



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº 9 3 7 5

BUENOS AIRES, 06 NOV 2015

VISTO el Expediente Nº 1-47-0000-005801-15-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. solicita la autorización de nuevos proyectos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por Certificado Nº 57.113.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición Nº 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, decreto 150/92 y la Disposición Nº 5904/96.

Que a foja 237 a 238 y 242 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de

Re. RCR

(Handwritten signature)



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 9375

Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 1886/14 y 1368/15.

↳

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorícense los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizada por Certificado Nº 57.113, propiedad de la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., cuyos textos constan a fojas 41 a 72, 73 a 104 y 105 a 136 para prospectos y a fojas 146 a 153, 154 a 161 y 162 a 169 para información para el paciente; desglosándose los correspondientes a fojas 41 a 72 y 146 a 153, respectivamente.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 57.113 en los términos de la Disposición Nº6077/97.

ARTICULO 3º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto, información para el paciente y Anexo, gírese a

Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 9 3 7 5

la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-005801-15-0

DISPOSICIÓN N° 9 3 7 5

Re.
7.
NCR

Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES.

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **9375** los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.113 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PERJETA/PERTUZUMAB

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2473/13.

Tramitado por expediente N°1-47-0000-011941-12-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo de Disposición 1786/15.	A fojas 41 a 72, 73 a 104 y 105 a 136 ; desglosándose los correspondientes a fojas 41 a 72.
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Anexo de Disposición 7192/13.	A fojas 146 a 153, 154 a 161 y 162 a 169; desglosándose los correspondientes a fojas 146 a 153.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Rp
2015



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., Titular del Certificado de Autorización N° 57.113 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **06 NOV 2015**.....

Expediente N° 1-47-0000-005801-15-0

DISPOSICION N° **9 3 7 5**

Rf. Pur


Ing ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

9 3 7 5
0 6 NOV 2015



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Perjeta®
Pertuzumab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 20 ml, con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab (30 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 43,5 mg, ácido acético glacial 9,2 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 2,8 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml.

Un vial contiene 420 mg de pertuzumab en total. La concentración de la solución final de Perjeta debe ser aproximadamente de 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y de 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento (*véase Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

Indicaciones

Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos centímetros o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejoría en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejoría en la sobrevida libre de eventos o en la sobrevida global (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; y Posología y formas de administración*).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.356.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375



Limitaciones en el uso:

No se ha determinado la seguridad de Perjeta como parte de un régimen que contenga doxorubicina, o administrado por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC13.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Perjeta es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige específicamente al dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, entre ellos EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia, Perjeta inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización principales, la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) y la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede inducir la detención del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que Perjeta en monoterapia inhibió la proliferación de las células tumorales humanas, su administración como tratamiento combinado con Herceptin® aumentó significativamente la actividad antitumoral en los modelos de xenoinjertos que sobreexpresan HER2.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Perjeta en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo se demostró en un ensayo comparativo aleatorizado Fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico y en tres estudios Fase II (uno de rama única en pacientes con cáncer de mama metastásico y dos comparativos aleatorizados en los que se administró tratamiento en neoadyuvancia).

Cáncer de mama metastásico

Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel

WO20698 (CLEOPATRA): es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, Fase III que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irsecable, que no recibieron tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRISTIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APCERERADA



Debido a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no existen datos disponibles de la acción de Perjeta sobre las metástasis cerebrales. Se dispone de escasa información en pacientes con enfermedad localmente recidivante irreseccable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel.

Se administró una dosis estándar de Perjeta y Herceptin® en una pauta cada 3 semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad, retiro de consentimiento o toxicidad no controlable. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² como infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía incrementarse a 100 mg/m² según el criterio del Investigador si se observaba buena tolerancia de la dosis inicial.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, el grupo tratado con placebo había recibido un promedio de 16,2 ciclos del tratamiento del estudio, mientras que el grupo tratado con Perjeta un promedio de 19,9 ciclos.

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión, de acuerdo con la evaluación de un Centro de Revisión Independiente y definida como el período de tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria de los pacientes hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) que hubiere ocurrido en las 18 semanas posteriores a la última evaluación tumoral.

Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión (evaluada por el Investigador), la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, según el Cuestionario para la calidad de vida (FACT B).

Las características demográficas fueron uniformes (la mediana de la edad fue 54 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos [59%] y todos eran mujeres, con excepción de 2).

Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento había desarrollado enfermedad positiva para receptores hormonales (definida como receptor de estrógenos positivo y/o receptor de progesterona positivo) y había recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo (192 pacientes [47,3%] en el grupo tratado con placebo comparado con 184 [45,8%] en el tratado con Perjeta).

A la mayoría se le había administrado previamente tratamiento con antraciclinas y un 11% de todas las pacientes fueron tratadas anteriormente con Herceptin®. Un total de 43% de pacientes de ambos grupos de tratamiento había recibido radioterapia previa. La FEVI mediana de los pacientes al inicio fue de 65,5% (rango 50% – 88%) en ambos grupos.

Al momento de realizar el análisis primario de sobrevida libre de progresión, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 (47,5%) en el tratado con Perjeta había presentado enfermedad progresiva confirmada por un Centro de Revisión Independiente o había fallecido dentro de las 18 semanas de su última evaluación tumoral.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESIA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APC DERADA

93751



Al momento del análisis primario el estudio CLEOPATRA demostró una mejora estadísticamente significativa de la sobrevida libre de progresión (*hazard ratio* [HR] = 0,62, IC 95% = 0,51, 0,75, $p < 0,0001$) evaluada por un Centro de Revisión Independiente en el grupo tratado con Perjeta comparado con el de placebo, y un incremento en la mediana de sobrevida libre de progresión de 6.1 meses (mediana de sobrevida libre de progresión de 12,4 meses en el grupo tratado con placebo en comparación con 18,5 meses en el de Perjeta) (véase Figura 1). Los resultados de la sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador fueron comparables con aquellos observados en la sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente (la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 12,4 meses para el grupo placebo comparada con 18,5 meses para el de Perjeta) (véase Tabla 1).

Se observaron resultados consistentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluso en los subgrupos basados sobre factores de estratificación por región geográfica y tratamiento *de novo* para cáncer de mama metastásico o adyuvante/neoadyuvante previo (véase Figura 2).

Los resultados de eficacia del ensayo CLEOPATRA están resumidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Resumen de eficacia en el estudio CLEOPATRA.

Parámetros	Placebo + Herceptin® + docetaxel n=406	Perjeta + Herceptin® + docetaxel n=402	HR (IC 95%)	Valor de <i>p</i>
<u>Criterio de valoración primario:</u> <u>Sobrevida libre de progresión</u> <u>(revisión del Centro de Revisión</u> <u>Independiente)</u>				
Nº de pacientes con un evento	242 (59%)	191 (47,5%)	0,62	< 0,0001
Mediana, meses	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
<u>Criterio de valoración secundario:</u> <u>Sobrevida global (análisis final de</u> <u>la sobrevida global)</u>				
Nº de pacientes con un evento *	221 (54,4%)	168 (41,8%)	0,68	0,0002
Mediana, meses	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375



Tabla 1. Resumen de eficacia en el estudio CLEOPATRA. (Continuación).

Parámetros	Placebo + Herceptin® + docetaxel n=406	Perjeta + Herceptin® + docetaxel n=402	HR (IC 95%)	Valor de p
Criterio de valoración secundario:				
Sobrevida libre de progresión (evaluación del Investigador) N° de pacientes con un evento Mediana (meses)	250 (61,6%) 12,4	201 (50,0%) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	< 0,0001
Criterio de valoración secundario:				
Tasa de respuesta objetiva (TRO) N° de pacientes con <u>un evento</u> Pacientes con respuesta** IC del 95 % para la TRO Respuesta completa (RC) Respuesta parcial (RP) Enfermedad estable (EE) Progresión de la enfermedad (PE)	336 233 (69,3%) [64,1; 74,2] 14 (4,2%) 219 (65,2%) 70 (20,8%) 28 (8,3%)	343 275 (80,2%) [75,6; 84,3] 19 (5,5%) 256 (74,6%) 50 (14,6%) 13 (3,8%)	Diferencia en TRO 10,8% [4,2; 17,5]	0,0011
Duración de la respuesta[^] n = Mediana, semanas IC del 95 % para la mediana	233 54,1 [46; 54]	275 87,6 [71; 106]		

* Análisis final de sobrevida global, fecha de corte de datos: 11 de Febrero de 2014.

