3*).

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de PERJETA no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

En estudios en las poblaciones indicadas, CLEOPATRA, NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, y APHINITY, 464 pacientes que recibieron PERJETA eran de ≥ 65 años de edad y 47 eran de ≥ 75 años de edad. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) Grado 3-4 en ambos grupos etarios fueron neutropenia (22% ≥ 65 años, 23% ≥ 75 años), neutropenia febril (12% ≥ 65 años, 13% ≥ 75 años), diarrea (15% ≥ 65 años, 17% ≥ 75 años) y anemia (15% ≥ 75 años).

La incidencia de los siguientes eventos adversos de todos los grados fue al menos 5 % mayor en pacientes en edad ≥ 65 años, comparado con pacientes en edad < 65 años: disminución del apetito (13% mayor), anemia (7% mayor), disminución de peso (7% mayor), astenia (7% mayor), disgeusia (7% mayor), neuropatía periférica y hipomagnesemia (ambos 5% mayor).

No fueron observadas diferencias generales en la eficacia de PERJETA en pacientes de ≥ 65 y < 65 años de edad. Hay muy pocos pacientes en edad ≥ 75 años para hacer conclusiones sobre la eficacia en este grupo etario.

Basado en el análisis farmacocinético poblacional, no fue observada diferencia significativa en la farmacocinética de pertuzumab entre pacientes < 65 años (n=306) y pacientes ≥ 65 años (n=175).

Insuficiencia renal

No son necesarios ajustes de dosis de PERJETA en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLcr] 60 a 90 mL/min) o moderada (CLcr 30 a 60 mL/min). No puede ser recomendado ajuste de dosis para pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr menor que 30 mL/min) por lo limitado de los datos farmacocinéticos disponibles (*Véase la sección 3.1*)

Insuficiencia Hepática

No han sido conducidos estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de pertuzumab.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No fueron observadas interacciones farmacológicas entre pertuzumab y trastuzumab, o entre pertuzumab y docetaxel, paclitaxel, o carboplatino.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Programa de farmacovigilancia del embarazo

Existe un programa de farmacovigilancia de embarazo para PERJETA. Si se administra PERJETA durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe PERJETA o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de PERJETA en combinación con trastuzumab, el médico y los pacientes deben informar de inmediato la exposición de PERJETA al área de farmacovigilancia de ROCHE

Resumen de Riesgos

Basado en su mecanismo de acción y en los hallazgos en estudios animales, PERJETA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de PERJETA en mujeres embarazadas. Sin embargo, en los reportes post comercialización, el uso de otro antagonista de receptor HER2 / neu (trastuzumab) durante el embarazo, resultó en casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios manifestándose como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas, y muerte neonatal. En un estudio de reproducción animal, la administración de pertuzumab a monos cynomolgus preñados durante el período de organogénesis, resultó en oligohidramnios, desarrollo renal fetal retardado, y muerte embrio – fetal a exposiciones de 2.5 a 20 veces la exposición en humanos recibiendo la dosis recomendada, basado en la $C_{m\acute{a}x}$ (*véase*

la sección datos). Informe al paciente de los riesgos potenciales para un feto. Hay consideraciones clínicas si PERJETA en combinación con trastuzumab es utilizado durante el embarazo o dentro de 7 meses antes de la concepción (*véase la sección Consideraciones Clínicas*).

Es desconocido el riesgo de fondo estimado para defectos mayores de nacimiento y aborto para la población indicada. En la población general de Estados Unidos, el riesgo estimado de defectos graves de nacimiento, así como de abortos en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales /Neonatales

Monitorear a las mujeres que recibieron PERJETA en combinación con trastuzumab durante el embarazo o dentro de 7 meses antes de la concepción por oligohidramnios. Si ocurren oligohidramnios, haga análisis fetal que sea apropiado para la edad gestacional y consistente con los estándares de cuidado de la comunidad.

Datos:

Datos Animales

Fueron tratados monos cynomolgus preñados en el Día Gestacional (GD)19 con dosis de carga de 30 a 150 mg/kg de pertuzumab, seguido por dosis bi-semanales de 10 a 100 mg/kg. Estos niveles de dosis resultaron en exposiciones clínicamente relevantes de 2.5 a 20 veces mayores que las exposiciones en humanos recibiendo la dosis recomendada, basado en la $C_{máx}$. La administración intravenosa de pertuzumab desde el GD19 hasta GD50 (período de organogénesis) fue embriotóxica, con incrementos dependientes de la dosis en muerte embrio – fetal entre el GD25 hasta el GD70. Las incidencias de pérdida embrio – fetal fueron 33, 50, y 85% para las hembras preñadas tratadas con dosis bi-semanales de pertuzumab de 10, 30, y 100 mg/kg, respectivamente (2.5 a 20 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, basado en la $C_{máx}$). En cesárea en el GD100, fueron identificados oligohidramnios, pesos pulmonares y renales relativamente disminuidos, y evidencia microscópica de hipoplasia renal consistente con desarrollo renal retardado, en todos los grupos de dosis de pertuzumab. La exposición a Pertuzumab fue reportada en las camadas de todos los grupos tratados a niveles de 29% a 40% de los niveles séricos maternos a GD100.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información respecto a la presencia de pertuzumab en la leche humana, los efectos sobre el infante amamantado, o los efectos sobre la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG está presente en la leche humana pero no ingresa a la circulación neonatal y del infante en cantidades sustanciales. Considere los beneficios de desarrollo y de salud de la lactancia con la necesidad clínica de la madre del tratamiento con PERJETA y cualquier efecto adverso potencial sobre el niño amamantado a partir de PERJETA o de la condición materna subyacente. Esta consideración también debe tomar en cuenta la vida media de eliminación de pertuzumab y el período de lavado de trastuzumab de 7 meses.

Mujeres y hombres con Potencial Reproductivo

Prueba de Embarazo

Verifique el estatus de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de PERJETA.

Anticoncepción

Mujeres

Basado en el mecanismo de acción y en los datos en animales, PERJETA puede causar daño embrio – fetal al ser administrado durante el embarazo. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por 7 meses luego de la última dosis de PERJETA en combinación con trastuzumab (véase la sección 2.6).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No hay información disponible.

2.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas son discutidas con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Disfunción ventricular izquierda (véase la sección 2.4)
- Toxicidad embrio - fetal (véase la sección 2.4).
- Reacciones Relacionadas con la Perfusión (véase la sección 2.4).
- Reacciones de Hipersensibilidad / Anafilaxis (véase la sección 2.4).

Experiencia en Estudios Clínicos

Ya que los estudios clínicos son conducidos bajo una amplia variedad de condiciones, las tasas de reacciones adversas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

Las Reacciones Adversas descritas en la Tabla 3 fueron identificadas en 804 pacientes con Cáncer de Mama Metastásico HER2 - positivo tratados en CLEOPATRA. Los pacientes fueron randomizados para recibir bien PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel o placebo en combinación con trastuzumab y docetaxel. La mediana de la duración del tratamiento de estudio fue 18.1 meses para pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 11.8 meses para pacientes en el grupo tratado con placebo. No fue permitido ajuste de dosis para PERJETA o trastuzumab. Las Reacciones Adversas resultantes en discontinuación permanente de todas las terapias del estudio fueron 6% en el grupo tratado con PERJETA y 5% para pacientes en el grupo tratado con placebo. La reacción adversa más común (> 1%) que llevó a discontinuación de todas las terapias del estudio fue disfunción ventricular izquierda (1% para pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 2% para pacientes en el grupo tratado con placebo). Las reacciones adversas más comunes que llevaron a discontinuación de docetaxel solo fueron edema, fatiga, edema periférico, neuropatía periférica, neutropenia, trastorno de uñas y efusión pleural. La Tabla 3 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA. El perfil de seguridad de PERJETA permaneció sin cambio con unos 2.75 años adicionales de seguimiento (mediana de seguimiento total de 50 meses) en CLEOPATRA.