** Pacientes cuya mejor respuesta global fue RC o RP, confirmadas según RECIST.

[^] Evaluada en las pacientes con mejor respuesta global de RC o RP.

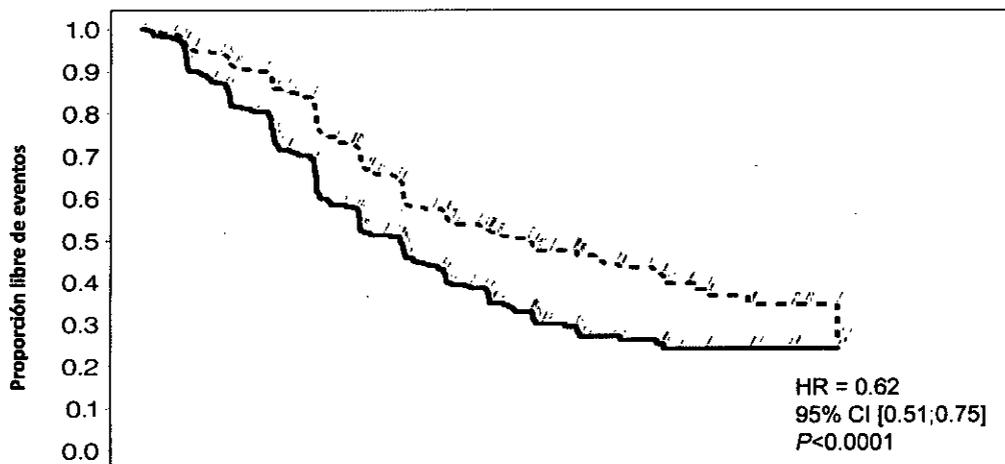
La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las evaluaciones del tumor por un Centro de Revisión Independiente.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Licencia 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

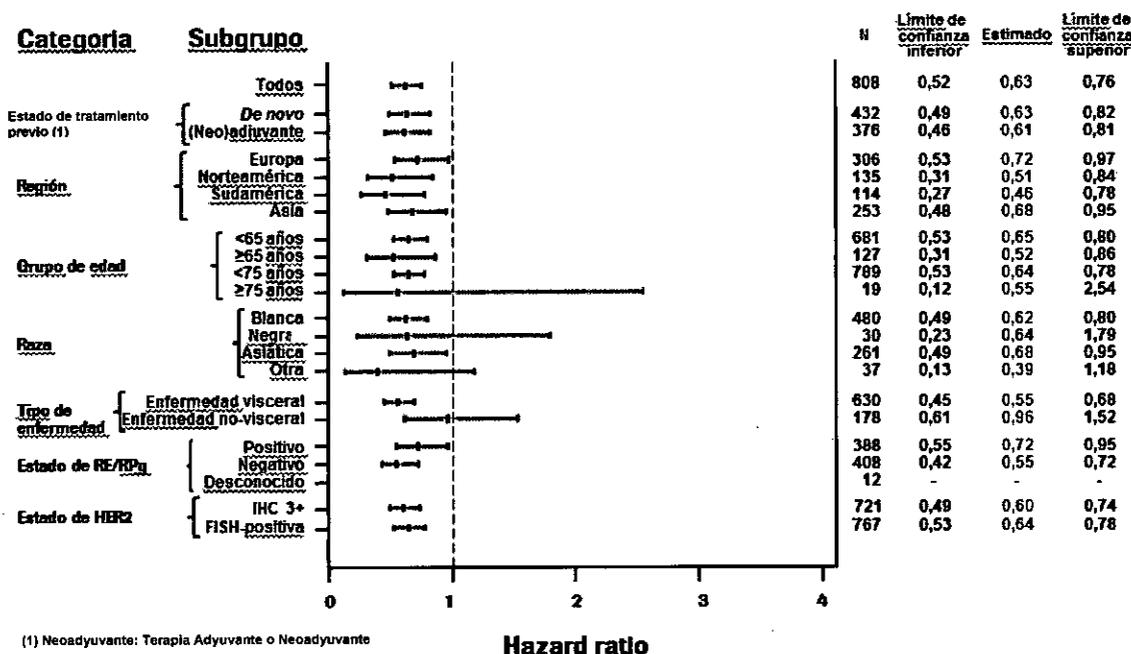
Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por un Centro de Revisión Independiente.



n en riesgo	0	5	10	15	20	25	30	35	40	Meses
Ptz + T + D	402	345	267	139	83	32	10	0	0	
Pla + T + D	406	311	209	93	42	17	7	0	0	

Tratamiento asignado: - - - - - Ptz + T + D — Pla + T + D
 D = docetaxel; HR = hazard ratio; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin®)

Figura 2. Sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente por subgrupo de pacientes.



Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

[Handwritten signature]

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.336.789

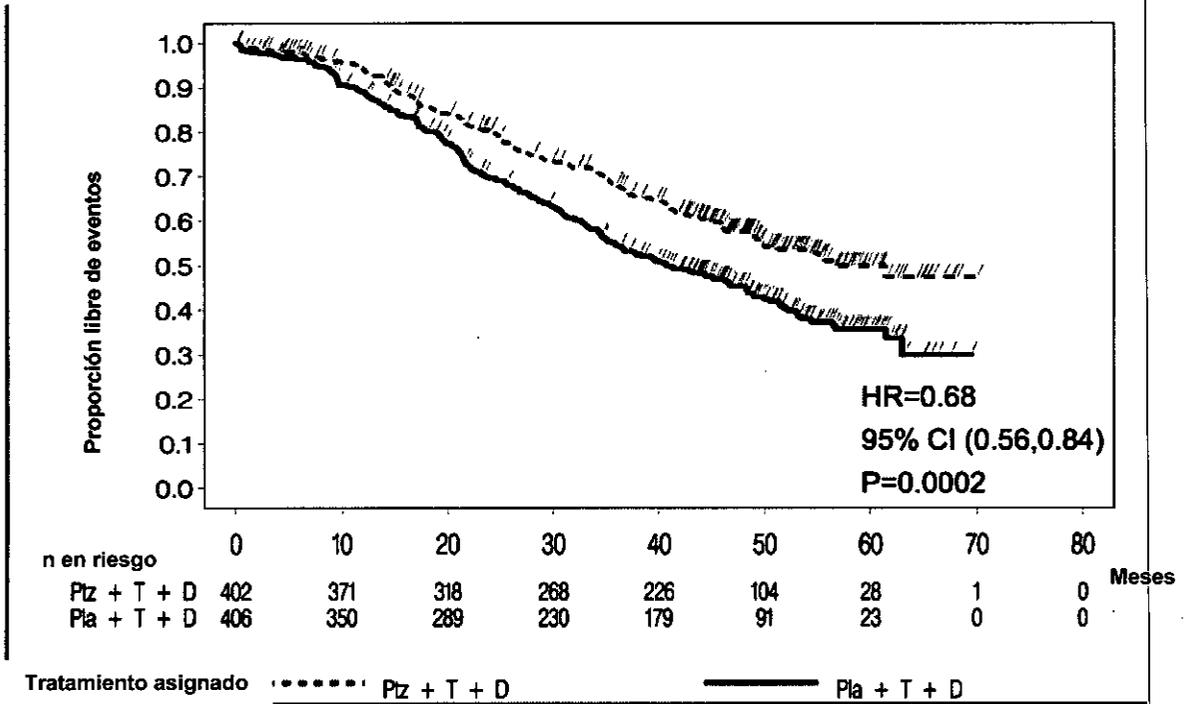
[Handwritten signature]
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 15.139.067
APODERADA

En el análisis primario de eficacia un análisis provisional de la sobrevida global mostró una fuerte tendencia sugerente de un beneficio de sobrevida a favor del grupo tratado con Perjeta.

Un análisis provisional de sobrevida global realizado un año después del análisis primario de eficacia, demostró un beneficio en la sobrevida global estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0,66, $p = 0,0008$ log rank test). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 37,6 meses en el grupo tratado con placebo, pero no se había alcanzado aún en el tratado con Perjeta.

El análisis final de sobrevida global se realizó cuando 389 pacientes habían fallecido (221 del grupo tratado con placebo y 168 del tratado con Perjeta). El beneficio estadísticamente significativo de la sobrevida global en favor del grupo tratado con Perjeta se mantuvo (HR 0,68, $p = 0,0002$ log rank test). 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 de Perjeta (véanse Tabla 1 y Figura 3).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global.



D = docetaxel; HR = hazard ratio; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin®)

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

of

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud según lo evaluado por el tiempo de progresión de los síntomas sobre la subescala FACT-B TOI-PFB, definida como una reducción de 5 puntos en la puntuación de la subescala (HR = 0,97, IC 95% = 0,81; 1,16). En un análisis exploratorio, los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel experimentaron un riesgo menor de progresión de los síntomas sobre la subescala FACT-B de cáncer de mama (definida como una reducción de 2 puntos en la puntuación de la subescala) comparado con aquellos tratados con Herceptin® y docetaxel solo (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BO17929: Este fue un ensayo con Perjeta, de Fase II, de rama única, no aleatorizado y llevado a cabo en pacientes con cáncer de mama metastásico HER-2 positivo que habían recibido tratamiento previo con Herceptin®. El estudio estaba dividido en 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2: 66 pacientes en las cohortes 1 y 2 recibieron como mínimo una dosis de Perjeta y Herceptin® (todas las poblaciones y todos los pacientes habían sido tratados para enfermedad metastásica; a la mitad se administró tratamiento en segunda línea para enfermedad metastásica, mientras que el 35% lo recibió en tercera línea y más allá de ésta. Además, 71% había recibido quimioterapia neoadyuvante). Al momento del análisis primario, la mediana de duración del tratamiento en estudio fue de 9 ciclos (27 semanas). La tasa de respuesta objetiva (TRO) y la tasa de beneficio clínico (TBC) al momento del análisis primario se presentan en la Tabla 2. La mediana de supervivencia libre de progresión y el tiempo hasta progresión fueron de 24 semanas. La mediana de tiempo hasta respuesta fue de 11 semanas, y en aquellos pacientes con una respuesta, la mediana de duración de respuesta fue de 25 semanas.

Cohorte 3: 29 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de Perjeta, de éstos, 12 participaron en la fase de monoterapia con Perjeta, y 17 fueron tratados con Perjeta y Herceptin® luego de la progresión documentada a Perjeta solo. Los 29 pacientes habían progresado a terapia en primera línea en el marco metastásico, y 41,4% también había progresado luego de terapia en segunda línea. A todos los pacientes en la cohorte 3 se administró como mínimo una dosis completa de Perjeta. Los pacientes en tratamiento con Perjeta y Herceptin® recibieron una mediana de 12 ciclos totales. La Tabla 2 demuestra que Perjeta como monoterapia tuvo una actividad modesta en los pacientes luego del fracaso con Herceptin® (columna del medio). Estas respuestas ocurrieron en pacientes cuya enfermedad había progresado recientemente a cada anticuerpo cuando se administraron en forma separada. Además, 3 pacientes tuvieron enfermedad estable durante 6 meses o más para una tasa de beneficio clínico total del 35,3%.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

✓ CS
 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.799

Andrea R. Margaride
 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Tabla 2. Resumen de eficacia en el estudio BO17929.

<u>Respuesta</u> <u>n (%)</u>	<u>Cohortes 1 y 2</u> <u>(Perjeta +</u> <u>Herceptin®)</u> <u>(n = 66)</u>	<u>Cohorte 3</u> <u>(Perjeta solo)</u> <u>(n = 29)</u>	<u>Cohorte 3</u> <u>(Perjeta +</u> <u>Herceptin®)</u> <u>(n = 17)</u>
<u>Respuesta completa (RC)</u>	4 (6.1)	0 (0.0)	0 (=0)
<u>Respuesta parcial (RP)</u>	12 (18.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
<u>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</u>	16 (24.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
<u>Enfermedad estable (EE) ≥6 meses</u>	17 (25.8)	2 (6.9)	3 (17.6)
<u>Tasa de beneficio clínico (TBC) (RC + RP +</u> <u>EE ≥6 meses)</u>	33 (50.0)	3 (10.3)	6 (35.3)
<u>Progresión de la enfermedad (PE)</u>	33 (50.0)	26 (89.7)	9 (52.9)
<u>Faltante (sin evaluación de la respuesta)</u>	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

Nota: >6 meses = 8 ciclos de terapia.

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

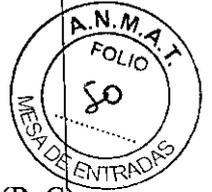
WO20697 (NEOSPHERE): ensayo de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, que incorporó 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, operable, localmente avanzado, o inflamatorio (T2-4d) asignados a terapia neoadyuvante. Las muestras del tumor de mama debían mostrar sobreexpresión de HER2 definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación por FISH $\geq 2,0$ determinado en un laboratorio central. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 1 de los 4 regímenes de tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, como se indica a continuación: Herceptin® más docetaxel, Perjeta más Herceptin® y docetaxel, Perjeta más Herceptin® o Perjeta más docetaxel. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y receptor de estrógeno (RE) o receptor de progesterona (RPg) positivos.

Perjeta fue administrado por vía intravenosa en una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada 3 semanas por 4 ciclos, Herceptin® por vía intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos. 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) por vía intravenosa cada 3 semanas y Herceptin® por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Los pacientes en el grupo Perjeta más Herceptin® y docetaxel fueron tratados con docetaxel cada 3 semanas por 4 ciclos antes de recibir FEC previo a la cirugía, de modo que a todos los pacientes se administraron dosis acumuladas equivalentes de agentes quimioterapéuticos y Herceptin®.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.355.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



El criterio de valoración primario del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en la mama (ypT0/is). Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron tasa de respuesta clínica, tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo T2-3), sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión. Tasas de respuesta patológica completa exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypTO/isNO e ypTONO).

Las características demográficas estuvieron equilibradas (la edad promedio fue de 49-50 años; la mayoría fueron caucásicas [71%]) y todas pacientes de sexo femenino. En total, el 7% padecía cáncer de mama inflamatorio; el 32%, cáncer de mama localmente avanzado y el 61%, cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía enfermedad con receptor hormonal positivo (definido como RE positivo y/o RPg positivo).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3. Las mejorías estadística y clínicamente significativas en las tasas de respuesta patológica completa (ypTO/is), se observaron en los pacientes tratados con Perjeta más Herceptin® y docetaxel en comparación con aquéllos que recibieron Herceptin® y docetaxel (45,8% comparado con 29,0%, valor de $p = 0,0141$). Se verificó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de respuesta patológica completa así como la magnitud de la mejoría con Perjeta fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos en comparación con aquéllos con receptores hormonales negativos (5,9% a 26,0% y 27,3% a 63,2%, respectivamente).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARTE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APROBADA

Tabla 3. Resumen de eficacia (Población ITT) en el estudio NEOSPHERE.