Las reacciones adversas más comunes (>30%) vistas con PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náusea, fatiga, rash, y neuropatía periférica. Las Reacciones Adversas más comunes NCI - CTCAE v3.0 Grado 3 – 4 (>2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, diarrea, neuropatía periférica, anemia, astenia, y fatiga. Fue observada una incidencia incrementada de neutropenia febril para pacientes Asiáticos en ambos brazos de tratamiento comparado con pacientes de otras razas y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab (26%) comparado con el grupo tratado con placebo (12%).

Tabla 3 Resumen de Reacciones Adversas Ocurriendo en $\geq 10\%$ de los pacientes en el Brazo de Tratamiento de PERJETA en CLEOPATRA

Sistema Corporal / Reacciones Adversas	PERJETA + trastuzumab + docetaxel n=407 Tasa de frecuencia %		Placebo + trastuzumab + docetaxel n=397 Tasa de frecuencia %	
	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	37	2	37	3
Inflamación de mucosas	28	1	20	1
Astenia	26	2	30	2
Edema periférico	23	0.5	30	0.8
Pirexia	19	1	18	0.5
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	61	0	60	0.3
Rash	34	0.7	24	0.8
Trastorno de uñas	23	1	23	0.3
Prurito	14	0	10	0
Piel Seca	11	0	4	0
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	67	8	46	5
Náusea	42	1	42	0.5
Vómitos	24	1	24	2
Estomatitis	19	0.5	15	0.3
Constipación	15	0	25	1
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	53	49	50	46
Anemia	23	2	19	4
Leucopenia	18	12	20	15
Neutropenia febril*	14	13	8	7
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	32	3	34	2
Cefalea	21	1	17	0.5
Disgeusia	18	0	16	0
Mareos	13	0.5	12	0

Trastornos musculo – esqueléticos y de tejido conectivo				
Mialgia	23	1	24	0.8
Artralgia	15	0.2	16	0.8
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	17	0.7	13	0
Nasofaringitis	12	0	13	0.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Disnea	14	1	16	2
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	29	2	26	2
Trastornos oculares				
Incremento de lagrimeo	14	0	14	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	13	0	13	0

** En esta tabla esto denota una reacción adversa que ha sido reportada en asociación con un resultado fatal*

Las siguientes reacciones clínicamente relevantes fueron reportadas en < 10% de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA en CLEOPATRA:

Infecciones e infestaciones: Paroniquia (7% en el grupo tratado con PERJETA vs. 4% en el grupo tratado con placebo)

Reacciones Adversas Reportadas en Pacientes Recibiendo PERJETA y trastuzumab Luego de la Descontinuación de Docetaxel

En CLEOPATRA, las reacciones adversas fueron reportadas menos frecuentemente luego de la discontinuación del tratamiento con docetaxel. Todas las reacciones adversas en el grupo de tratamiento con PERJETA y trastuzumab ocurrieron en < 10% de los pacientes con la excepción de diarrea (19%), infección del tracto respiratorio superior (13%), rash (12%), cefalea (11%), y fatiga (11%).

Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama (NeoSphere)

En NeoSphere, las reacciones adversas más comunes vistas con PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel administrados por 4 ciclos fueron similares a aquellas vistas en el grupo tratado con PERJETA en CLEOPATRA. Las reacciones adversas más comunes (>30%) fueron alopecia, neutropenia, diarrea, y náusea. Las Reacciones Adversas más comunes NCI – CTCAE v3.0 Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, leucopenia, y diarrea. En este grupo, un paciente discontinuó permanentemente el tratamiento neoadyuvante debido a un evento adverso. La Tabla 4 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con PERJETA para cáncer de mama en NeoSphere.

Tabla 4 Resumen de Reacciones Adversas Ocurriendo en $\geq 10\%$ en el entorno Neoadyuvante para Pacientes Recibiendo PERJETA en NeoSphere

Sistema Corporal / Reacciones Adversas	Trastuzumab + docetaxel n=107 Tasa de frecuencia %		PERJETA + trastuzumab + docetaxel n=107 Tasa de frecuencia %		PERJETA + trastuzumab n=108 Tasa de frecuencia %		PERJETA + docetaxel n=108 Tasa de frecuencia %	
	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración								
Fatiga	27	0	26	0.9	12	0	26	1
Inflamación de mucosas	21	0	26	2	3	0	26	0
Astenia	18	0	21	2	3	0	16	2
Pirexia	10	0	17	0	8	0	9	0
Edema periférico	10	0	3	0	0.9	0	5	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo								
Alopecia	66	0	65	0	3	0	67	0
Rash	21	2	26	0.9	11	0	29	1
Trastornos gastrointestinales								
Diarrea	34	4	46	6	28	0	54	4
Náusea	36	0	39	0	14	0	36	1
Estomatitis	7	0	18	0	5	0	10	0
Vómitos	12	0	13	0	5	0	16	2
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático								
Neutropenia	64	59	50	45	0.9	0.9	65	57
Leucopenia	21	11	9	5	0	0	14	9
Trastornos del sistema nervioso								
Disgeusia	10	0	15	0	5	0	7	0
Cefalea	11	0	11	0	14	0	13	0
Neuropatía sensorial periférica	12	0.9	8	0.9	2	0	11	0
Trastornos musculo-esqueléticos y de tejido conectivo								
Mialgia	22	0	22	0	9	0	21	0
Artralgia	8	0	10	0	5	0	10	0
Trastornos metabólicos y nutricionales								
Disminución del apetito	7	0	14	0	2	0	15	0
Trastornos psiquiátricos								
Insomnio	11	0	8	0	4	0	9	0

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas en < 10% de los pacientes recibiendo tratamiento neoadyuvante y ocurrieron más frecuentemente en los grupos tratados con PERJETA en NeoSphere: (Ptz=pertuzumab; H=trastuzumab; D=docetaxel)

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Anemia (7% en el brazo H+D, 3% en el brazo Ptz+H+D, 5% en el brazo Ptz+H y 9% en el brazo Ptz+D), Neutropenia febril (7% en el brazo H+D, 8% en el brazo Ptz+H+D, 0% en el brazo Ptz+H y 7% en el brazo Ptz+D)

Trastornos del sistema nervioso: Mareos (4% en el brazo H+D, 3% en el brazo Ptz+H+D, 6% en el brazo Ptz+H y 3% en el brazo Ptz+D)

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior (3% en el brazo H+D, 5% en el brazo Ptz+H+D, 2% en el brazo Ptz+H y 7% en el brazo Ptz+D)

Trastornos oculares Incremento de lagrimeo (2% en el brazo H+D, 4% en el brazo Ptz+H+D, 0.9% en el brazo Ptz+H, y 4% en el brazo Ptz+D)

Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama (TRYPHAENA)

En TRYPHAENA, cuando PERJETA fue administrado en combinación con trastuzumab y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron diarrea, náusea, alopecia, neutropenia, vómitos, y fatiga. Las reacciones adversas más comunes NCI-CTCAE (versión 3) Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, disfunción ventricular izquierda, anemia, disnea, náusea, y vómitos.

De manera similar, cuando PERJETA fue administrado en combinación con docetaxel, carboplatino, y trastuzumab (TCH) por 6 ciclos, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náusea, fatiga, vómitos, anemia, y trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes NCI-CTCAE (versión 3) Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, Incremento en ALT, hipopotasemia, e hipersensibilidad.

Las reacciones adversas resultando en discontinuación permanente de cualquier componente del tratamiento neoadyuvante ocurrieron en 7% de los pacientes recibiendo PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel luego de FEC, y 8% para pacientes recibiendo PERJETA en combinación con TCH. Las reacciones adversas más comunes (>2%) resultando en discontinuación permanente de PERJETA fueron disfunción ventricular izquierda, hipersensibilidad al fármaco, y neutropenia. La Tabla 5 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con PERJETA para cáncer de mama en TRYPHAENA.

Tabla 5 Resumen de Reacciones Adversas Ocurriendo en ≥ 10% de los Pacientes Recibiendo Tratamiento Neoadyuvante con PERJETA en TRYPHAENA

Sistema Corporal / Reacciones Adversas	PERJETA + trastuzumab + FEC seguido por PERJETA + trastuzumab + docetaxel n=72 Tasa de frecuencia %	PERJETA + trastuzumab + docetaxel luego de FEC n=75 Tasa de frecuencia %	PERJETA + TCH n=76 Tasa de frecuencia %

	Todos los Grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 - 4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga	36	0	36	0	42	4
Inflamación de mucosas	24	0	20	0	17	1
Pirexia	17	0	9	0	16	0
Astenia	10	0	15	1	13	1
Edema periférico	11	0	4	0	9	0
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo						
Alopecia	49	0	52	0	55	0
Rash	19	0	11	0	21	1
Síndrome de Eritrodisestesia Palmar-Plantar	7	0	11	0	8	0
Piel Seca	6	0	9	0	11	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	61	4	61	5	72	12
Náusea	53	0	53	3	45	0
Vómitos	40	0	36	3	39	5
Dispepsia	25	1	8	0	22	0
Constipación	18	0	23	0	16	0
Estomatitis	14	0	17	0	12	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia	51	47	47	43	49	46
Leucopenia	22	19	16	12	17	12
Anemia	19	1	9	4	38	17
Neutropenia febril	18	18	9	9	17	17
Trombocitopenia	7	0	1	0	30	12
Trastornos del sistema inmune						
Hipersensibilidad	10	3	1	0	12	3
Trastornos del sistema nervioso						
Cefalea	22	0	15	0	17	0
Disgeusia	11	0	13	0	21	0
Mareos	8	0	8	1	16	0
Neuropatía periférica	6	0	1	0	11	0
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo						
Mialgia	17	0	11	1	11	0
Artralgia	11	0	12	0	7	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	13	0	8	3	11	1
Epistaxis	11	0	11	0	16	1
Tos	10	0	5	0	12	0
Dolor oro-faríngeo	8	0	7	0	12	0
Trastornos metabólicos y nutricionales						

Disminución del apetito	21	0	11	0	21	0
Trastornos oculares						
Incremento de lagrimeo	13	0	5	0	8	0
Trastornos Psiquiátricos						
Insomnio	11	0	13	0	21	0
Investigaciones						
Incremento en ALT	7	0	3	0	11	4

FEC=5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, TCH=docetaxel, carboplatino, trastuzumab

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en < 10% de los pacientes recibiendo tratamiento neoadyuvante en TRYPHAENA: (Ptz = pertuzumab; H = trastuzumab; D = docetaxel; FEC = fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida; TCH=docetaxel, carboplatino, y trastuzumab)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Trastorno de uñas (10% en el brazo Ptz+H+FEC/Ptz+H+D, 7% en el brazo FEC/Ptz+H+D, y 9% en el brazo Ptz+TCH), Paroniquia (0% en el brazo Ptz+H+FEC/Ptz+H+D, y 1% en ambos brazos FEC/Ptz+H+D y Ptz+TCH), Prurito (3% en el brazo Ptz+H+FEC/Ptz+H+D, 4% en el brazo FEC/Ptz+H+D, y 4% en el brazo Ptz+TCH)

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior (8.3% en el brazo Ptz+H+FEC/Ptz+H+D, 4.0% en el brazo FEC/Ptz+H+D, y 2.6% en el brazo Ptz+TCH), Nasofaringitis (6.9% en el brazo Ptz+H+FEC/Ptz+H+D, 6.7% en el brazo FEC/Ptz+H+D, y 7.9% en el brazo Ptz+TCH)

Tratamiento Neoadyuvante del Cáncer de Mama (BERENICE)

En BERENICE, cuando PERJETA fue administrado en combinación con trastuzumab y paclitaxel por 4 ciclos luego de 4 ciclos de ddAC, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron náusea, diarrea, alopecia, fatiga, constipación, neuropatía periférica y cefalea. Las reacciones adversas más comunes Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, disminución del conteo de neutrófilos, disminución del conteo de células sanguíneas blancas, anemia, diarrea, neuropatía periférica, incremento de alanino aminotransferasa y náusea.

Cuando PERJETA fue administrado en combinación con trastuzumab y docetaxel por 4 ciclos luego de 4 ciclos de FEC, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron diarrea, náusea, alopecia, astenia, constipación, fatiga, inflamación de mucosa, vómitos, mialgia, y anemia. Las reacciones adversas más comunes Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia febril, diarrea, neutropenia, disminución del conteo de neutrófilos, estomatitis, fatiga, vómitos, inflamación de mucosa, sepsis neutropénica y anemia.

Las reacciones adversas resultando en discontinuación permanente de cualquier componente del tratamiento neoadyuvante fueron 14% para pacientes recibiendo PERJETA en combinación con trastuzumab y paclitaxel luego de ddAC y 8% para pacientes recibiendo PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel luego de FEC. Las reacciones adversas más comunes (>1%) resultando en discontinuación permanente de cualquier componente del tratamiento neoadyuvante fueron neuropatía periférica, disminución de la fracción de eyección, diarrea, neutropenia y reacción relacionada con la perfusión. La Tabla 6 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante con PERJETA para cáncer de mama en BERENICE.

Tabla 6 Resumen de Reacciones Adversas Ocurriendo en $\geq 10\%$ de los Pacientes Recibiendo Tratamiento Neoadyuvante con PERJETA en BERENICE

Sistema Corporal / Reacciones Adversas	PERJETA + trastuzumab + paclitaxel luego de ddAC n=199 Tasa de frecuencia %		PERJETA + trastuzumab + docetaxel luego de FEC n=198 Tasa de frecuencia %	
	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Fatiga	58	1	38	5
Astenia	19	2	41	0
Inflamación de mucosas	22	1	37	4
Pirexia	15	0	18	0
Edema periférico	9	0	12	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	62	0	59	0
Rash	14	0	11	0
Piel Seca	14	0	10	0
Decoloración de uñas	15	0	2	0
Síndrome de Eritrodisestesia Palmar-Plantar	6	0	10	0.5
Trastornos gastrointestinales				
Náusea	71	3	69	2
Diarrea	67	3	69	10
Constipación	35	0.5	38	0.5
Vómitos	23	1	35	4
Estomatitis	25	0	27	5
Dispepsia	19	0	16	0
Dolor abdominal superior	6	0	13	0
Dolor abdominal	5	0	10	0
Enfermedad de reflujo gastroesofágico	12	0	2	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	27	3	30	3
Neutropenia	22	12	16	9
Neutropenia febril	7	7	17	17
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	30	0.5	14	0.5
Disgeusia	20	0	19	0.5
Neuropatía periférica	42	3	26	0.5
Parestesia	15	0	9	0
Mareos	12	0	8	0
Trastornos musculo – esqueléticos y de tejido conectivo				
Mialgia	20	0	33	1

Artralgia	20	0	21	1
Dolor de espalda	10	0	9	0
Dolor en extremidad	10	0	8	0
Dolor óseo	12	0.5	5	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto urinario	11	1	2	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	25	0	19	0
Disnea	15	0.5	15	0.5
Tos	20	0.5	9	0
Dolor oro- faríngeo	10	0	8	0.5
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	20	0	23	0
Trastornos oculares				
Incremento de lagrimeo	9	0	18	0
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	19	0	13	0
Trastornos vasculares				
Sofocos	19	0	13	0
Investigaciones				
Disminución del conteo de células sanguíneas blancas	11	4	3	2
Injurias, envenenamiento y complicaciones en procedimientos				
Reacción relacionada con la perfusión	16	1	13	1

ddAC = doxorubicina dosis - densa, ciclofosfamida, FEC=5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida

Las siguientes reacciones adversas seleccionadas fueron reportadas en < 10% de los pacientes recibiendo tratamiento neoadyuvante en BERENICE: (Ptz = pertuzumab; H = trastuzumab; P = paclitaxel; ddAC = doxorubicina dosis - densa y ciclofosfamida; D = docetaxel; FEC = fluorouracilo, epirubicina, y ciclofosfamida)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito (9% en el brazo ddAC/Ptz+H+P, y 8% en el brazo FEC/Ptz+H+D), Trastorno de uñas (7% en el brazo ddAC/Ptz+H+P, y 10% en el brazo FEC/Ptz+H+D)

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior (7% en el brazo ddAC/Ptz+H+P, y 2% en el brazo FEC/Ptz+H+D), nasofaringitis (7% en el brazo ddAC/Ptz+H+P, y 9% en el brazo FEC/Ptz+H+D), paroniquia (0.5% en el brazo ddAC/Ptz+H+P, y 1% en el brazo FEC/Ptz+H+D)

Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama (APHINITY)

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 7 fueron identificadas en 4769 pacientes con Cáncer de Mama Temprano HER2 – positivo tratados en APHINITY. Los pacientes fueron randomizados para recibir ya fuera PERJETA en combinación con trastuzumab y quimioterapia o placebo en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

Las reacciones adversas resultando en discontinuación permanente de cualquier terapia de estudio fueron 13% para pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 12% para pacientes en el grupo tratado con placebo. Las reacciones adversas resultando en discontinuación permanente de PERJETA o

placebo fueron 7% y 6%, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes (>0.5%) resultando en discontinuación permanente de cualquier tratamiento de estudio fueron disminución en la fracción de eyección, neuropatía periférica, diarrea, e insuficiencia cardíaca. La Tabla 7 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 10% de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA.

Cuando PERJETA fue administrado en combinación con trastuzumab y quimioterapia, las reacciones adversas más comunes (> 30%) fueron diarrea, náusea, alopecia, fatiga, neuropatía periférica, y vómitos. Las reacciones adversas más comunes Grado 3 – 4 (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, diarrea, disminución del conteo de neutrófilos, anemia, disminución del conteo de células sanguíneas blancas, leucopenia, fatiga, náusea, y estomatitis.

La incidencia de diarrea, todos los Grados, fue mayor cuando fue administrada quimioterapia con la terapia dirigida (61% en el grupo tratado con PERJETA vs. 34% en el grupo tratado con placebo), y fue mayor al ser administrado con terapia no basada en antraciclina (85% en el grupo tratado con PERJETA vs. 62% en el grupo tratado con placebo) que con terapia basada en antraciclina (67% en el grupo tratado con PERJETA vs. 41% en el grupo tratado con placebo). La incidencia de diarrea durante el período en que la terapia dirigida fue administrada sin quimioterapia fue 18 % en el grupo tratado con PERJETA vs. 9% en el grupo tratado con placebo. La mediana de la duración de diarrea de todos los Grados fue 8 días para el grupo tratado con PERJETA vs. 6 días para el grupo tratado con placebo. La mediana de la duración de diarrea Grado \geq 3 fue 20 días para el grupo tratado con PERJETA vs. 8 días para el grupo tratado con placebo. Más pacientes requirieron hospitalización por diarrea como un evento adverso serio en el grupo tratado con PERJETA (2.4%) que en el grupo tratado con placebo (0.7%).

Tabla 7 Resumen de Reacciones Adversas Ocurriendo en \geq 10% de Pacientes Recibiendo Tratamiento Adyuvante con PERJETA en APHINITY

Sistema Corporal / Reacciones Adversas	PERJETA + trastuzumab + quimioterapia n=2364 Tasa de frecuencia %		Placebo + trastuzumab + quimioterapia n=2405 Tasa de frecuencia %	
	Todos los Grados %	Grado 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 - 4 %
Trastornos generales y del sitio de administración				
Fatiga	49	4	44	3
Inflamación de mucosas	23	2	19	0.7
Astenia	21	1	21	2
Pirexia	20	0.6	20	0.7
Edema periférico	17	0	20	0.2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	67	<0.1	67	<0.1
Rash	26	0.4	20	0.2
Prurito	14	0.1	9	<0.1
Piel Seca	13	0.1	11	<0.1

Trastorno de uñas	12	0.2	12	0.1
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	71	10	45	4
Náusea	69	2	65	2
Vómitos	32	2	30	2
Constipación	29	0.5	32	0.3
Estomatitis	28	2	24	1
Dispepsia	14	0	14	0
Dolor abdominal	12	0.5	11	0.6
Dolor abdominal superior	10	0.3	9	0.2
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	28	7	23	5
Neutropenia	25	16	23	16
Neutropenia febril*	12	12	11	11
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	26	0.1	22	<0.1
Neuropatía periférica	33	1	32	1
Cefalea	22	0.3	23	0.4
Parestesia	12	0.5	10	0.2
Mareos	11	0	11	0.2
Trastornos musculo – esqueléticos y de tejido conectivo				
Artralgia	29	0.9	33	1
Mialgia	26	0.9	30	1
Dolor en extremidad	10	0.2	10	0.2
Infecciones e Infestaciones				
Nasofaringitis	13	<0.1	12	0.1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	18	<0.1	14	0
Tos	16	<0.1	15	<0.1
Disnea	12	0.4	12	0.5
Trastornos metabólicos y nutricionales				
Disminución del apetito	24	0.8	20	0.4
Trastornos vasculares				
Sofocos	20	0.2	21	0.4
Trastornos oculares				
Incremento de lagrimeo	13	0	13	<0.1
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	17	0.3	17	<0.1
Investigaciones				
Disminución del conteo de neutrófilos	14	10	14	10
Injurias, envenenamiento y complicaciones en procedimientos				
Daño en la piel por radiación	13	0.3	11	0.3

* En esta tabla esto denota una reacción adversa que ha sido reportada en asociación con un resultado fatal

Para las reacciones adversas que fueron reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes con al menos 5% de diferencia entre el grupo tratado con PERJETA y el grupo tratado con placebo en APHINITY, es proporcionado el desglose según el régimen de quimioterapia: (Ptz = pertuzumab; H = trastuzumab; AC = antraciclina; TCH = docetaxel, carboplatino, y trastuzumab)

Trastornos gastrointestinales Diarrea (67% en el brazo Ptz+H+AC quimio, 85% en el brazo Ptz+TCH, 41% en el brazo Pla+H+AC quimio, 62% en el brazo Pla+TCH)

Trastornos de piel y subcutáneos: Rash (26% en el brazo Ptz+H+AC quimio, 25% en el brazo Ptz+TCH, 21% en el brazo Pla+H+AC quimio, 19% en el brazo Pla+TCH), Prurito (14% en el brazo Ptz+H+AC quimio, 15% en el brazo Ptz+TCH, 9% en el brazo Pla+H+AC quimio, 9% en el brazo Pla+TCH)

Las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes fueron reportadas en $<10\%$ de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA en APHINITY:

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: Leucopenia (9% en el grupo tratado con PERJETA vs. 9% en el grupo tratado con placebo)

Infecciones e infestaciones: Infección del tracto respiratorio superior (8% en el grupo tratado con PERJETA vs. 7% en el grupo tratado con placebo), paroniquia (4% en el grupo tratado con PERJETA vs. 2% en el grupo tratado con placebo)

Reacciones Adversas Reportadas en Pacientes Recibiendo PERJETA y trastuzumab Luego de la Descontinuación de Quimioterapia

En el estudio APHINITY, durante la fase de tratamiento dirigido sin quimioterapia, todas las reacciones adversas en el grupo de tratamiento PERJETA ocurrió en $<10\%$ de los pacientes con la excepción de diarrea (18%), artralgia (15%), daño de piel por radiación (12%), y sofocos (12%).