Parámetros	NEOSPHERE			
	<u>Herceptin® + docetaxel</u> n = 107	<u>Perjeta + Herceptin® + docetaxel</u> n = 107	<u>Perjeta + Herceptin®</u> n = 107	<u>Perjeta + docetaxel</u> n = 96
ypT0/is n (%) [IC 95%] ¹	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]
Diferencia en tasas de RpC ² [IC 95%] ³		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]
Valor de p (con corrección de <i>Simes</i> para la prueba de <i>CMH</i>) ⁴		0,0141 (vs. T+D)	0,0198 (vs. T+D)	0,0030 (vs. Ptz+T+D)
ypT0/is N0 n (%) [IC 95%]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]
ypT0 N0 n (%) [IC 95%]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]
Respuesta clínica ⁵	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)

IC = Intervalo de confianza.

¹ IC 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de *Pearson-Clopper*.² Tratamientos Perjeta+Herceptin®+docetaxel y Perjeta+Herceptin® son comparados con Herceptin®+docetaxel mientras que Perjeta+docetaxel es comparado con Perjeta+Herceptin®+docetaxel.³ IC 95% aproximado para la diferencia de dos tasas utilizando el método *Hauck-Anderson*.⁴ Valor de *p* de la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)*, con ajuste por multiplicidad de *Simes*.⁵ La respuesta clínica representa pacientes con la mejor respuesta global de RC o RP durante el período de neoadyuvancia (en la lesión de mama primaria).

BO22280 (TRYPHAENA): es un estudio de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, llevado a cabo en 225 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d). Las muestras del tumor de mama debían mostrar sobreexpresión de HER2 definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación por FISH $\geq 2,0$ determinado en un laboratorio central.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375



Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 1 de los 3 regímenes de tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, de la siguiente manera: 3 ciclos de FEC seguidos por 3 ciclos de docetaxel, todos en combinación con Perjeta y Herceptin®, 3 ciclos de FEC solo seguidos por 3 ciclos de docetaxel y Herceptin® en combinación con Perjeta, o 6 ciclos de docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCH) más Perjeta. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y receptor RE y/o receptor RPg positivos.

Perjeta fue administrado por infusión intravenosa en una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada 3 semanas y Herceptin® por infusión intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas. Se administró por vía intravenosa 5-Fluorouracilo (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas por 3 ciclos. Docetaxel fue administrado por infusión intravenosa en una dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas, con la posibilidad de aumentarla a 100 mg/m² según el criterio del Investigador si la dosis inicial era bien tolerada. No obstante, en el grupo Perjeta más DCH, docetaxel fue administrado por infusión intravenosa en una dosis de 75 mg/m² (sin incrementos de dosis permitidos) y carboplatino (ABC 6) fue administrado por infusión intravenosa cada 3 semanas. Luego de la cirugía, todos los pacientes recibieron Herceptin® por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

El criterio de valoración primario de este ensayo fue la seguridad cardíaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron las tasas de respuesta patológica completa en la mama (ypTO/is), sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Las características demográficas estuvieron equilibradas (la edad promedio fue de 49-50 años; la mayoría fueron caucásicas [77%]) y todas fueron pacientes de sexo femenino. En total, el 6% padecía cáncer de mama inflamatorio; el 25% cáncer de mama localmente avanzado y el 69%, cáncer de mama operable. Aproximadamente, la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía enfermedad con RE positivo y/o RPg positivo.

Altas tasas de RpC fueron observadas en los tres grupos de tratamiento (véase Tabla 4). Se comprobó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de respuesta patológica completa fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos en comparación con aquellos con receptores hormonales negativos (46,2% a 50,0% y 65,0% a 83,8%, respectivamente).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

✓ CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 19.330.748

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375

Tabla 4. Resumen de eficacia (Población ITT) en el estudio TRYPHAENA.

Parámetros	TRYPHAENA		
	<u>Perjeta +Herceptin® +FEC/ Perjeta +Herceptin® + docetaxel n = 73</u>	<u>FEC/ Perjeta + Herceptin® +docetaxel n = 75</u>	<u>Perjeta + DCH n = 77</u>
<u>ypT0/is n (%)</u> [IC 95%] ¹	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
<u>Diferencia en tasas de RpC²</u> [IC 95%] ³	NA	NA	NA
<u>Valor de p (con corrección de Simes para la prueba de CMH)⁴</u>	NA	NA	NA
<u>ypT0/is N0 n (%)</u> [IC 95%]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
<u>ypT0 N0 n (%)</u> [IC 95%]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
<u>Respuesta clínica⁵</u>	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

IC = Intervalo de confianza.

¹ IC 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de *Pearson-Clopper*.

² Tratamientos Perjeta+Herceptin®+docetaxel y Perjeta+Herceptin® son comparados con Herceptin®+docetaxel mientras que Perjeta+docetaxel es comparado con Perjeta+Herceptin®+docetaxel.

³ IC 95% aproximado para la diferencia de dos tasas utilizando el método *Hauck-Anderson*.

⁴ Valor de p de la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)*, con ajuste por multiplicidad de *Simes*.

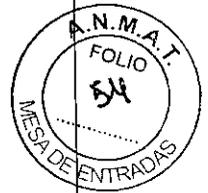
⁵ La respuesta clínica representa pacientes con la mejor respuesta global de RC o RP durante el período de neoadyuvancia (en la lesión de mama primaria).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
Teléfono: 13.336.789

ANDREA P. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375



Immunogenicidad

Los pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra Perjeta en múltiples intervalos de tiempo. Aproximadamente, el 2,8% (11/386) de los pacientes tratados con Perjeta y el 6,2% (23/372) de los que recibieron placebo dieron positivo para ATA. Ninguno de estos 34 pacientes, tuvo reacciones de anafilaxia/hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ATA.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de diversos factores que incluyen ensayos de sensibilidad y especificidad, de metodología, manipulación de la muestra, tiempo de la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Perjeta con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede tener carácter engañoso.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar resultados de ensayos realizados con Perjeta en todos los subgrupos de pacientes pediátricos en cáncer de mama (*véase Posología y formas de administración*).

Propiedades farmacocinéticas

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó en 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (Fases I, II y III), con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido Perjeta en monoterapia o en combinación, con un rango de dosis entre 2 y 25 mg/kg administrados en infusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Absorción

Perjeta es administrado en infusión intravenosa. No se llevaron a cabo ensayos con otras vías de administración.

Distribución

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimiento central (Vc) y periférico (Vp) de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Biotransformación

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

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

d

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.749

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Eliminación

La mediana del clearance de Perjeta fue de 0,235 litros/día y la de la vida media de 18 días.

Linealidad/No linealidad

Se obtuvo una farmacocinética lineal con Perjeta dentro del rango de dosis recomendado.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Perjeta en esta población.

Pacientes de edad avanzada

No se han realizado estudios específicos en pacientes de edad avanzada. En un análisis de farmacocinética poblacional, no se observó que la edad tuviera un efecto significativo sobre la farmacocinética de pertuzumab. En el análisis de farmacocinética de población, el 32,5% (n = 143) de los pacientes tenía 65 o más años de edad y el 9,1% (n = 40) 75 o más años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha efectuado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. Sobre la base de los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLcr] 60 a 90 ml/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLcr 30 a 60 ml/min, n=71) fue similar a la de aquéllos con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, n=200). No se observó relación entre el clearance y la exposición de Perjeta en el rango de CLcr (27 a 244 ml/min).

Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población no registró diferencias farmacocinéticas según edad, sexo y etnia (japoneses comparados con no japoneses). Los valores iniciales de albúmina y peso corporal magro fueron las covariables más significativas que influyeron sobre el clearance. Este se redujo en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina superiores y se incrementó en aquéllos con mayor peso corporal magro. No obstante, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis recomendada y el esquema de administración de Perjeta demostraron que con los valores extremos de estas dos covariables, no se produjo un impacto significativo en la posibilidad de alcanzar el objetivo de las concentraciones en estado estacionario identificadas en los modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por lo tanto, de acuerdo con estas covariables, no es necesario ajustar la dosis de Perjeta.