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas existe el potencial para Inmunogenicidad. La detección de formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpo (incluyendo anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, manejo de muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicamentos concomitantes, y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos para pertuzumab en los estudios descritos a continuación, con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros productos, puede llevar a confusión.

Los pacientes en CLEOPATRA fueron analizados múltiples puntos de tiempo para anticuerpos a PERJETA. 3% (13/389) de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 7% (25/372) de los pacientes en el grupo tratado con placebo dieron test positivo para anticuerpos anti-PERJETA. De estos 38 pacientes, ninguno experimentó reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas que estuvieran claramente relacionadas con los anticuerpos anti-fármaco (ADA). La presencia de pertuzumab en suero del paciente a los niveles esperados en el momento de muestreo de ADA puede interferir con la capacidad de este ensayo para detectar anticuerpos anti-pertuzumab. Adicionalmente, el ensayo puede estar detectando anticuerpos a trastuzumab. Como resultado, los datos pueden no reflejar exactamente la verdadera incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-pertuzumab.

En el período neoadyuvante de BERENICE, 0.3% (1/383) de los pacientes tratados con PERJETA dieron test positivo para anticuerpos anti-PERJETA. Este paciente no experimentó ninguna reacción de hipersensibilidad / anafiláctica.

Experiencia Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de PERJETA. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Síndrome de lisis tumoral (SLT): se han notificado casos de posible SLT en pacientes tratados con PERJETA. Los pacientes con una carga tumoral significativa (por ejemplo, metástasis voluminosas) pueden estar en mayor riesgo. Los pacientes pueden presentar hiperuricemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal aguda que pueden representar un posible SLT. Los proveedores deben considerar un monitoreo y / o tratamiento adicional según lo indicado clínicamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

No se dispone de información concerniente a sobredosis con Perjeta.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, Código: L01XC13

Mecanismo de Acción

Pertuzumab actúa sobre el receptor de la proteína del factor 2 de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluyendo EGFR, HER3, y HER4. Como un resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías principales de señal, la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP por sus siglas en inglés), y fosfoinositol 3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede resultar en arresto del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Adicionalmente, pertuzumab media la citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC por sus siglas en inglés).

Mientras pertuzumab solo inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab aumentó la actividad anti-tumoral en modelos xenoinjertos que sobre expresaban HER2.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de Mama Metastásico

CLEOPATRA (NCT00567190) fue un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, de 808 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 - positivo. La sobre expresión HER2 fue definida

como una puntuación de 3+ IHC o ratio de amplificación FISH de 2.0 o mayor según lo determinado por un laboratorio central. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir placebo más trastuzumab y docetaxel o PERJETA más trastuzumab y docetaxel. La randomización fue estratificada por tratamiento previo (con o sin quimioterapia o terapia adyuvante / neoadyuvante anti-HER2) y región geográfica (Europa, Norte América, Sur América, y Asia). Se pidió a los pacientes con terapia adyuvante o neoadyuvante previa que tuvieran un intervalo libre de enfermedad mayor de 12 meses antes del ingreso en el estudio.

PERJETA fue dado por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas en lo sucesivo. Trastuzumab fue suministrado por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg cada 3 semanas en lo sucesivo. Los pacientes fueron tratados con PERJETA y trastuzumab hasta la progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento, o toxicidad inaceptable. Docetaxel fue dado como una dosis inicial de 75 mg/m² por perfusión intravenosa cada 3 semanas por al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía ser escalada a 100 mg/m² a la discreción del investigador si la dosis inicial era bien tolerada. En el momento del análisis primario, la media del número de ciclos administrados del tratamiento de estudio fue 16.2 en el grupo tratado con placebo y 19.9 en el grupo tratado con PERJETA.

El punto final primario de CLEOPATRA fue sobrevida libre de progresión (PFS por sus siglas en inglés) según la evaluación por una instalación de revisión independiente (IRF por sus siglas en inglés). La PFS fue definida como el tiempo a partir de la fecha de la randomización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) si la muerte ocurría dentro de 18 semanas de la última evaluación del tumor. Los puntos finales adicionales incluyeron supervivencia global (SG), PFS (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (ORR por sus siglas en inglés), y duración de respuesta.

Las características demográficas y en la línea de base del paciente estaban balanceadas entre los brazos de tratamiento. La mediana de la edad fue 54 (rango 22 a 89 años), 59% eran blancos, 32% eran asiáticos, y 4% eran negros. Todos eran mujeres con la excepción de 2 pacientes. Diez y siete por ciento de los pacientes fueron ingresados en Norte América, 14% en Sur América, 38% en Europa, y 31% en Asia. Las características pronóstico del tumor, incluyendo el estatus de receptor hormonal (positivo 48%, negativo 50%), presencia de enfermedad visceral (78%) y solo enfermedad no - visceral (22%) fueron similares en los brazos del estudio. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibió quimioterapia o terapia neoadyuvante o adyuvante previa anti - HER2 (placebo 47%, PERJETA 46%). Entre los pacientes con tumores con receptor hormonal positivo, 45% recibió terapia hormonal adyuvante previa y 11% recibió terapia para enfermedad metastásica. Once por ciento de los pacientes recibieron trastuzumab previo como adyuvante o neoadyuvante.

CLEOPATRA demostró una mejoría estadísticamente significativa en PFS evaluada por IRF en el grupo tratado con PERJETA comparado con el grupo tratado con placebo [cociente de riesgo (HR) = 0.62 (95% IC: 0.51, 0.75), p <0.0001] y un incremento en la mediana de PFS de 6.1 meses (mediana de PFS de 18.5 meses en el grupo tratado con PERJETA vs. 12.4 meses en el grupo tratado con placebo) (ver Figura 1). Los resultados para la PFS evaluada por el investigador fueron comparables con aquellos observados en la PFS evaluada por IRF.

Fueron observados resultados consistentes a través de varios subgrupos de pacientes incluyendo edad (<65 o ≥65 años), raza, región geográfica, quimioterapia o terapia adyuvante / neoadyuvante anti - HER2 previa (si o no), y trastuzumab adyuvante / neoadyuvante previo (si o no). En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal - negativo (n=408), el cociente de riesgo fue 0.55 (95% IC: 0.42, 0.72). En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal - positivo (n=388), el cociente de riesgo fue 0.72 (95% IC: 0.55, 0.95). En el subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral (n=178), el cociente de riesgo fue 0.96 (95% IC: 0.61, 1.52).

En el momento del análisis de PFS final, 165 pacientes habían muerto y habían ocurrido más muertes en el grupo tratado con placebo (23.6%) comparado con el grupo tratado con PERJETA (17.2%); La SG no estaba madura y los resultados del análisis interino de SG no cumplieron el límite de detención pre – especificado para significancia estadística. El análisis final de SG (Tabla 8, Figura 2) fue hecho cuando 389 pacientes habían fallecido (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con PERJETA). Fue demostrada una mejoría en SG estadísticamente significativa en favor del grupo tratado con PERJETA [HR=0.68 (95% IC; 0.56, 0.84), p = 0.0002] con un incremento en la mediana de SG de 15.7 meses (mediana de SG de 56.5 meses en el grupo tratado con PERJETA vs. 40.8 meses en el grupo tratado con placebo). Los resultados de SG en subgrupos de pacientes fueron consistentes con aquellos observados para la PFS evaluada por IRF con la excepción del subgrupo de pacientes con enfermedad limitada a metástasis no visceral [HR=1.11 (95% IC: 0.66, 1.85)].