Los resultados de farmacocinética de pertuzumab en el estudio NEOSPHERE concordaron con los pronósticos previos del modelo de farmacocinética poblacional.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado ensayos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en *macacos cynomolgus*, no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

Se han llevado a cabo estudios de toxicología para la reproducción en *macacos cynomolgus* embarazadas (desde el día de gestación (DG) 19 hasta el DG 50), con dosis iniciales de 30 a 150 mg/kg, seguidas de dosis de 10 a 100 mg/kg, dos veces por semana. En base a la $C_{máx}$, estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis recomendada en seres humanos. La administración intravenosa de Perjeta desde el DG 19 hasta el DG 50 (período de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dosis-dependiente de las muertes embriofetales entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50, y 85% para las hembras de *macacos* embarazadas, tratadas dos veces por semana con dosis de Perjeta de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la $C_{máx}$ son 2,5 a 20 veces mayores que con la dosis recomendada en seres humanos). En la cesárea del DG 100, en todos los grupos que recibieron dosis de Perjeta se identificaron oligohidramnios, disminución relativa del peso de los pulmones y riñones, y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuente con el retraso del desarrollo de los riñones. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron oligohidramnios menos importante, hipoplasia pulmonar (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg y 1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg), comunicación interventricular (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg), estrechamiento de la pared del ventrículo (1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg) y anomalías menores en el esqueleto externo (3 de 6 en el grupo de 30 mg/kg). Se notificó exposición a pertuzumab en la descendencia de todos los grupos de tratamiento, con valores del 29 al 40% de los niveles de suero materno en el DG 100.

En *macacos cynomolgus*, la administración intravenosa semanal de Perjeta en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea leve e intermitente asociada con el tratamiento. En un subgrupo de *macacos*, la administración crónica (7 a 26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con tratamiento de soporte, incluyendo terapia de reemplazo de líquido por vía intravenosa.

Posología y formas de administración

Perjeta está supeditado a prescripción médica limitada y el tratamiento sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se disponga inmediatamente del servicio de reanimación.

Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) y/o una relación mayor o igual a 2,0 por hibridación *in situ* (HIS) evaluada mediante un ensayo validado.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789


ANDREA R. MARGARTIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, la determinación debe ser realizada en un laboratorio especializado, que pueda asegurar la validación de los procedimientos realizados. Para instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, consulte el prospecto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

Posología

Cáncer de mama metastásico (CMM)

La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de mantenimiento de 420 mg en un período de 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 8 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial.

Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Se recomienda un período de observación de 30 a 60 minutos luego de cada infusión de Perjeta y antes del comienzo de la infusión posterior de Herceptin® o docetaxel (*véase Precauciones y advertencias*).

Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

Perjeta debe administrarse cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para el cáncer de mama temprano (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*):

- Cuatro ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel seguidos por 3 ciclos posoperatorios de fluorouracilo, epirrubina y ciclofosfamida (FEC).
- Tres ciclos preoperatorios de FEC solo seguidos por 3 ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel y Herceptin®.
- Seis ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (DCH) (no se recomienda incrementar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA



Luego de la cirugía, los pacientes deberán continuar recibiendo Herceptin® para completar 1 año de tratamiento. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso continuo de Perjeta por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano. Tampoco, para aconsejar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta, ni datos de seguridad para respaldar el uso consecutivo de doxorubicina con Perjeta.

Retraso u omisión de dosis

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es inferior a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible, independientemente de la siguiente dosis prevista.

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es de 6 semanas o más, la dosis de carga inicial de 840 mg de Perjeta debe readministrarse como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida en lo sucesivo por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un período de 30 a 60 minutos, cada 3 semanas.

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados estrechamente por si existen complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para mayor información sobre las modificaciones de la dosis de docetaxel, véase el prospecto de envase de este fármaco.

No se recomienda reducir la dosis de Herceptin®; véase prospecto de envase del producto.

Deberá interrumpirse el tratamiento con Perjeta en caso de discontinuar la administración de Herceptin®.

Si se discontinúa el tratamiento con docetaxel, deberá continuarse administrando la combinación Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Insuficiencia ventricular izquierda

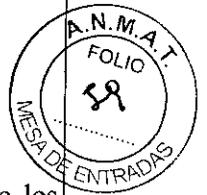
Deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® durante por lo menos 3 semanas en caso de:

- Signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva (Perjeta se debe interrumpir si se confirma insuficiencia cardíaca sintomática).
- Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a un valor inferior a 40%.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA



- Una FEVI de 40% - 45% asociada con una reducción $\geq 10\%$ puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a $> 45\%$ ó a un valor de 40 - 45% asociado con $< 10\%$ por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Si después de una evaluación repetida aproximadamente dentro de 3 semanas no se ha observado una mejoría en la FEVI, o si ha disminuido nuevamente, deberá considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y Herceptin®, salvo que los beneficios que produce para el paciente sean superiores a los riesgos derivados (*véase Precauciones y advertencias*).

Reacciones relacionadas con la infusión

La velocidad de la infusión podrá reducirse o interrumpirse si el paciente experimenta una reacción relacionada con la infusión (*véase Reacciones adversas*). Esta puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos intravenosos rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Deberá interrumpirse de inmediato la infusión si el paciente desarrolla una reacción Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (*véase Precauciones y advertencias*).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Perjeta en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años de edad y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de escasa información sobre los mayores de 75 años de edad.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 3.358.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



93751

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en aquéllos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis.

Formas de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante infusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, *véase Observaciones particulares*.

Se recomienda administrar la primera dosis durante 60 minutos. Si se observa buena tolerancia a la primera infusión, las infusiones siguientes podrán administrarse durante un período de 30 – 60 minutos (*véase Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto, Perjeta, deberá escribirse legiblemente en la historia clínica del paciente. El reemplazo del producto por cualquier otro medicamento biológico está supeditado a la aprobación del médico que prescribe el tratamiento, y deberá procederse al registro pertinente del nombre del nuevo fármaco en la historia clínica del paciente.

La información incluida en este prospecto corresponde únicamente a Perjeta.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

Andree
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Insuficiencia del ventrículo izquierdo (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado reducciones en la FEVI con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la región torácica pueden tener un mayor riesgo de disminución de la FEVI. En el ensayo pivotal de Fase III CLEOPATRA, la administración combinada de Perjeta con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico no se asoció con una mayor incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS [insuficiencia cardíaca congestiva]) ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y Herceptin® y docetaxel (véase *Reacciones adversas*).

En los pacientes que recibieron Perjeta neoadyuvante (NEOSPHERE) la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo fue mayor en los grupos tratados con Perjeta que en aquéllos con Herceptin® y docetaxel. Se observó un incremento en la incidencia de la disminución de FEVI en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel. Se recuperó la FEVI a $\geq 50\%$ en todos los pacientes.

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con un valor de FEVI pretratamiento $\leq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); reducciones en FEVI a $< 50\%$ durante la administración de un tratamiento adyuvante previo con Herceptin®; afecciones que podrían incidir sobre la función del ventrículo izquierdo, tales como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requiere tratamiento, o exposición acumulada a una terapia previa con antraciclinas $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorrubicina o su equivalente.

Debe evaluarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y en intervalos regulares (por ejemplo, cada tres meses en el contexto de enfermedad metastásica y cada seis meses en neoadyuvancia) durante el tratamiento para garantizar que la FEVI se encuentra dentro de los límites aceptables. Si la FEVI es $< 40\%$ ó $40\% - 45\%$ y se asocia con una reducción $\geq 10\%$ puntos del valor pretratamiento, deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® y realizar una evaluación repetida de FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si no se observó mejoría de FEVI o si ha disminuido aún más, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta y Herceptin®, a menos que los beneficios que produce para el paciente sean mayores a los riesgos derivados (véase *Posología y formas de administración*).

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión (véase *Reacciones adversas*). Se recomienda mantener en observación al paciente durante la primera infusión y en los próximos 60 minutos, y durante las infusiones siguientes y en los próximos 30 – 60 minutos después de administrar Perjeta. Si el paciente experimenta una reacción significativa relacionada con la infusión, deberá reducirse la velocidad o interrumpir la infusión y administrarse un tratamiento médico adecuado. Deberá evaluarse y controlarse estrictamente a los pacientes hasta observar la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse la posibilidad de suspender permanentemente el tratamiento en pacientes que hubieren desarrollado reacciones severas a la infusión. Esta evaluación clínica deberá realizarse en función de la gravedad de la reacción anterior y de la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (véase *Posología y formas de administración*).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
1336788

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por reacciones de hipersensibilidad. En aquellos tratados con Perjeta durante los ensayos clínicos, se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en pacientes que hubieren desarrollado reacciones de hipersensibilidad Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (*véase Posología y formas de administración*). Los medicamentos y el equipo de emergencia para tratar tales reacciones deberán estar disponibles para su uso inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (*véase Contraindicaciones*).

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con aquéllos que reciben placebo, Herceptin® y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (*véase Reacciones adversas*). Como el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en los pacientes tratados con Perjeta y los que recibieron placebo, la incidencia mayor de neutropenia febril en aquéllos a los que se administró Perjeta se puede asociar con la incidencia mayor de mucositis y diarrea en dichos pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, no se notificaron eventos de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base de las reacciones adversas notificadas, no se espera que Perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. Sólo hay disponibles datos muy limitados de los estudios de toxicidad con dosis repetidas con respecto al riesgo de reacciones adversas en el sistema reproductor masculino. No se observaron eventos adversos en hembras de *macacos cynomolgus* sexualmente maduras que habían sido expuestas a Perjeta.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

d,

CS

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.330.750

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA



Embarazo

El tratamiento con Perjeta no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil y las parejas mujeres de los pacientes hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta.

No se han realizado estudios sobre Perjeta en mujeres embarazadas. El tratamiento con Perjeta administrado a *monos cynomolgus* durante la organogénesis indujo oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrionaria-fetal (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

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, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Interacciones

Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal CLEOPATRA, demostró la ausencia de interacción farmacológica entre Perjeta y Herceptin® y entre Perjeta y docetaxel. Además, no se observó interacción farmacocinética clínica relevante entre docetaxel o Herceptin® y Perjeta de acuerdo con el análisis farmacocinético de la población. Esta ausencia de interacción medicamentosa fue confirmada por los datos provenientes del estudio NEOSPHERE.

Cuatro estudios evaluaron los efectos de Perjeta en las propiedades farmacocinéticas de los agentes citotóxicos concomitantes, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No existió evidencia de ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y cualquiera de estos fármacos. Las propiedades farmacocinéticas de Perjeta en estos estudios fueron similares a las observadas en ensayos realizados con agente único.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 19.336.799

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9375



Reacciones adversas

Estudios clínicos

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.600 pacientes en los estudios aleatorizados CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417) y TRYPHAENA (n = 225), y en los estudios Fase I y Fase II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros agentes antineoplásicos. En general, la seguridad de Perjeta en los estudios de Fases I y II fue similar a la de los ensayos CLEOPATRA, NEOSPHERE y TRYPHAENA, aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes variaron en función de la forma de administración de Perjeta, ya sea en monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

En el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA en pacientes con cáncer de mama metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 50\%$) observadas con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las reacciones adversas medicamentosas de Grados 3 – 4 del NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. Después de la discontinuación de docetaxel, las reacciones adversas medicamentosas en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin® ocurrieron en menos del 10% de los pacientes con excepción de diarrea (28,1%), rash (18,3%), infección del tracto respiratorio superior (18,3%), cefalea (17,0%), nasofaringitis (17,0%), prurito (13,7%), fatiga (13,4%), astenia (13,4%), náuseas (12,7%) y artralgia (11,4%).

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

En el estudio NEOSPHERE, las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes ($\geq 50\%$) observadas con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel fueron alopecia y neutropenia. La reacción adversa medicamentosa más frecuente de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) ($\geq 10\%$) fue neutropenia.

En el estudio TRYPHAENA, cuando Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron diarrea, náuseas y alopecia y las más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) ($\geq 10\%$) fueron neutropenia y leucopenia. En forma similar, cuando Perjeta fue coadministrado con docetaxel, carboplatino y Herceptin® por seis ciclos, las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes ($\geq 50\%$) fueron diarrea y alopecia y las más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) ($\geq 10\%$) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia y diarrea.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

Ca2

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARITE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Cáncer de mama metastásico (CMM) y Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

La Tabla 5 resume las reacciones adversas medicamentosas observadas en el grupo de tratamiento del ensayo clínico pivotal, doble-ciego CLEOPATRA, en el cual Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico, y de los estudios en neoadyuvancia NEOSPHERE y TRYPHAENA, en los que Perjeta fue administrado en asociación con Herceptin® y quimioterapia en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano. Como Perjeta es usado con Herceptin® y quimioterapia, es difícil determinar si la causa del evento adverso se relaciona con un medicamento específico.

A continuación se enumeran las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías correspondientes a la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia y clasificación por órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con Perjeta en el marco metastásico y neoadyuvante[^].

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Categorías de frecuencias</u>		
	<u>Muy frecuentes</u>	<u>Frecuentes</u>	<u>Poco frecuentes</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril*		
<u>Trastornos cardíacos</u>		Disfunción ventricular Izquierda**	Insuficiencia cardíaca congestiva**
<u>Trastornos oculares</u>		Aumento del lagrimeo	
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea, náuseas, vómitos, estomatitis, estreñimiento		

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


 LUIS A. CRESTA
 FARMACÉUTICO
 DIRECTOR TÉCNICO
 D.N.I.: 13.336.789


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Tabla 5. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en pacientes tratados con Perjeta en el marco metastásico y neoadyuvante[^]. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Categorías de frecuencias		
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio, inflamación de las mucosas, astenia, fiebre, edema periférico		
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad	
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis	Paroniquia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, disgeusia, neuropatía periférica	Mareos, neuropatía periférica sensitiva	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, derrame pleural	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, rash, alteraciones de las uñas	Prurito, piel seca	

[^] La Tabla 5 muestra los datos agrupados del período de tratamiento general en el estudio CLEOPATRA (fecha de corte de datos: 11 de Febrero de 2014; la cantidad promedio de ciclos de Perjeta fue de 24); y del período de tratamiento neoadyuvante en los estudios NEOSPHERE (la cantidad promedio de ciclos de Perjeta fue de 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la cantidad promedio de ciclos de Perjeta fue de 3 en el grupo FEC/Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC/Ptz+T+D y Ptz/DCH).

Perjeta+Herceptin®+quimioterapia:

En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron Perjeta+Herceptin® solo sin docetaxel y 94 pacientes recibieron Perjeta+docetaxel sin Herceptin®.

En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes que fueron aleatorizados para recibir placebo y quienes no tuvieron exposición previa a Perjeta, fueron cruzados para recibir Perjeta y están incluidos en los 980 pacientes tratados con Perjeta.

* En esta Tabla esto significa una reacción adversa que ha sido comunicada en asociación con un desenlace fatal.

** La incidencia de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos de MedDRA comunicados en los estudios individuales.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I. 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Insuficiencia del ventrículo izquierdo

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el de Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática también fue menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo placebo, en comparación con 1,5% en el de Perjeta) (véase *Precauciones y advertencias*).

En el estudio NEOSPHERE en el que los pacientes recibieron cuatro ciclos de Perjeta como tratamiento en neoadyuvancia, la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo (durante el período total de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin® y docetaxel (7,5%) comparado con el tratado con Herceptin® y docetaxel (1,9%). Se registró un caso de insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin®.