Tabla 8 Resumen de Eficacia de CLEOPATRA

Parámetro	PERJETA + trastuzumab + docetaxel n=402	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	HR (95% IC)	Valor p
Sobrevida Libre de Progresión (revisión independiente) Nro. de pacientes con un evento Mediana en meses	191 (47.5%) 18.5	242 (59.6%) 12.4	0.62 (0.51, 0.75)	<0.0001
Supervivencia Global * (análisis final) Nro. de pacientes que murieron Mediana en meses	168 (41.8%) 56.5	221 (54.4%) 40.8	0.68 (0.56, 0.84)	0.0002
Tasa de Respuesta Objetiva (ORR, revisión independiente) Nro. de pacientes analizados Respuesta objetiva (CR + PR) Respuesta completa (CR) Respuesta parcial (PR) Mediana de Duración de Respuesta (meses)	343 275 (80.2%) 19 (5.5%) 256 (74.6%) 20.2	336 233 (69.3%) 14 (4.2%) 219 (65.2%) 12.5		
Diferencia en ORR (95% IC)	10,8% (4,2%, 17,5%)			0.0011

IC = Intervalo de Confianza

* Análisis final de la supervivencia global, fecha de corte Feb 2014

neoadyuvantes antes de la cirugía como sigue: trastuzumab más docetaxel, PERJETA más trastuzumab y docetaxel, PERJETA más trastuzumab, o PERJETA más docetaxel. La randomización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado, o inflamatorio) y positividad de receptor de estrógeno (ER) o receptor de progesterona (PgR).

PERJETA fue dado por vía intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas por 4 ciclos. Trastuzumab fue suministrado por vía intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos. Docetaxel fue suministrado a una dosis inicial de 75 mg/m² por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos. La dosis de docetaxel podía ser escalada a 100 mg/m² a discreción del investigador, si la dosis era bien tolerada. Luego de la cirugía todos los pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirrubicina (90 mg/m²), y ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) suministrado por vía intravenosa cada 3 semanas y trastuzumab administrado por vía intravenosa cada 3 semanas para completar 1 año de terapia. Luego de la cirugía, los pacientes en el brazo de PERJETA más trastuzumab recibieron docetaxel cada 3 semanas por 4 ciclos antes de FEC.

El criterio de evaluación principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (pCR) en la mama (ypT0/is). La definición preferida por la FDA de pCR es la ausencia de cáncer invasivo en la mama y en nódulos linfáticos (ypT0/is ypN0).

Los datos demográficos estuvieron bien balanceados (la mediana de edad fue 49 – 50 años, la mayoría eran Caucásicos (71%) y todos eran femeninos. En general, 7% de los pacientes tenía cáncer inflamatorio, 32% tenían cáncer localmente avanzado, y 61% tenían cáncer operable. Aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento tenía enfermedad positiva del receptor hormonal (definido como ER-positivo y/o PgR- positivo).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9. Fueron observadas mejorías estadísticamente significativas en las tasas de pCR tanto por el estudio como según las definiciones preferidas por la FDA en pacientes recibiendo PERJETA más trastuzumab y docetaxel comparado con pacientes recibiendo trastuzumab más docetaxel. Las tasas de pCR y la magnitud de la mejoría con PERJETA fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores receptor hormonal – positivo comparado con los pacientes con tumores receptor hormonal - negativo.

Tabla 9 Resumen de Eficacia de NeoSphere

Punto Final / Población de Estudio	H+T	Ptz+H+T	Ptz+H	Ptz+T
ITT General	N=107	N=107	N=107	N=96
pCR¹, n (%) [95% IC]²	23 (21.5%) [14.1, 30.5]	42 (39.3%) [30.0, 49.2]	12 (11.2%) [5.9, 18.8]	17 (17.7%) [10.7, 26.8]
Valor p (con corrección de Simes para test de CMH)³		0.0063 (vs. H+T)	0.0223 (vs. H+T)	0.0018 (vs. Ptz+H+T)
Subgrupo receptor hormonal – positivo	N=50	N=50	N=51 ⁴	N=46

pCR¹, n (%) [95% IC]²	6 (12.0%) [4.5, 24.3]	11 (22.0%) [11.5, 36.0]	1 (2.0%) [0.1, 10.5]	4 (8.7%) [2.4, 20.8]
Subgrupo receptor hormonal – negativo	N=57	N=57	N=55 ⁴	N=50
pCR¹, n (%) [95% IC]²	17 (29.8%) [18.4, 43.4]	31 (54.4%) [40.7, 67.6]	11 (20.0%) [10.4, 33.0]	13 (26.0%) [14.6, 40.3]

T = docetaxel, Ptz = PERJETA, H = trastuzumab

IC = Intervalo de Confianza

¹ ypT0/is ypN0 (ausencia de cáncer invasivo en la mama y nódulos linfáticos)

² 95% IC para una muestra binomial utilizando el método de Pearson-Clopper.

³ Valor p del test de Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) con ajuste de multiplicidad de Simes

⁴ Un paciente tenía estatus desconocido de receptor hormonal. El paciente no alcanzó un pCR.

TRYPHAENA

Fue conducido un estudio neoadyuvante adicional (TRYPHAENA, NCT00976989) en 225 pacientes con cáncer de mama HER2 - positivo localmente avanzado, operable, o inflamatorio (T2-4d) para evaluar la seguridad cardíaca en el cual todos los brazos incluyeron PERJETA. La sobre expresión HER2 fue definida como una puntuación de 3+ IHC o radio de amplificación de FISH de 2.0 o mayor según lo determinado por un laboratorio central.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 de 3 regímenes neoadyuvantes antes de la cirugía como sigue: 3 ciclos de FEC seguido por 3 ciclos de docetaxel todos en combinación con PERJETA y trastuzumab, 3 ciclos de FEC solo seguido por 3 ciclos de docetaxel y trastuzumab en combinación con PERJETA, o 6 ciclos de docetaxel, carboplatino, y trastuzumab (TCH) en combinación con PERJETA. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado, o inflamatorio) y positividad ER y/o PgR.

PERJETA fue dado por perfusión intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas. Trastuzumab fue suministrado por perfusión intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg cada 3 semanas. 5-Fluorouracilo (500 mg/m²), epirrubina (100 mg/m²), y ciclofosfamida (600 mg/m²) fueron suministrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 3 ciclos. En los brazos de PERJETA más trastuzumab, docetaxel, y FEC, docetaxel fue suministrado como una dosis inicial de 75 mg/m² por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 3 ciclos con la opción para escalar a 100 mg/m² a discreción del investigador, si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en el brazo PERJETA más TCH, docetaxel fue dado por vía intravenosa a 75 mg/m² (no fue permitida escalada) y carboplatino (AUC 6) fue suministrado por vía intravenosa cada 3 semanas por 6 ciclos. Luego de la cirugía todos los pacientes recibieron trastuzumab para completar 1 año de terapia, este fue administrado por vía intravenosa cada 3 semanas.

Los datos demográficos estuvieron bien balanceados (la mediana de edad fue 49-50 años, la mayoría eran Caucásicos [76%]) y todas eran femeninas. En general 6% de los pacientes tenían cáncer inflamatorio, 25% tenían cáncer localmente avanzado y 69% tenían cáncer operable, con aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento presentando enfermedad ER-positivo y /o PgR-positivo.

Las tasas de pCR (ypT0/is ypN0) fueron 56.2% (95% IC: 44.1%, 67.8%), 54.7% (95% IC: 42.7%, 66.2%),

y 63.6% (95 %IC: 51.9%, 74.3%) para pacientes tratados con PERJETA más trastuzumab y FEC seguido por PERJETA más trastuzumab y docetaxel, PERJETA más trastuzumab y docetaxel luego de FEC, o PERJETA más TCH, respectivamente. Las tasas de pCR fueron menores en los subgrupos de pacientes con tumores receptor hormonal - positivo: 41.0% (95 %IC: 25.6%, 57.9%), 45.7% (95% IC: 28.8%, 63.4%), y 47.5% (95% IC: 31.5%, 63.9%) que con tumores receptor hormonal - negativo: 73.5% (95% IC: 55.6%, 87.1%), 62.5% (95% IC: 45.8%, 77.3%), y 81.1 % (95% IC: 64.8%, 92.0%), respectivamente.

BERENICE

Fue conducido un estudio de dos brazos no randomizado (BERENICE, NCT02132949) en 401 pacientes con cáncer de mama HER2 - positivo localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano HER2 - positivo. La sobreexpresión HER2 fue definida como una puntuación de 3+ IHC o radio de amplificación ISH de 2.0 o mayor según la determinación por un laboratorio central.

Los pacientes recibieron 1 de 2 regímenes neoadyuvantes antes de cirugía como sigue: 4 ciclos de dosis densa de doxorrubicina y ciclofosfamida (ddAC) seguido por 4 ciclos de PERJETA en combinación con trastuzumab y paclitaxel semanal por 12 semanas o 4 ciclos de 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (FEC) seguido por 4 ciclos de PERJETA en combinación con trastuzumab y docetaxel. La selección del régimen de tratamiento neoadyuvante fue hecha por el Investigador sobre una base específica del sitio. La dosificación para los regímenes fue como sigue:

- PERJETA fue suministrada por perfusión intravenosa a una dosis inicial de 840 mg, seguido por 420 mg cada 3 semanas. Trastuzumab fue suministrado por perfusión intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguido por 6 mg/kg cada 3 semanas.
- En la cohorte ddAC, (doxorrubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m²) fueron suministrados por vía intravenosa cada 2 semanas (ddAC) por 4 ciclos con soporte de G-CSF (factor estimulante de colonia de granulocito) a discreción del investigador, seguido por paclitaxel 80 mg/m² suministrado por vía intravenosa semanalmente por 12 semanas, con PERJETA y trastuzumab cada 3 semanas desde el inicio de paclitaxel por 4 ciclos.
- En la cohorte FEC, 5-Fluorouracilo (5-FU) (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²), y ciclofosfamida (600 mg/m²) fueron suministrados por vía intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos, seguido por docetaxel suministrado como una dosis inicial de 75 mg/m² por perfusión intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos con PERJETA y trastuzumab, y con la opción para escalar a 100 mg/m² a la discreción del investigador si la dosis inicial era bien tolerada.

Luego de la cirugía todos los pacientes recibieron PERJETA y trastuzumab administrado por vía intravenosa cada 3 semanas para completar 1 año de terapia.

La mediana de la edad de la población de estudio general fue 49 años (rango 21-78), 12% de los pacientes eran de 65 años o mayores, 83% eran Caucásicos, y todos menos un paciente eran mujeres. En general 3% de los pacientes tenían cáncer inflamatorio, 23% tenían cáncer localmente avanzado (Estadio 3A o mayor), 5% no fueron clasificados por estadio TNM, con aproximadamente dos tercios de los pacientes en cada grupo de tratamiento presentando enfermedad ER-positivo y/o PgR-positivo. Todos los pacientes tenían un estatus de desempeño de ECOG de 0 o 1.

Las tasas de pCR (ypT0/is ypN0) fueron 61.8% (95% IC:54.7, 68.6) y 60.7% (95% IC: 53.6, 67.5) para pacientes tratados con ddAC seguido por PERJETA más trastuzumab y paclitaxel, o FEC seguido por PERJETA más trastuzumab y docetaxel, respectivamente. Las tasas de pCR fueron menores en los subgrupos de pacientes con tumores receptor hormonal - positivo: 51.6% (95% IC: 42.6, 60.5%) y 57.3% (95% IC: 48.1, 66.1%) que con tumores receptor hormonal - negativo: 81.5% (95% IC: 70.0, 90.1%) y 68.0% (95% IC: 56.2, 78.3%), respectivamente.

Tratamiento Adyuvante del Cáncer de Mama

APHINITY (NCT01358877) fue un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, conducido en 4804 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 que tuvieron extirpación de su tumor primario antes de la randomización. Los pacientes fueron luego randomizados para recibir PERJETA o placebo, en combinación con quimioterapia y trastuzumab adyuvante. La randomización fue estratificada por los siguientes factores: región, estatus nodal, versión del protocolo, estatus de receptor hormonal central, y régimen de quimioterapia adyuvante.

Los investigadores seleccionaron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en antraciclina o no basados en antraciclina para pacientes individuales:

- 3 o 4 ciclos de FEC (5-FU 500-600 mg/m², epirrubicina 90-120 mg/m², ciclofosfamida 500-600 mg/m²) o FAC (5-FU 500-600 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², ciclofosfamida 500-600 mg/m²), seguido por 3 o 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m² que podía ser escalado a 100 mg/m² cada 3 semanas) o 12 ciclos semanales de paclitaxel (80 mg/m²).
- 4 ciclos de AC (doxorubicina 60 mg/m² y ciclofosfamida 500-600 mg/m²) o EC (epirrubicina 90-120 mg/m² y ciclofosfamida 500-600 mg/m²) bien cada 3 semanas o cada 2 semanas con soporte de GCSF, seguido por docetaxel (100 mg/m² por 3 ciclos o 75 mg/m² por el primer ciclo y 100 mg/m² por tres ciclos subsecuentes, o 75 mg/m² por cuatro ciclos) o 12 ciclos semanales de paclitaxel (80 mg/m²).
- 6 ciclos de docetaxel (75 mg/m²) en combinación con carboplatino (AUC 6)

PERJETA y trastuzumab fueron administrados por vía intravenosa cada 3 semanas iniciando en el Día 1 del primer ciclo contentivo de taxano, por un total de 52 semanas (hasta 18 ciclos) o hasta recurrencia, retiro de consentimiento, o toxicidad inmanejable.

Luego de la culminación de la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal según la discreción del investigador.

El principal resultado de eficacia del estudio fue sobrevida libre de enfermedad invasiva (IDFS), definida como el tiempo a partir de la randomización hasta la primera aparición de cáncer de mama ipsilateral local o recurrencia de cáncer de mama invasivo regional, cáncer de mama invasivo contralateral, o muerte por cualquier causa. Las variables de evaluación de eficacia adicionales fueron IDFS incluyendo segundo cáncer primario no mamario, sobrevida libre de enfermedad (DFS), y supervivencia global (SG).

Los datos demográficos estuvieron generalmente balanceados entre los dos brazos de tratamiento. La mediana de la edad fue 51 años (rango 18-86), 13% de los pacientes fueron de 65 años o mayores, y sobre 99% de los pacientes fueron femeninos. Sesenta y tres por ciento de los pacientes tenían enfermedad nódulo - positivo, 64% tenían enfermedad con receptores hormonales positivos, y 71% eran Caucásicos. Todos los pacientes tenían un estatus funcional de ECOG de 0 o 1. Setenta y ocho por ciento recibió un régimen que contenía de una antraciclina.

Los pacientes tratados con PERJETA y los pacientes tratados con placebo ambos recibieron una mediana de número de ciclos de 18 de terapia anti - HER2. Luego de una mediana de seguimiento de 45.4 meses, fue demostrada una mejoría estadísticamente significativa en IDFS en pacientes randomizados para recibir PERJETA comparado con pacientes randomizados para recibir placebo.

Los resultados de eficacia del APHINITY están resumidos en las Tablas 10 y 11 y en la Figura 3.

Tabla 10 Resultados de Eficacia de APHINITY

	PERJETA + trastuzumab + Quimioterapia N=2400	Placebo trastuzumab + Quimioterapia N=2404
Sobrevida Libre de Enfermedad Invasiva (IDFS)		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7.1%)	210 (8.7%)
HR [95% IC] ¹	0.82 (0.67, 1.00)	
Valor <i>p</i> (test Log-Rank, estratificado ¹)	0.047	
Tasa libre de evento - 3 años ² , % [95% IC]	94.1 (93.1, 95.0)	93.2 (92.2, 94.3)
IDFS incluyendo segundo primario no mamario		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7.9%)	230 (9.6%)
HR [95% IC] ¹	0.83 (0.68, 1.00)	
Tasa libre de evento - 3 años ² , % [95% IC]	93.5 (92.5, 94.5)	92.5 (91.4, 93.6)
Sobrevida Libre de Enfermedad (DFS)		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8.0%)	236 (9.8%)
HR [95% IC] ¹	0.82 (0.68, 0.99)	
Tasa libre de evento - 3 años ² , % [95% IC]	93.4 (92.4, 94.4)	92.3 (91.2, 93.4)
Supervivencia Global (SG)³		
Número (%) de pacientes con evento	80 (3.3%)	89 (3.7%)
HR [95% IC] ¹	0.89 (0.66, 1.21)	
Tasa libre de evento - 3 años ² , % [95% IC]	97.7 (97.0, 98.3)	97.7 (97.1, 98.3)

HR = Cociente de Riesgo, IC = Intervalo de Confianza

¹ Todos los análisis estratificados por estatus nodal, versión de protocolo, estatus de receptor hormonal central, y régimen de quimioterapia adyuvante. Los factores de estratificación están definidos de conformidad con los datos de randomización por IDFS.

² Tasa libre de evento – 3 años a partir de estimados Kaplan-Meier

³ Datos del primer análisis interino

Figura 3: Curva Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Enfermedad Invasiva del APHINITY (Población ITT)

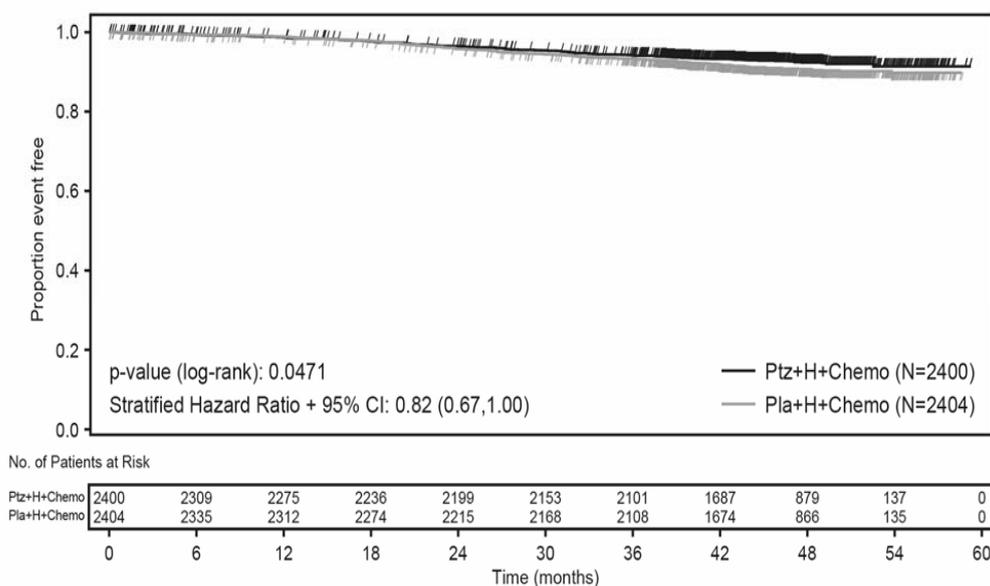


Tabla 11 Resultados de eficacia por características de la Enfermedad en la Línea de Base y Quimioterapia Adyuvante del APHINITY¹

Población	Número de eventos / Total N (%)		IDFS al año 3 (% , 95% IC)		No estratificado o HR (95% IC)
	PERJETA + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	PERJETA + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	
Estatus de Receptor Hormonal					
Negativo	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	92.8 (90.8, 94.3)	91.2 (89.0, 92.9)	0.76 (0.56, 1.04)
Positivo	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	94.8 (93.5, 95.8)	94.4 (93.1, 95.4)	0.86 (0.66, 1.13)
Estatus Nodal					
Negativo	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	97.5 (96.3, 98.4)	98.4 (97.3, 99.0)	1.13 (0.68, 1.86)
Positivo	139/1503 (9.2 %)	181/1502 (12.1%)	92.0 (90.5, 93.3)	90.2 (88.5, 91.6)	0.77 (0.62, 0.96)
Régimen de Quimioterapia Adyuvante					
Antraciclina	139/1865 (7.4%)	171/1877 (9.1%)	93.8 (92.6, 94.8)	93.0 (91.8, 94.1)	0.82 (0.66, 1.03)
No - Antraciclina	32/535 (6.0%)	39/527 (7.4%)	94.9 (92.6, 96.6)	94.0 (91.5, 95.8)	0.82 (0.51, 1.31)

¹Análisis exploratorio sin ajustar comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados son considerados descriptivos.

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de pertuzumab con una dosis inicial de 840 mg seguido por una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas sobre el intervalo QTc fue evaluado en un subgrupo de 20 pacientes con cáncer de mama HER2 - positivo en CLEOPATRA. No fueron detectados grandes cambios en la media del intervalo QT (i.e., mayor que 20 ms) frente a placebo basado en el método de corrección de Fridericia detectado en el estudio. No puede ser excluido un pequeño incremento en la media del intervalo QTc (i.e., menor que 10 ms) por las limitaciones del diseño del estudio.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Pertuzumab demostró farmacocinética lineal a un rango de dosis de 2 – 25 mg/kg. Basado en un análisis de población de PK que incluyó 481 pacientes, la mediana del clearance (CL) de pertuzumab fue 0.24 L/día y la mediana de la vida media fue 18 días. Con una dosis inicial de 840 mg seguido por una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas en lo sucesivo, la concentración en el estado estable de pertuzumab fue alcanzada luego de la primera dosis de mantenimiento.

El análisis farmacocinético poblacional no sugirió diferencias farmacocinéticas basado en edad, género, etnicidad (japoneses vs. no japoneses), o estatus de la enfermedad (neoadyuvante o adyuvante vs. caso metastásico). El nivel de albúmina sérica en la línea de base, y el peso corporal magro como covariables, solo ejercieron una influencia menor sobre los parámetros farmacocinéticos. Por lo tanto, no son necesarios ajustes de dosis basados en peso corporal o en el nivel de albúmina en

la línea de base.

No han sido conducidos estudios específicos de insuficiencia renal para PERJETA. Basado en los resultados del análisis farmacocinético poblacional, la exposición a pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60 a 90 mL/min, n=200) y moderada (CLcr 30 a 60 mL/min, n=71) fue similar a aquella en pacientes con función renal normal (CLcr mayor que 90 mL/min, n=200). No fue observada relación entre el CLcr y la exposición a pertuzumab sobre el rango de CLcr observado (27 a 244 mL/min).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Daño de Fertilidad

No han sido hechos estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de pertuzumab.

No han sido hecho estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab.

No han sido hechos estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No fueron observados efectos adversos sobre los órganos reproductivos de machos y hembras en estudios de toxicidad de dosis repetida por hasta seis meses de duración en monos cynomolgus.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- L-histidina
- Ácido acético glacial
- Sacarosa
- Polisorbato 20
- Agua estéril para inyectables

4.2 Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades entre Perjeta y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC.

No debe utilizarse solución de dextrosa (5%) para diluir Perjeta.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con Cloruro de Sodio al 0.9%.

4.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

24 meses

Solución diluida

Si la solución para perfusión diluida no es utilizada inmediatamente, esta puede ser almacenada a 2 °C a 8 °C por hasta 24 horas.

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigeración entre 2°C y 8 °C hasta el momento de uso.

No congelar. No agitar.

Conservar el vial en el envase exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, véase la sección 4.3.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja que contiene 01 vial de vidrio tipo I, incoloro, con 14mL de concentrado para solución para perfusión de PERJETA.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Diciembre 2021

Producto biológico: guárdese fuera del alcance de los niños