En el estudio TRYPHAENA la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo (durante el período de tratamiento global) 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 seguido de FEC; y del 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con DCH. La incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin® y docetaxel seguido de FEC (esto no incluye a un paciente que experimentó insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática durante el tratamiento FEC previo a recibir Perjeta más Herceptin® y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con DCH. Ningún paciente padeció insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin® y FEC seguido de Perjeta más Herceptin® y docetaxel.

Reacciones relacionadas con la infusión

En el ensayo pivotal de Fase III CLEOPATRA se definió como reacción relacionada con la infusión a cualquier evento comunicado como reacción de hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citoquinas ocurrido durante una infusión o en el transcurso del mismo día en que se hubiere administrado la misma. En el ensayo pivotal, Fase III, CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día previo a la dosis de Herceptin® y docetaxel a fin de poder evaluar las reacciones asociadas con Perjeta. En el primer día en que sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de las reacciones vinculadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo tratado con placebo y del 13,2% en el tratado con Perjeta, en donde la mayoría fueron leves o moderadas. Los eventos más frecuentes relacionados con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo en el que se administraron todos los medicamentos en el mismo día, las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron cansancio, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (véase *Precauciones y advertencias*).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

CR

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.39.067
APODERADA

9375



En los estudios NEOSPHERE y TRIPHAENA, Perjeta se administró el mismo día que los otros fármacos para el tratamiento del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron compatibles con las observadas en el ensayo CLEOPATRA en donde la mayoría fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia comunicados fue del 9,3% en el grupo de pacientes tratados con placebo y del 11,3% en el tratado con Perjeta, de los cuales el 2,5% y el 2,0% fueron de Grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3), respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 del de Perjeta experimentaron anafilaxia (*véase Precauciones y advertencias*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fue de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento. En función de las modificaciones realizadas en el tratamiento del estudio, la mayoría de las reacciones fueron evaluadas como secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA, los eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fueron compatibles con los observados en el ensayo CLEOPATRA. En el NEOSPHERE, dos pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxia. En TRYPHAENA, la frecuencia global de hipersensibilidad/anafilaxia fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y DCH (13,2%), de los cuales 2,6% fueron de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3).

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron por lo menos un acontecimiento de leucopenia (62,4% de los tratados en el grupo de Perjeta y 58,2% de los de placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia. La neutropenia febril ocurrió en el 13,8% de los pacientes tratados con Perjeta y 7,6% de los de placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvo una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento, y a partir de ese momento disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento, comparados con aquéllos de otras etnias y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Perjeta (26%) que en el de placebo (12%).

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.788


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA

Diarrea

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, experimentó diarrea el 66,8% de los pacientes tratados con Perjeta y el 46,3% de los que recibieron placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grados 3 - 4 según el NCI-CTCAE fue del 7,9% en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con el 5% a los que se administró placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 17 días en los pacientes tratados con Perjeta y de 8 días en los tratados con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

Exantema

El exantema ocurrió en un 45,2% de los pacientes tratados con Perjeta, comparado con un 36,0% de los que recibieron placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grados 1 ó 2 de gravedad, se manifestaron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándares, tales como, terapia tópica u oral del acné.

Anomalías de laboratorio

En el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA, la incidencia de reducciones en el recuento de neutrófilos Grados 3 - 4, NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos de tratamiento (85,9% de los pacientes tratados con Perjeta y 86,6% de los que recibieron placebo, que incluyeron un 61,0% y 64,3% de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

Las anomalías de laboratorio comunicadas luego de la comercialización del producto concuerdan con los datos mencionados en los estudios clínicos de Perjeta.

Información poscomercialización

Los informes de seguridad en la etapa poscomercialización coinciden con los datos de seguridad obtenidos en los estudios clínicos de Perjeta.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Perjeta al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.


LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.789


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Sobredosificación

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Perjeta. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y administrarse tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se registraron incompatibilidades entre Perjeta y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno o de poliolefina sin PVC. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta, debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

Período de validez

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de hasta 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del producto una vez abierto que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C a 8°C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "*Período de validez*".

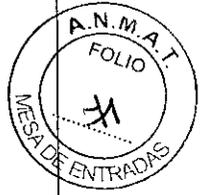
Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.



LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.3361789



ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139067
APODERADA



Naturaleza y contenido del envase

Cada vial de 20 ml de vidrio clase I y tapa (caucho butilo), con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión, las cuales deben ser preparadas por un profesional de la salud.

Perjeta es de un solo uso y se administra por vía intravenosa mediante infusión.

No se debe agitar el vial. Deben ser retirados del vial 14 ml de Perjeta concentrado líquido y diluidos en bolsas para infusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Después de la dilución, 1 ml de la solución contiene aproximadamente 3,36 mg de Perjeta (840 mg/250 ml) para la dosis inicial, donde se requieren 2 viales, y aproximadamente 1,68 mg de Perjeta (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento, donde se requiere 1 vial.

La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución a fin de evitar la formación de espuma.

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración en busca de partículas y cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, no se debe usar la solución. Una vez preparada la infusión, debe administrarse de inmediato, véase "Período de validez".

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.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

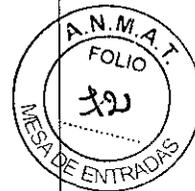
Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

Co

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.386.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 7 5



Presentación

Vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg (30 mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.113.

Elaborado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Mayo 2015.

RI+CDS: 4.0C.

CR

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

CR
LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.J.: 13.388.789

Andrea R. Margaride
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 7 5
S.M.A.T.
FOLIO
146
MESA DE ENTRADAS

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Perjeta® 420 mg concentrado para solución para infusión
Pertuzumab
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado o no en este Prospecto Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente

1. Qué es Perjeta y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Perjeta.
3. Cómo es el tratamiento con Perjeta.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Perjeta.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES PERJETA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Perjeta contiene el principio activo pertuzumab y se utiliza para tratar a pacientes adultos con cáncer de mama cuando:

- Se ha identificado que el cáncer es del tipo "HER2-positivo", su médico le realizará exámenes para verificar si este diagnóstico es correcto.
- El cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (metástasis) y no ha sido tratado previamente con un medicamento para el cáncer (quimioterapia) u otros fármacos que se unen al HER2, o bien si el cáncer ha progresado después de un tratamiento previo.

Además de Perjeta, usted recibirá Herceptin® y el quimioterápico docetaxel. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Para más datos sobre estos otros productos consulte con su médico.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

¿Cómo actúa Perjeta?

Perjeta es un tipo de medicamento conocido como “anticuerpo monoclonal” que se une a objetivos específicos dentro del cuerpo y a las células cancerosas.

Perjeta reconoce y se une a un objetivo en su cuerpo que se denomina “receptor del factor del crecimiento epidérmico humano 2” o HER2. HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta se une al HER2 en las células cancerosas, puede retrasar o impedir su crecimiento, e incluso puede eliminarlas.

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PERJETA

No debe administrarse Perjeta si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Perjeta*). Si usted desconoce si es alérgico, consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta si:

- Usted padece problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento para ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, paro cardíaco reciente) – su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.
- Usted ha experimentado afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.
- Usted ha recibido alguna vez quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, como por ejemplo doxorubicina o epirubicina. Estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de enfermedades cardíacas con Perjeta.

En caso de padecer alguna de las condiciones anteriores, o haber recibido las medicaciones descriptas (o si no está seguro), consulte con su médico antes de recibir Perjeta.

Reacciones relacionadas con la infusión

Usted podría experimentar reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico lo controlará para detectar efectos adversos durante la infusión y en los próximos 30 a 60 minutos. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la misma, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.189

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

9375



Problemas cardíacos

El tratamiento con Perjeta puede afectar el corazón. Por lo tanto, se controlará la función cardíaca antes y durante el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre los síntomas de las afecciones cardíacas, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.

Neutropenia febril (nivel bajo de glóbulos blancos sanguíneos y fiebre)

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel), el número de glóbulos blancos en sangre puede disminuir y aparecer fiebre (aumento de la temperatura). Si tiene inflamación del tubo digestivo, por ejemplo dolor de boca o diarrea, puede tener más probabilidad de sufrir este efecto adverso.

Uso en la población de pacientes pediátricos

No se recomienda administrar Perjeta a menores de 18 años de edad, ya que no existen datos suficientes sobre este medicamento en este grupo etario.

Uso de Perjeta con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos de venta libre y las hierbas medicinales.

Perjeta puede tardar hasta 6 meses en eliminarse. Por lo tanto, usted debe informar a su médico que ha recibido Perjeta si inicia tratamiento con un medicamento nuevo en los 6 meses posteriores a su interrupción.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos

Antes de iniciar el tratamiento, usted deberá comunicar a su médico si está embarazada o si se encuentra en período de lactancia, si cree que podría estar embarazada o si tiene la intención de estarlo. El médico le proporcionará información sobre los beneficios y riesgos que el tratamiento con Perjeta puede producir para usted y para su bebé durante el embarazo.

- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Perjeta o en los 6 meses posteriores a su finalización.
- Consulte con su médico si puede amamantar durante o después del tratamiento con Perjeta.

Perjeta puede producir un daño al feto en crecimiento. Usted debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y en los 6 meses posteriores a su finalización. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 7 5



Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Perjeta afecte su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, si tiene reacciones a la infusión, manifestaciones alérgicas o anafilácticas, espere a que estas desaparezcan para conducir o usar máquinas.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON PERJETA

Al recibir el tratamiento

Su médico le administrará Perjeta en un Centro de salud (hospital, clínica, etc.)

- El medicamento se administra por goteo en una vena (infusión intravenosa) una vez cada tres semanas.
- La cantidad de medicamento que recibirá y la duración de la infusión serán diferentes durante la primera dosis y las siguientes dosis.
- La cantidad de infusiones dependerá de su respuesta al tratamiento.
- Perjeta se administra junto con otras terapias para el cáncer (Herceptin® y docetaxel).

En la primera infusión:

- Usted recibirá 840 mg de Perjeta durante 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Se le administrará además Herceptin® y docetaxel.

En todas las infusiones posteriores, si se observó buena tolerancia de la primera infusión:

- Usted recibirá 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Usted también recibirá Herceptin® y docetaxel.

Para mayor información sobre el empleo de Herceptin® y docetaxel (que también pueden causar efectos adversos), ver el prospecto de envase de estos productos para comprender el uso de los mismos. En caso de duda sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 15.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



Si usted omite la dosis de Perjeta

Si usted se olvida u omite la visita programada para recibir Perjeta, programe otra visita tan pronto como sea posible. Si han transcurrido 6 o más semanas desde la última visita:

- Recibirá una dosis superior de Perjeta de 840 mg.
- También se le administrará Herceptin® y docetaxel.

Si interrumpe el tratamiento con Perjeta

Informe a su médico antes de interrumpir el tratamiento. Es importante que se le administren todas las dosis que están recomendadas.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Perjeta puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Efectos adversos serios

En caso de sufrir alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación, informe a su médico de inmediato:

- Los efectos adversos más frecuentes que pueden ocurrir en 2 de cada 3 pacientes son: diarrea, pérdida de cabello y reducción en la cantidad de glóbulos blancos con o sin fiebre (detectados en un análisis de sangre).
- En aproximadamente 13 de cada 100 pacientes pueden manifestarse reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen náuseas, fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, pérdida de apetito.

Pueden presentarse reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) en 1 de cada 10 pacientes. Entre ellas se incluyen inflamación de rostro y garganta con dificultad para respirar.

- Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) se han observado en 5 de cada 100 pacientes y pueden incluir tos, insuficiencia respiratoria al dormir en posición horizontal e hinchazón (retención de líquidos) en piernas o brazos.

En caso de padecer alguno de los efectos adversos mencionados, informe a su médico de inmediato.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 7 5



Otros efectos adversos:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Neutropenia [disminución de la cantidad de neutrófilos (un tipo especial dentro de los glóbulos blancos) detectada en análisis de sangre].
- Anemia (disminución de la cantidad de glóbulos rojos detectada en análisis de sangre).
- Leucopenia (disminución de la cantidad de glóbulos blancos detectada en análisis de sangre).
- Neutropenia febril (disminución de neutrófilos detectada en análisis de sangre y fiebre).
- Diarrea.
- Náuseas.
- Vómitos.
- Estomatitis (inflamación en la boca).
- Estreñimiento.
- Cansancio.
- Inflamación de las mucosas.
- Astenia (sensación generalizada de fatiga o debilidad).
- Fiebre.
- Edema periférico (hinchazón en tobillos u otras partes del cuerpo por retención de líquidos).
- Infección de las vías respiratorias superiores.
- Nasofaringitis (dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o mucosidad nasal, síntomas seudogrupales y fiebre).
- Disminución del apetito.
- Mialgia (dolor muscular).
- Artralgia (dolor en las articulaciones).
- Cefalea (dolor de cabeza).
- Disgeusia (pérdida o alteración del gusto).
- Neuropatía periférica (sensación de debilidad, entumecimiento, escozor o pinchazos, principalmente en pies y piernas).
- Insomnio.
- Alopecia (pérdida del cabello).
- Rash.
- Alteraciones de las uñas.

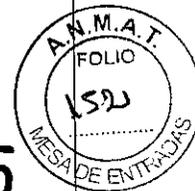
Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Disfunción ventricular izquierda (afección que produce la insuficiencia del ventrículo izquierdo del corazón con o sin síntomas).
- Aumento del lagrimeo.
- Hipersensibilidad al fármaco, hipersensibilidad.
- Paroniquia (inflamación de la cutícula donde se produce la unión de la uña y la piel).
- Mareos.
- Neuropatía periférica sensitiva (trastornos en la sensibilidad, ardor, quemazón u hormigueo principalmente en pies y piernas).
- Disnea (dificultad para respirar y/o sensación de falta de aire).
- Derrame pleural (líquido en los pulmones que dificulta la respiración).
- Prurito (picazón).
- Piel seca.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



9 3 7 5

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de alguna manifestación que no se haya incluido en este Prospecto Información para el paciente.

Si padece alguno de los síntomas mencionados después de interrumpir la administración de Perjeta, debe consultar con su médico de inmediato y explicarle que ha recibido tratamiento previo con Perjeta.

Algunos de los efectos adversos que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si usted recibe tratamiento combinado con Perjeta y Herceptin® y docetaxel, puede sufrir algunas reacciones adversas como consecuencia de la administración de estos medicamentos.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Perjeta al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243).

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CONSERVACIÓN DE PERJETA

Un profesional de la salud será el responsable de conservar Perjeta en el Centro de salud (hospital, clínica, etc.). A continuación se presentan las instrucciones para su conservación:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". Corresponde al último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2°C a 8°C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. CRESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

9 3 7 5



- No congelar o agitar Perjeta.
- No utilizar este medicamento si observa partículas en el líquido o alteraciones en el color (*por favor, consulte Contenido del envase e información adicional*).
- 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.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Perjeta?

- El principio activo es pertuzumab. Cada vial contiene un total de 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml.
- Los otros ingredientes son: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Aspecto de Perjeta y contenido del envase

Perjeta es un líquido estéril, claro a levemente perlado (opalescente), incoloro a amarillo pálido para infusión intravenosa (i. v.). Se suministra en un vial de dosis única con un concentrado para solución para infusión de 14 ml sin conservantes, con una concentración de 30 mg/ml.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

*Fecha de última revisión: Mayo 2015.
RI+CDS: 4.0C.*

Revisión Mayo 2015: ORIGINAL.

LUIS A. ORESTA
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.330.789

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA