**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**
2019 - Año de la Exportación

**Disposición**

**Número:** DI-2019-9097-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 8 de Noviembre de 2019

**Referencia:** EX-2019-42324687-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2019-42324687-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.113.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463 y el Decreto Nº 150/92.

Que en el IF-2019-82135271-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízanse a la firma la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e I., solicita la autorización de

nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.113.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019- 92989681-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-92260022-APN-DECBR #ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-42324687-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.11.08 10:49:36 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.08 10:49:40 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**
**INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL**
***(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 3,02 mg/ml (840 mg/278 ml) para la dosis inicial y de 1,59 mg/ml (420 mg/264 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 temprano (CMT)***

Perjeta está indicado para su uso en combinación con Herceptin® y quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano con alto riesgo de recaída (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 *(véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; y Posología y formas de administración),*

- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo en estadio temprano y con alto riesgo de recaída *(véanse Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Posología y formas de administración).*



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

***Cáncer de mama metastásico (CMM)***

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no hayan recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

**Características farmacológicas – Propiedades**

*Código ATC:* L01XC13.
*Grupo farmacoterapéutico:* Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

***Propiedades farmacodinámicas***

*Mecanismo de acción*

Pertuzumab 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, pertuzumab 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, pertuzumab interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que pertuzumab 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 está avalada por un ensayo comparativo de fase III aleatorizado, un ensayo de fase II de un solo grupo en cáncer de mama metastásico, por dos ensayos aleatorizados en neoadyuvancia de fase II en cáncer de mama temprano (uno controlado), un ensayo de fase II no aleatorizado en neoadyuvancia y un ensayo de fase III aleatorizado en adyuvancia.

Las muestras de tumores de mama requerían mostrar sobreexpresión de HER2 definida como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) o un cociente ≥ 2,0 por hibridación in situ (HIS) determinado en un laboratorio central.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 12.336.789
APODERADO

ANDREA R. MASGARIDE
CO-DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-42289206-APN-DERM#ANMAT

*Cáncer de mama metastásico*

*Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel*
**WO20698 (CLEOPATRA):** es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irresecable, que no habían recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica. Los pacientes con factores de riesgo cardíaco de importancia clínica no se incluyeron *(véase Precauciones y advertencias).*

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 irresecable. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel. La distribución al azar se estratificó por estado de tratamiento previo (*de novo* o terapia adyuvante previa/neoadyuvante) y por región geográfica (Europa, América del Norte, América del Sur y Asia). Se les requirió a los pacientes con terapia adyuvante previa o neoadyuvante tener un intervalo libre de enfermedad de por lo menos 12 meses antes de la inscripción en el ensayo.

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/m$^2$ como infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía incrementarse a 100 mg/m$^2$ 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 al que se le administró placebo había recibido un promedio de 16,2 ciclos del tratamiento del estudio, mientras que el tratado con Perjeta un promedio de 19,9 ciclos.

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), de acuerdo con la evaluación de un Centro de Revisión Independiente (CRI) 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 (SG), la sobrevida libre de progresión (SLP) (evaluada por el Investigador), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta (DR) 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 de 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 alrededor de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento había recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo (192 pacientes [47,3%] en el grupo tratado con placebo comparado con 184 [45,8%] en el de Perjeta).



DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 17.139.067
APODERADA

IF-2019-92289306-APN-DNPM#MSYDS

A la mayoría de los pacientes se le había administrado previamente tratamiento con antraciclinas y un 11% de todos los pacientes fueron tratados 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 65,0% (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.

Al momento del análisis primario el estudio WO20698 (CLEOPATRA) demostró una mejoría 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 pre-especificados 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)*. Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido trastuzumab previamente (n = 88), el *hazard ratio* para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en aquellos que habían recibido tratamiento previo que no incluía trastuzumab (n = 288).

Los resultados de eficacia del ensayo WO20698 (CLEOPATRA) están resumidos en la Tabla 1.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

**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 *p* |
|---|---|---|---|---|
| **Criterio de valoración primario:** | | | | |
| **Sobrevida libre de progresión (revisión del Centro de Revisión Independiente)*** | | | | |
| Cantidad de pacientes con un evento | 242 (59%) | 191 (47,5%) | 0,62 | < 0,0001 |
| Mediana, meses | 12,4 | 18,5 | [0,51; 0,75] | |
| **Criterios de valoración secundarios:** | | | | |
| **Sobrevida global (análisis final de la sobrevida global)**** | | | | |
| Cantidad 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] | |
| **Sobrevida libre de progresión (evaluación del Investigador)** | | | | |
| Cantidad de pacientes con un evento | 250 (61,6%) | 201 (50,0%) | 0,65 | < 0,0001 |
| Mediana (meses) | 12,4 | 18,5 | [0,54; 0,78] | |
| **Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^** | | | | |
| Cantidad de pacientes con un evento | 336 | 343 | Diferencia en TRO 10,8% [4,2; 17,5] | 0,0011 |
| Pacientes con respuesta*** | 233 (69,3%) | 275 (80,2%) | | |
| IC del 95 % para la TRO | [64,1; 74,2] | [75,6; 84,3] | | |
| Respuesta completa (RC) | 14 (4,2%) | 19 (5,5%) | | |
| Respuesta parcial (RP) | 219 (65,2%) | 256 (74,6%) | | |
| Enfermedad estable (EE) | 70 (20,8%) | 50 (14,6%) | | |
| Progresión de la enfermedad (PE) | 28 (8,3%) | 13 (3,8%) | | |



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

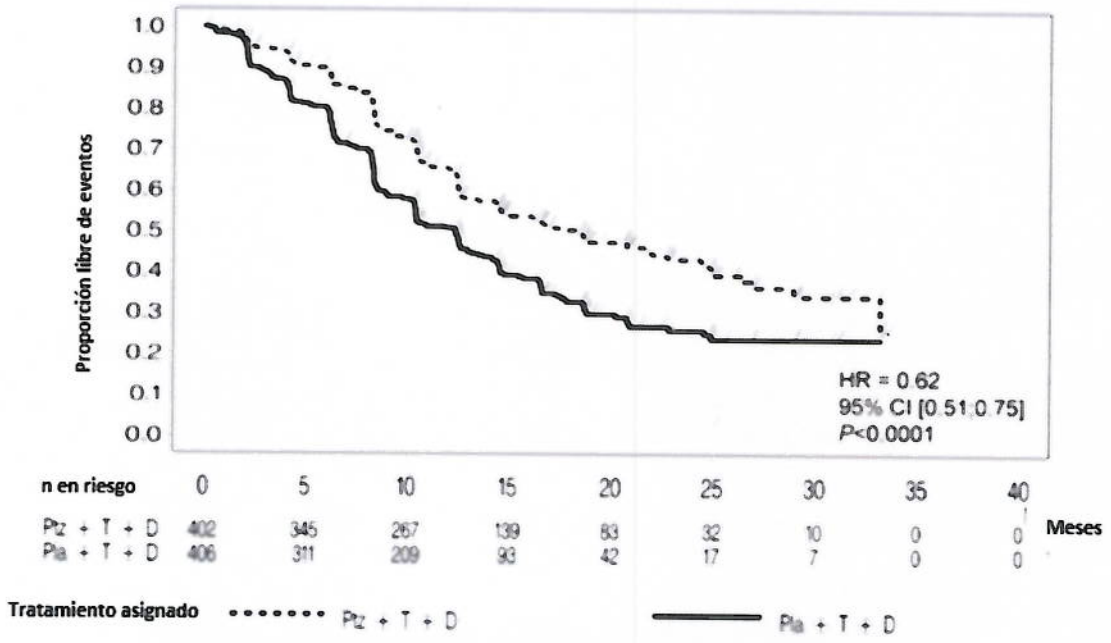
ANDREA R. MARZANO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

**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* |
|---|---|---|---|---|
| **Duración de la respuesta†^** | | | | |
| n = | 233 | 275 | | |
| Mediana, semanas | 54,1 | 87,6 | | |
| IC del 95 % para la mediana | [46; 64] | [71; 106] | | |

* Análisis primario de sobrevida libre de progresión, fecha de corte de datos: 13 de mayo de 2011.
** 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.
† Valorada en los 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.

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




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

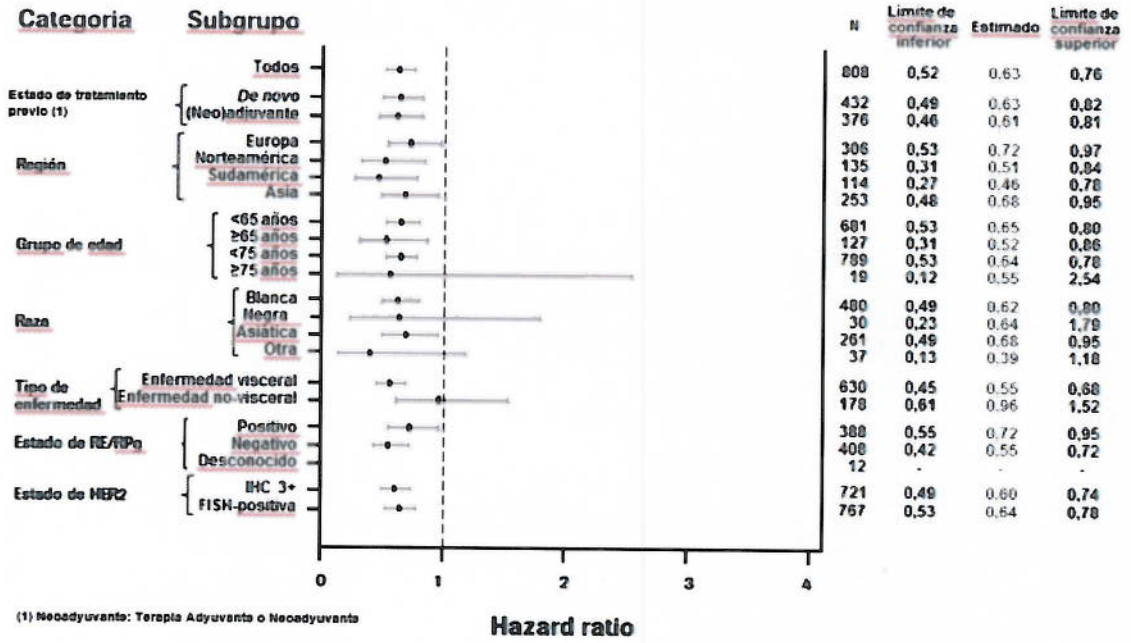


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92289206-APN-DNPM#MSAL
Página 59 de 361

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




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 una ventaja en la sobrevida global estadísticamente significativa 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).*

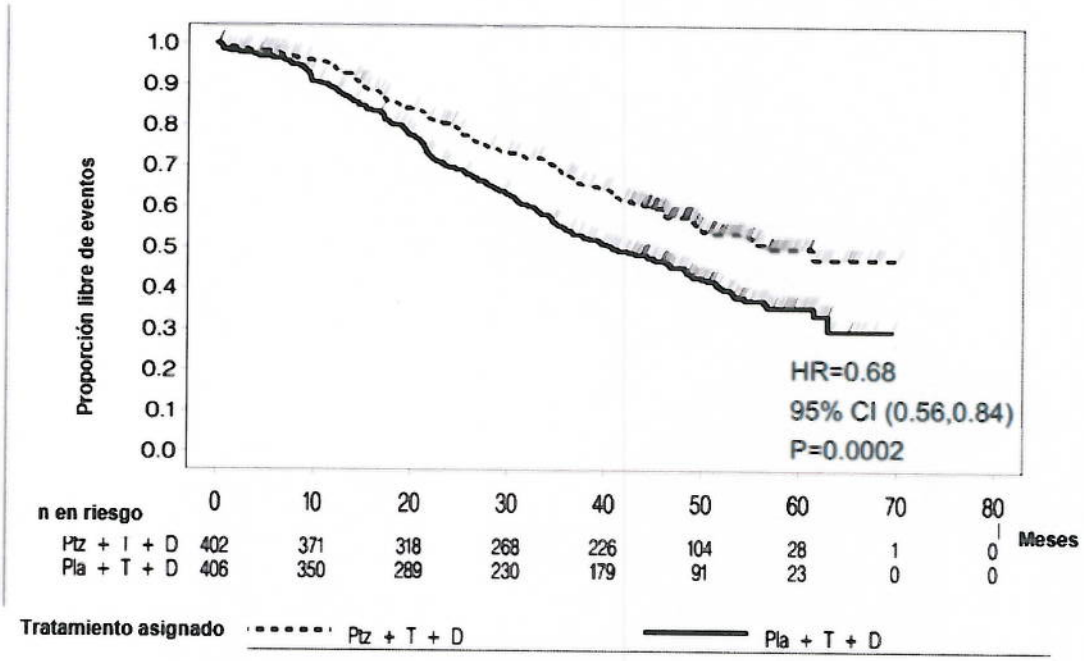


LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.356.789
APODERADO

ANDREA R. MARZANO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-42289806-APN-DNPM#MSAL

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




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

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 el puntaje 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 el puntaje de la subescala) comparado con aquéllos 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.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067

*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 le administró tratamiento en segunda línea para sus metástasis, 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 sobrevida 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 les administró como mínimo una dosis completa de Perjeta. Los tratados 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%.

**Tabla 2. Resumen de eficacia en el estudio BO17929**

| Respuesta n (%) | Cohortes 1 y 2 (Perjeta + Herceptin®) (n = 66) | Cohorte 3 (Perjeta solo) (n = 29) | Cohorte 3 (Perjeta + Herceptin®) (n = 17) |
|---|---|---|---|
| Respuesta completa (RC) | 4 (6,1) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| Respuesta parcial (RP) | 12 (18,2) | 1 (3,4) | 3 (17,6) |
| Tasa de respuesta objetiva (TRO) | 16 (24,2) | 1 (3,4) | 3 (17,6) |
| Enfermedad estable (EE) ≥6 meses | 17 (25,8) | 2 (6,9) | 3 (17,6) |
| Tasa de beneficio clínico (TBC) (RC + RP + EE ≥6 meses) | 33 (50,0) | 3 (10,3) | 6 (35,3) |
| Enfermedad progresiva (EP) | 33 (50,0) | 26 (89,7) | 9 (52,9) |
| Faltante (sin evaluación de la respuesta) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (11,8) |

Nota: >6 meses = 8 ciclos de terapia.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.536.789
APODERADO

CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-93289986-APN-DECABA#MSAL

*Cáncer de mama temprano (CMT)*
*Tratamiento neoadyuvante*
En neoadyuvancia, el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio es considerado de alto riesgo, independientemente del estado del receptor hormonal. En el cáncer de mama en estadio temprano, el tamaño del tumor, el grado, el estado del receptor hormonal y la metástasis en los ganglios linfáticos deben tenerse en cuenta en la evaluación de riesgos.

La indicación del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa, y las tendencias de un aumento en la sobrevida libre de enfermedad que, sin embargo, no establece o mide con precisión un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, tales como la sobrevida global o la sobrevida libre de enfermedad.

**WO20697 (NEOSPHERE)**: ensayo de fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con Perjeta, que incorporó 417 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama HER2 positivo, operable, localmente avanzado, precoz o inflamatorio diagnosticado *de novo* (T2-4d; tumor primario 2 cm de diámetro) asignadas a terapia neoadyuvante que no habían recibido tratamiento previo con Herceptin®, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (*véase Precauciones y advertencias*) o FEVI < 55% no fueron incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron distribuidas 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 y Herceptin® fueron administrados por vía intravenosa *(véase Posología y formas de administración)* por 4 ciclos. Docetaxel fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 75 mg/m$^2$ seguida de 75 mg/m$^2$ o 100 mg/m$^2$ (si era tolerada) cada 3 semanas. Luego de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m$^2$), epirrubicina (90 mg/m$^2$) y ciclofosfamida (600 mg/m$^2$) (FEC) por vía intravenosa cada 3 semanas y Herceptin® por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Las pacientes en el grupo Perjeta más Herceptin® y docetaxel fueron tratadas con docetaxel cada 3 semanas por 4 ciclos antes de recibir FEC previo a la cirugía, de modo que a todas las pacientes se les administraron dosis acumuladas equivalentes de agentes quimioterapéuticos y Herceptin®. Las pacientes que sólo recibieron Perjeta más trastuzumab antes de la cirugía, posteriormente, después de ésta, recibieron tanto FEC como docetaxel.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
COORDINADORA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289506-APN-DNPM#MSAL

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 tumores 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 las pacientes tratadas con Perjeta más Herceptin® y docetaxel en comparación con aquéllas 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. Se considera probable que la diferencia en la tasa de RpC se traduzca en un valor clínicamente significativo en los resultados a largo plazo y está apoyado por la tendencia positiva en SLP (HR 0,69, IC del 95% 0,34, 1,40) y SLE (HR 0,60, IC del 95% 0,28, 1,27).

Las tasas de respuesta patológica completa, así como la magnitud de la mejoría con Perjeta (Perjeta más Herceptin® y docetaxel comparado con pacientes que recibían Herceptin® y docetaxel), fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (diferencia del 6% en respuesta patológica completa en mama) que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (diferencia del 26,4% en respuesta patológica completa en mama Las tasas de respuesta patológica completa fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes, pero la tasa de respuesta patológica completa fue mayor en aquellas que recibieron Perjeta más Herceptin® y docetaxel.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.325.789
APODERADO

ANDREA NATALIA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289306-APN-DNPM#ANMAT

**Tabla 3. Resumen de eficacia (Población ITT) en el estudio WO20697 (NEOSPHERE)**

| Parámetros | WO20697 (NEOSPHERE) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Herceptin® + docetaxel n = 107** | **Perjeta + Herceptin® + docetaxel n = 107** | **Perjeta + Herceptin® n = 107** | **Perjeta + docetaxel 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 *Simes* para la prueba de *CMH*)[4] | | 0.0141 (vs. H+D) | 0,0198 (vs. H+D) | 0,0030 (vs. P+H+D) |
| Tasa de RpC en mama y ganglios linfáticos 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).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

**BO22280 (TRYPHAENA):** es un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, llevado a cabo en 225 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d; tumor primario 2 cm de diámetro) que anteriormente no hubieran recibido Herceptin®, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (*véase Precauciones y advertencias*) o FEVI < 55% no fueron incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron distribuidas 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 administrados simultáneamente, 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 y Herceptin® fueron administrados por infusión intravenosa como se detalla en *Posología y formas de administración.* Se administró por vía intravenosa 5-Fluorouracilo (500 mg/m$^2$), epirrubicina (100 mg/m$^2$) y ciclofosfamida (600 mg/m$^2$) cada 3 semanas por 3 ciclos. Docetaxel fue administrado por infusión intravenosa en una dosis de 75 mg/m$^2$ cada 3 semanas, con la posibilidad de aumentarla a 100 mg/m$^2$ 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/m$^2$ (sin incrementos de dosis permitidos) y carboplatino (ABC 6) fue administrado por infusión intravenosa cada 3 semanas. Luego de la cirugía, todas las 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 entre los grupos (la edad promedio fue de 49-50 años; la mayoría de las pacientes fueron caucásicas [77%]) y en su totalidad de sexo femenino. En general, el 6% de las pacientes 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.

En comparación con datos publicados de regímenes similares sin pertuzumab, 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 respuesta patológica completa. Las tasas de respuesta patológica completa fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (rango 46,2% a 50,0%) que en las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (rango 65,0% a 83,8%).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.7[illegible]
APODERADO

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

Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes.

**Tabla 4. Resumen de eficacia (Población ITT) en el estudio BO22280 (TRYPHAENA)**

| Parámetros | BO22280 (TRYPHAENA) | | |
|---|---|---|---|
| | **Perjeta +Herceptin® +FEC/ Perjeta +Herceptin® + docetaxel n = 73** | **FEC/ Perjeta + Herceptin® +docetaxel n = 75** | **Perjeta + DCH n = 77** |
| ypT0/is n (%) [IC 95%][1] | 45 (61,6%) [49,5; 72,8] | 43 (57,3%) [45,4; 68,7] | 51 (66,2%) [54,6; 76,6] |
| Diferencia en tasas de RpC[2] [IC 95%][3] | NA | NA | NA |
| Valor de p (con corrección de *Simes* para la prueba de *CMH*)[4] | NA | NA | NA |
| Tasa de RpC en la mama y ganglios linfáticos ypT0/is N0 n (%) [IC 95%] | 41 (56,2%) [44,1; 67,8] | 41 (54,7%) [42,7; 66,2] | 49 (63,6%) [51,9; 74,3] |
| ypT0 N0 n (%) [IC 95%] | 37 (50,7%) [38,7; 62,6] | 34 (45,3%) [33,8; 57,3] | 40 (51,9%) [40,3; 63,5] |
| Respuesta clínica[5] | 67 (91,8%) | 71 (94,7%) | 69 (89,6%) |

FEC: 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida; DCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab.
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).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

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

**WO29217 (BERENICE):** es un ensayo de fase II, no aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz HER2 positivo (con tumores primarios > 2 cm de diámetro o con afectación ganglionar).

El estudio WO29217 (BERENICE) incluyó dos grupos paralelos de pacientes. Los pacientes considerados adecuados para el tratamiento neoadyuvante con Herceptin® más quimioterapia basada en antraciclina/taxano fueron asignados para recibir una de las dos siguientes pautas de tratamiento antes de la cirugía:

- Cohorte A: 4 ciclos de dosis densa de doxorrubicina y ciclofosfamida, cada 2 semanas seguidos de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin® y paclitaxel.
- Cohorte B: 4 ciclos de FEC seguidos de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel.

Perjeta y Herceptin® fueron administrados por infusión intravenosa según se detalla en *Posología y formas de administración*. Se administraron por infusión intravenosa 60 mg/m$^2$ de doxorrubicina y 600 mg/m$^2$ de ciclofosfamida cada 2 semanas por 4 ciclos (ciclos 1-4) con soporte de factor estimulante de colonias de granulocitos según el criterio del Investigador, seguido de 80 mg/m$^2$ de paclitaxel por infusión intravenosa por 12 semanas (ciclos 5-8), con Perjeta y Herceptin® cada 3 semanas durante los ciclos 5-8 (desde el comienzo de paclitaxel; 4 ciclos de Perjeta y Herceptin® en total durante el período neoadyuvante). Se administró por vía intravenosa 5-Fluorouracilo (500 mg/m$^2$), epirrubicina (100 mg/m$^2$) y ciclofosfamida (600 mg/m$^2$) cada 3 semanas por 4 ciclos. Docetaxel fue administrado por infusión intravenosa en una dosis inicial de 75 mg/m$^2$ cada 3 semanas, con la posibilidad de aumentarla a 100 mg/m$^2$ según el criterio del Investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Luego de la cirugía, todos los pacientes recibieron Perjeta y 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 *(véase Reacciones adversas)*. El criterio de valoración primario de seguridad cardíaca, es decir, la incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo Clases II/IV de la *NYHA* y descensos de la FEVI fueron consistentes con los datos previos obtenidos en neoadyuvancia *(véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas)*. Los criterios de valoración secundarios al momento del análisis primario fueron la seguridad neoadyuvante y las tasas de respuesta patológica completa en la mama y ganglios (ypTO/is ypNO). También se evaluarán los resultados clínicos y de seguridad a largo plazo (sobrevida libre de enfermedad invasiva, sobrevida libre de evento y sobrevida global, aún no disponibles).

Las características demográficas de los pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos. La edad promedio fue de 49 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos (83%) y todos menos uno de los pacientes eran mujeres. Aproximadamente dos tercios de los pacientes (64,3% [n=128] en la cohorte A y 61,7% [n=124] en la cohorte B) tenían enfermedad positiva para receptores hormonales.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92289206-APN-DERM#ANMAT

Se observaron altas tasas de respuesta patológica completa en ambos grupos de tratamiento, con tasas de respuesta patológica completa (ypTO/is ypNO) de 61,8% en la cohorte A y 60,7% en la cohorte B. Se observó un patrón consistente de resultados independientemente de la definición de la respuesta patológica completa. Las tasas de respuesta patológica completa fueron más bajas en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos que en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos en ambas cohortes (51,6% a 81,5% y 57,3% a 68,0%, respectivamente).

*Tratamiento adyuvante*
En adyuvancia, de acuerdo con los resultados del estudio BO25126 (APHINITY), los pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 con alto riesgo de recurrencia se definen como aquellos con afectación ganglionar o sin expresión de los receptores hormonales.

**BO25126 (APHINITY):** es un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, de fase III, realizado en 4.804 pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 a quienes se les extirpó su tumor primario antes de la asignación al azar. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Perjeta o placebo, en combinación con Herceptin® y quimioterapia adyuvante. Los investigadores seleccionaron uno de los siguientes regímenes de quimioterapia basados en antraciclina o no basados en antraciclina para pacientes individuales:

- 3 o 4 ciclos de FEC o 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos semanales de paclitaxel.
- 4 ciclos de AC o epirrubicina y ciclofosfamida (EC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos semanales de paclitaxel.
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino.

Perjeta y Herceptin® se administraron por vía intravenosa *(véase Posología y formas de administración)* cada 3 semanas desde el primer día del primer ciclo que contenía taxanos, durante un total de 52 semanas (máximo 18 ciclos) o hasta la recurrencia, el retiro del consentimiento o la toxicidad inmanejable. Se administraron dosis estándar de 5-fluorouracilo, epirrubicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino. Después de la finalización de la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal según el estándar clínico local.

El criterio de valoración primario de este ensayo fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la asignación al azar hasta la primera aparición de recurrencia ipsilateral local o regional del cáncer de mama invasivo, recidiva a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la SLEI, incluido el segundo cáncer primario no mamario, la sobrevida global (SG), la sobrevida libre de enfermedad (SLE), el intervalo sin recurrencia (ISR) y el intervalo distante sin recurrencia (IDSR).

Las características demográficas estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad fue de 51 años y más del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían enfermedad con ganglios positivos (63%) y/o receptores hormonales (64%) y eran caucásicos (71%).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIT
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Después de una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio BO25126 (APHINITY) demostró una reducción del 19% (hazard ratio [HR] = 0,81; IC del 95% 0,66; 1,00 valor de p 0,0446) en el riesgo de recurrencia o muerte en pacientes asignados al azar para recibir Perjeta en comparación con pacientes aleatorizados para recibir placebo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO25126 (APHINITY) se resumen en la Tabla 5 y en la Figura 4.

**Tabla 5. Resumen de eficacia global (Población ITT) en el estudio BO25126 (APHINITY)**

| Parámetros | Perjeta + Herceptin® + quimioterapia n = 2.400 | Placebo + Herceptin® + quimioterapia n = 2.404 |
|---|---|---|
| **Criterio de valoración primario:** | | |
| **Sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI)**<br>Cantidad de pacientes con un evento<br>HR (IC del 95%)<br>Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[1])<br>Tasa de 3 años sin eventos[3] [IC del 95%] | 171 (7,1%)<br>94,1 [93,1; 95,0] | 210 (8,7%)<br>0,81 [0,66; 1,00]<br>0,0446<br>93,2 [92,2; 94,3] |
| **Criterio de valoración secundario[1]:** | | |
| **SLEI incluyendo un segundo cáncer primario que no sea de mama**<br>Cantidad de pacientes con un evento<br>HR (IC del 95%)<br>Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[1])<br>Tasa de 3 años sin eventos[2] [IC del 95%] | 189 (7,9%)<br>93,5 [92,5; 94,5] | 230 (9,6%)<br>0,82 [0,68; 0,99]<br>0,0430<br>92,5 [91,4; 93,6] |
| **Sobrevida libre de enfermedad (SLE)**<br>Cantidad de pacientes con un evento<br>HR (IC del 95%)<br>Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[1])<br>Tasa de 3 años sin eventos[2] [IC del 95%] | 192 (8,0%)<br>93,4 [92,4; 94,4] | 236 (9,8%)<br>0,81 [0,67; 0,98]<br>0,0327<br>92,3 [91,2; 93,4] |
| **Sobrevida global (SG)[3]**<br>Cantidad de pacientes con un evento<br>HR (IC del 95%)<br>Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[1])<br>Tasa de 3 años sin eventos[2] [IC del 95%] | 80 (3,3%)<br>97,7 [97,0; 98,3] | 89 (3,7%)<br>0,89 [0,66; 1,21]<br>0,4673<br>97,7 [97,1; 98,3] |
| **Intervalo sin recurrencia (ISR)**<br>Cantidad de pacientes con un evento<br>HR (IC del 95%)<br>Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[2])<br>Tasa de 3 años sin eventos[3] [IC del 95%] | 138 (5,8%)<br>95,2 [94,3; 96,1] | 173 (7,2%)<br>0,79 [0,63; 0,99]<br>0,0430<br>94,3 [93,3; 95,2] |



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-42289886-APN-DNPM#ANMAT

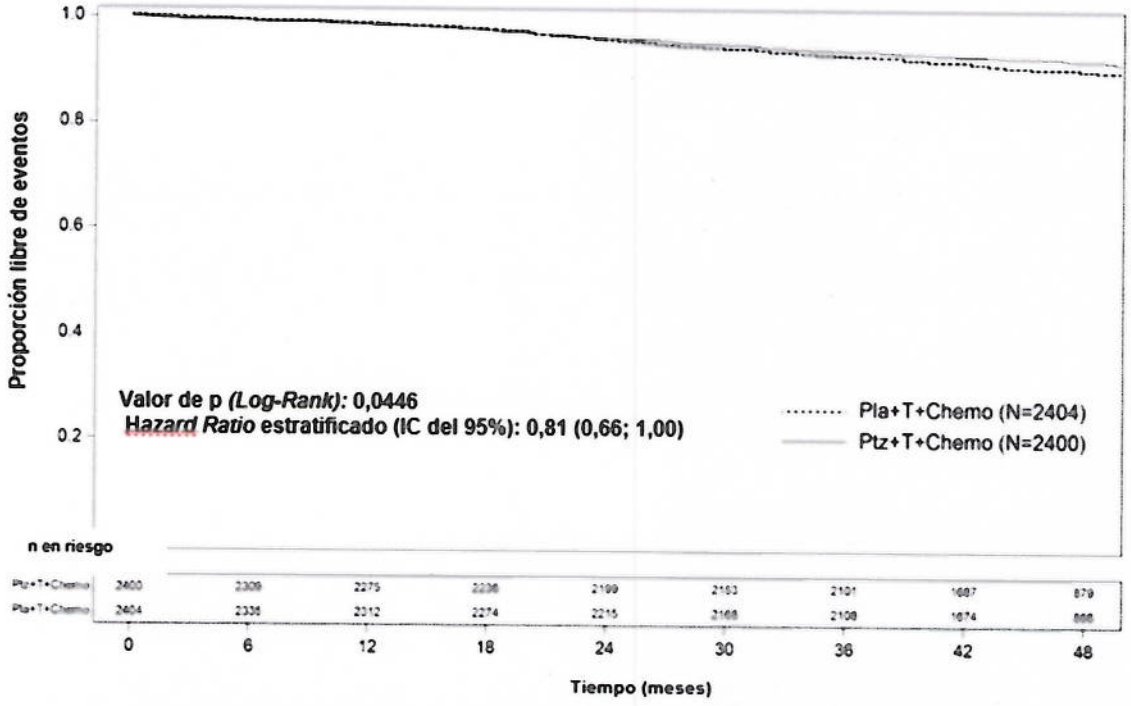
**Tabla 5. Resumen de eficacia global (Población ITT) en el estudio BO25126 (APHINITY) (continuación)**

| Parámetros | Perjeta + Herceptin® + quimioterapia n = 2.400 | Placebo + Herceptin® + quimioterapia n = 2.404 |
|---|---|---|
| **Intervalo distante sin recurrencia (IDSR)** | | |
| Cantidad de pacientes con un evento | 119 (5,0%) | 145 (6,0%) |
| HR (IC del 95%) | 0,82 [0,64; 1,04] | |
| Valor de p (*Log-Rank test,* estratificado[2]) | 0,1007 | |
| Tasa de 3 años sin eventos[3] [IC del 95%] | 95,7 [94,9; 96,5] | 95,1 [94,3; 96,0] |

HR: *Hazard Ratio;* IC: Intervalo de confianza.

1. Todos los análisis fueron estratificados por el estado de los ganglios, la versión del protocolo, el estado de los receptores hormonales centrales y un régimen de quimioterapia adyuvante.
2. Tasa de 3 años sin eventos derivada de las estimaciones de las curvas de *Kaplan-Meier.*
3. Datos del primer análisis intermedio.

**Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de enfermedad invasiva**




IC = Intervalo de confianza; Pla = Placebo; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin®); Chemo = Quimioterapia



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

IF-2019-42989886-APN-DERM#MSAL

CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

La estimación de la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI) a los 4 años fue del 92,3% en el grupo tratado con Perjeta en comparación con el 90,6% en el grupo tratado con placebo. En el momento de la estimación, la mediana de tiempo de seguimiento fue de 45,4 meses.

*Resultados del análisis de subgrupos*

Se observaron resultados consistentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes pre-especificados. En el momento del análisis primario, los beneficios de Perjeta fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recurrencia: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo *(véase Tabla 6)*.

**Tabla 6. Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal[1]**

| Población | Número de eventos SLEI /Total n (%) | | HR no estratificado (IC del 95%) |
|---|---|---|---|
| | Perjeta + Herceptin® + quimioterapia | Placebo + Herceptin® + quimioterapia | |
| **Estado de los ganglios** | | | |
| Positivo | 139/1.503 (9,2%) | 181/1.502 (12,1%) | 0,77 (0,62; 0,96) |
| Negativo | 32/897 (3,6%) | 29/902 (3,2%) | 1,13 (0,68; 1,86) |
| **Estado del receptor hormonal** | | | |
| Negativo | 71/864 (8,2%) | 91/858 (10,6%) | 0,76 (0,56; 1,04) |
| Positivo | 100/1.536 (6,5%) | 119/1.546 (7,7%) | 0,86 (0,66; 1,13) |

[1] Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos
Sobrevida libre de enfermedad invasiva = SLEI.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.135.789
APODERADO

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

IF-2019-92289886-APN-DNPM#ANMAT

Las tasas estimadas de SLEI en el subgrupo con ganglios linfáticos positivos fueron del 92,0% versus el 90,2% a los 3 años y del 89,9% versus el 86,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta comparado con los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios linfáticos negativos, las tasas estimadas de SLEI fueron del 97,5% versus el 98,4% a los 3 años y del 96,2% versus el 96,7% a los 4 años en pacientes tratados con Perjeta en comparación con los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, la estimación de las tasas de SLEI fueron del 92,8% versus el 91,2% a los 3 años y del 91,0% versus el 88,7% a los 4 años en pacientes tratados con Perjeta comparado con los pacientes tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo, la estimación de las tasas de SLEI fueron del 94,8% versus el 94,4% a los 3 años y del 93,0% versus el 91,6% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los pacientes tratados con placebo, respectivamente.

*Resultados informados por los pacientes (RIP)*

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación del estado de salud global evaluado por los pacientes, de la función física y de tareas y los síntomas del tratamiento utilizando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23. En los análisis de los resultados informados por los pacientes, se consideró una diferencia de 10 puntos como clínicamente significativa.

Los puntajes de función física de los pacientes, el estado de salud global y de diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La disminución media desde el nivel basal en ese tiempo para la función física fue de -10,7 (IC 95% -11,4; -10,0) en el grupo de Perjeta y -10,6 (95% -11,4; -9,9) en el grupo de placebo; el estado de salud global fue -11,2 (IC 95% -12,2; -10,2) en el grupo con Perjeta y de -10,2 (IC 95% -11,1; -9,2) en el grupo de placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC 95% 21,0; 23,6) en el grupo con Perjeta versus el +9,2 (IC 95% 8,2; 10,2) en el grupo con placebo.

A partir de ese momento, en ambos grupos, la función física y los puntajes del estado de salud global volvieron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea volvieron a los niveles basales después del tratamiento con HER2 en el grupo con Perjeta. La adición de Perjeta a Herceptin® más quimioterapia no afectó la función global de las tareas de los pacientes en el transcurso del estudio.

*Inmunogenicidad*

Los pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos antifármaco (ADA) frente a Perjeta en múltiples intervalos de tiempo. El 3,3% (13/389) de los pacientes tratados con Perjeta y el 6,7% (25/372) de los pacientes tratados con placebo dieron positivo para ADA. En la parte neoadyuvante del ensayo WO29217 (BERENICE), el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta dieron positivo para ADA. Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones anafilácticas/ hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ADA.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.236.789
APODERADO

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

IF-2019-42289206-APN-DNPM#ANMAT

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de diversos factores que incluyen estudios 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 los diferentes grupos de la población pediátrica en cáncer de mama *(véase Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en población pediátrica)*.

***Propiedades farmacocinéticas***

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó con datos de 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.

*Distribución*

Entre 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 pertuzumab no ha sido estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

*Eliminación*

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

*Linealidad/No linealidad*

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



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-42289306-APN-DERM#MSAL

***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*

En base al análisis de farmacocinética poblacional, no se observó una diferencia significativa de la farmacocinética de Perjeta entre los pacientes < 65 años (n = 306) y los pacientes ≥ 65 años (n = 175).

*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 pertuzumab 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 los pacientes con función renal normal (CLcr mayor de 90 ml/min, n = 200). No se observó relación entre el Clcr y la exposición de pertuzumab en el rango de CLcr (27 a 244 ml/min).

*Otras poblaciones especiales*

El análisis de farmacocinética poblacional no indicó diferencias farmacocinéticas basadas en la edad, el sexo y la etnia (japoneses comparados con no japoneses). La albúmina basal y el peso corporal magro fueron las covariables más importantes que influyeron sobre el clearance. Este se redujo en los pacientes con concentraciones de albúmina basales superiores y se incrementó en pacientes con mayor peso corporal magro. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis y el esquema recomendados de Perjeta demostraron que en los valores extremos de estas dos covariables no se produjo un impacto significativo sobre la capacidad de alcanzar las concentraciones diana 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 los estudios WO20697 (NEOSPHERE) y BO25126 (APHINITY) concordaron con los pronósticos previos del modelo de farmacocinética poblacional. No se observaron diferencias en la farmacocinética de pertuzumab entre pacientes con cáncer de mama temprano y pacientes con cáncer de mama metastásico.

***Datos preclínicos sobre seguridad***

No se han realizado ensayos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración realizados en monos cynomolgus, no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

LAURA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289886-APN-DERM#MSAL

Se han llevado a cabo estudios de toxicología para la reproducción en monas 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 pertuzumab 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 monas cynomolgus embarazadas, tratadas dos veces por semana con dosis de pertuzumab 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 pertuzumab 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, como consecuencia de las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron asociado con oligohidramnios, 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 monos cynomolgus, la administración intravenosa semanal de pertuzumab 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 monos, 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 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.

***Posología***

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



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.335.789
APODERADO

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

IF-2019-42289286-APN-DNPM#ANMAT

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.

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. Se recomienda un período de observación de 30 - 60 minutos después de completar cada infusión de Perjeta. El período de observación debe completarse antes de cualquier infusión posterior de Herceptin® o quimioterapia *(véase Precauciones y advertencias).*

Perjeta y Herceptin® deben administrarse secuencialmente y no mezclarse en la misma bolsa de infusión. Perjeta y Herceptin® pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para Herceptin® administrado como:

- una infusión intravenosa con una dosis de carga inicial de Herceptin® de 8 mg/kg de peso corporal, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal

o

- una dosis fija subcutánea de Herceptin® en inyección (600 mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal del paciente.

En pacientes que reciben un taxano, Perjeta y Herceptin® deben administrarse antes del taxano.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m$^2$ y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m$^2$ dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. En forma alternativa, docetaxel se puede administrar con una dosis de 100 mg/m$^2$ en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, nuevamente dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es de 75 mg/m$^2$ (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m$^2$ una vez por semana durante 12 ciclos semanales.

En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y Herceptin® deben ser administrados luego de completarse todo el régimen basado en antraciclinas *(véase Precauciones y advertencias).*

*Cáncer de mama metastásico (CMM)*

Perjeta se debe administrar en combinación con Herceptin® y docetaxel. El tratamiento con Perjeta y Herceptin® se puede continuar hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable incluso si se interrumpe el tratamiento con docetaxel.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.33[illegible]789
APODERADO

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

IF-2019-[illegible]-APN-DNPM#MSAL

*Cáncer de mama temprano (CMT)*

En el entorno neoadyuvante (antes de la cirugía), se recomienda que los pacientes sean tratados con Perjeta durante tres a seis ciclos según el régimen elegido en combinación con Herceptin® y quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

En el entorno adyuvante (después de la cirugía), Perjeta debe administrarse en combinación con Herceptin® hasta un total de un año (máximo 18 ciclos o hasta la recurrencia de la enfermedad o la toxicidad inmanejable, lo que ocurra primero), como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano e independientemente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia estándar basada en antraciclinas y/o taxanos. Se debe iniciar el tratamiento con Perjeta y Herceptin® el día 1 del primer ciclo que contenga taxanos y continuarse incluso en caso de que se interrumpe la quimioterapia *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas).*

***Retraso u omisión de dosis***

Para recomendaciones sobre retraso u omisión de dosis, consulte la Tabla 7.

**Tabla 7. Recomendaciones en caso de retrasos u omisiones de dosis**

| Intervalo entre dos infusiones secuenciales | Perjeta | Herceptin® | |
|---|---|---|---|
| | | IV | SC |
| < 6 semanas | La dosis de 420 mg de Perjeta intravenoso debe administrarse tan pronto como sea posible. No esperar hasta la próxima dosis planificada. A partir de entonces, vuelva al calendario previsto originalmente. | La dosis de 6 mg/kg de Herceptin® intravenoso debe administrarse lo antes posible. No esperar hasta la próxima dosis planificada. A partir de entonces, vuelva al calendario previsto originalmente. | La dosis fija de 600 mg de Herceptin® subcutáneo debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. |
| ≥ 6 semanas | La dosis de carga de 840 mg de Perjeta intravenoso debe volver a administrarse como una infusión de 60 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento intravenosa de 420 mg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas. | La dosis de carga de 8 mg/kg de Herceptin® intravenoso debe administrarse nuevamente durante aproximadamente 90 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento intravenosa de 6 mg/kg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas. | |



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-42289806-APN-DNPM#MSAL

***Modificación de la dosis***

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de Herceptin®. Para obtener información más detallada sobre Herceptin®, *véase la Información para el profesional del producto.*

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 los quimioterápicos, *véase la Información para el profesional de estos fármacos.*

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

***Insuficiencia ventricular izquierda***

La administración de Perjeta y Herceptin® debe retrasarse durante por lo menos 3 semanas en caso de:

- signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva. Perjeta se debe interrumpir si se confirma falla cardíaca sintomática (para más detalles *véase Precauciones y advertencias*).

*Cáncer de mama metastásico*

Los pacientes deben tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥ 50% antes del tratamiento. Perjeta y Herceptin® deben suspenderse durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de FEVI a menos del 40%

- un valor de la FEVI del 40% - 45% asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previsto al inicio del tratamiento.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a > 45% o a un valor de 40% - 45% asociado con una diferencia de < 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

*Cáncer de mama temprano*

Los pacientes deben tener una FEVI de ≥ 55% previa al tratamiento (≥ 50% después dehaber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado). Perjeta y Herceptin® deben suspenderse durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de la FEVI a menos del 50% asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92289806-APN-DERM#ANMAT

Perjeta y Herceptin® pueden reanudarse si la FEVI se ha recuperado a ≥ 50% o a una diferencia de < 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

***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.

*Pacientes de edad avanzada*

No se observaron diferencias significativas en la eficacia y seguridad de Perjeta en pacientes ≥ 65 y < 65 años de edad, con la excepción de la diarrea, que tuvo una mayor incidencia en pacientes ≥ 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes > 75 años de edad.

*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).*



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANA MARIA PRIETO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92283886-APN-DNPM#MSAL

*Reacciones relacionadas con la infusión*

La velocidad de la infusión de Perjeta podrá reducirse o interrumpirse la administración si el paciente experimenta una reacción relacionada con la infusión *(véase Reacciones adversas)*. La infusión 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*

La infusión deberá interrumpirse de inmediato y permanentemente si el paciente desarrolla una reacción grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncoespasmo o síndrome de distress respiratorio agudo *(véase Precauciones y advertencias).*

**Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones y advertencias**

***Trazabilidad***

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote 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 Información para el profesional* corresponde únicamente a Perjeta.

***Insuficiencia del ventrículo izquierdo (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)***

Se han notificado descensos de la FEVI con medicamentos que antagonizan la actividad HER2, entre ellos, Perjeta. La incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin® y quimioterapia en comparación con los tratados con Herceptin® y quimioterapia. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la región torácica pueden tener mayor riesgo de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática informados en el contexto del período adyuvante fueron en pacientes que recibieron quimioterapia basada en antraciclinas *(véase Reacciones adversas).*



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.330.789
APODERADO

ANDREA R. MARQUARDT
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289806-APN-DECBRNM#MSAT

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI pretratamiento ≤ 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 mg/m$^2$ de doxorrubicina o su equivalente.

Debe evaluarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y en intervalos regulares durante el tratamiento con Perjeta (por ejemplo, una vez durante el tratamiento en neoadyuvancia y cada 12 semanas en la terapia en adyuvancia o en el contexto de enfermedad metastásica) para garantizar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales. Si la FEVI declina según lo indicado en *"Posología y formas de administración"* y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la evaluación posterior, 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.

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardíaco y balancear frente a la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Perjeta con una antraciclina. De acuerdo con la acción farmacológica de los agentes dirigidos a HER2 y las antraciclinas, se puede esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Perjeta y antraciclinas que con el uso secuencial.

El uso secuencial de Perjeta (en combinación con Herceptin® y un taxano) se ha evaluado siguiendo el componente de epirrubicina o doxorrubicina de muchos regímenes basados en antraciclina en los estudios BO25126 (APHINITY) y WO29217 (BERENICE). Sin embargo, solo se dispone de datos de seguridad limitados sobre el uso concurrente de Perjeta y una antraciclina. En el estudio BO22280 (TRYPHAENA), Perjeta se administró simultáneamente con epirrubicina, como parte del régimen de FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) *(véanse Reacciones adversas y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas)*. Solo los pacientes que no habían recibido previamente quimioterapia fueron tratados y recibieron dosis acumuladas bajas de epirrubicina (hasta 300 mg/m$^2$). En este estudio, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes que recibieron el mismo régimenpero con Perjeta administrado secuencialmente (después de la quimioterapia con FEC).

***Reacciones relacionadas con la infusión***

Perjeta se ha asociado con reacciones relacionadas con la infusión, incluyendo acontecimientos con desenlace mortal (*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 graves 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*).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92289806-APN-DNPM#MSAL

***Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia***

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por reacciones de hipersensibilidad. Con Perjeta se ha observado hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxia y acontecimientos con desenlace mortal (*véase Reacciones adversas*). Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en pacientes que hubieren desarrollado reacciones de hipersensibilidad grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncoespasmo 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)*. En el ensayo WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, 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. No se informaron eventos de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

***Diarrea***

Pertuzumab puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada (> 65 años) pueden tener mayor riesgo de diarrea comparado con pacientes más jóvenes (< 65 años). Tratar la diarrea de acuerdo con las guías y prácticas habituales. Se debe considerar una pronta intervención con loperamida y reemplazo de fluidos y electrolitos, sobretodo en pacientes de edad avanzada y en casos de diarrea prolongada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría en la condición del paciente. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

***Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas***

En base de las reacciones adversas notificadas, la influencia de Perjeta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MANGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289806-APN-DNPM#ANMAT

***Fertilidad, embarazo y lactancia***

*Anticoncepción*

Las mujeres en edad fértil, incluidas las parejas de los pacientes hombres, deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos mientras reciben Perjeta y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta.

*Fertilidad*

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, no se pudieron extraer conclusiones definitivas sobre reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. No se observaron reacciones adversas en hembras de monos cynomolgus sexualmente maduras que habían sido expuestas a Perjeta *(véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad).*

*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.

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).* Por lo tanto, de acuerdo con estos estudios en animales y al mecanismo de acción, se considera que Perjeta tiene el potencial de causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada.

*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 el beneficio de la lactancia para el niño y la importancia del tratamiento con Perjeta para la madre (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

**Interacciones**

Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal aleatorizado WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, demostró la ausencia de interacciones farmacocinéticas entre pertuzumab y trastuzumab y entre pertuzumab y docetaxel. Además, no se ha evidenciado interacción fármaco-fármaco entre pertuzumab y trastuzumab o entre pertuzumab y docetaxel de acuerdo con el análisis farmacocinético de la población. Esta falta de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos farmacocinéticos provenientes de los estudios WO20697 (NEOSPHERE) y BO25126 (APHINITY).



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92989206-APN-DNPM#MSAL

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

**Reacciones adversas**

***Resumen del perfil de seguridad***

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 6.000 pacientes en los estudios clínicos de fase I, II y III en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros agentes antineoplásicos. Estos estudios incluyeron los ensayos pivotales WO20698 (CLEOPATRA) (n = 808), WO20697 (NEOSPHERE) (n = 417) y BO22280 (TRYPHAENA) (n = 225) y BO25126 (APHINITY) (n = 4.804) [agrupados en la Tabla 8]. En general, la seguridad de Perjeta fue consistente en todos los estudios, aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) más frecuentes variaron en función de la forma de administración de Perjeta, ya sea en monoterapia o en combinación con otros agentes antineoplásicos.

*Tabla de reacciones adversas*

La Tabla 8 resume las RAMs de los grupos tratados con Perjeta de los siguientes ensayos clínicos pivotales:

- WO20698 (CLEOPATRA), en el que Perjeta se administró en combinación con docetaxel y Herceptin® a pacientes con cáncer de mama metastásico (n = 453).
- WO20697 (NEOSPHERE) (n = 309) y BO22280 (TRYPHAENA) (n = 218), en los que se administró Perjeta como tratamiento neoadyuvante en combinación con Herceptin® y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano.
- BO25126 (APHINITY), en el que Perjeta como tratamiento adyuvante se administró en combinación con Herceptin® y quimioterapia basada en antraciclina o que no contiene antraciclina, que contiene taxanos, a pacientes con cáncer de mama temprano (n = 2.364).

Además, las RAMs notificadas durante la comercialización están incluidas en la Tabla 8. Como Perjeta fue usado con Herceptin® y quimioterapia en estos ensayos clínicos, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un medicamento específico.

A continuación, se enumeran las RAMs relacionadas con el tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías correspondientes a la frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 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.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

Las RAMs más comunes (≥ 30%) de estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las RAMs más comunes NCI-CTCAE grados 3 - 4 (≥ 10%) fueron neutropenia y neutropenia febril.

**Tabla 8. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos[a] y durante la comercialización[f]**

| Clasificación por órganos y sistemas | Categorías de frecuencias | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Muy frecuentes* | *Frecuentes* | *Poco frecuentes* | *Raras* |
| **Infecciones e infestaciones** | Nasofaringitis | Paroniquia, infección de las vías respiratorias superiores | | |
| **Trastornos de la sangre y del sistema linfático** | Neutropenia febril[b], neutropenia, leucopenia, anemia | | | |
| **Trastornos del sistema inmunológico** | Reacción a la infusión[c, b] | Hipersensibilidad[d, b], hipersensibilidad al medicamento[d, b] | Reacción anafiláctica[d, b] | Síndrome de liberación de citoquinas[e] |
| **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** | Disminución del apetito | | | Síndrome de lisis tumoral[f] |
| **Trastornos psiquiátricos** | Insomnio | | | |
| **Trastornos del sistema nervioso** | Neuropatía periférica, cefalea, disgeusia, neuropatía periférica sensitiva, mareos, parestesia | | | |
| **Trastornos oculares** | Aumento del lagrimeo | | | |
| **Trastornos cardíacos** | | Disfunción ventricular izquierda[c] | Insuficiencia cardíaca congestiva[c] | |
| **Trastornos vasculares** | Sofocos | | | |



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

**Tabla 8. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos[a] y durante la comercialización[f] (continuación)**

| Clasificación por órganos y sistemas | Categorías de frecuencias | | | |
|---|---|---|---|---|
| | *Muy frecuentes* | *Frecuentes* | *Poco frecuentes* | *Raras* |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** | Tos,<br>epistaxis,<br>disnea | | Enfermedad pulmonar intersticial,<br>derrame pleural | |
| **Trastornos gastrointestinales** | Diarrea,<br>vómitos,<br>estomatitis,<br>náuseas,<br>estreñimiento,<br>dispepsia,<br>dolor abdominal | | | |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | Alopecia,<br>exantema,<br>alteraciones de las uñas,<br>prurito,<br>piel seca | | | |
| **Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo** | Mialgia,<br>artralgia,<br>dolor en las extremidades | | | |
| **Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración** | Inflamación de las mucosas,<br>edema periférico,<br>fiebre,<br>fatiga,<br>astenia | Escalofríos,<br>dolor,<br>edema | | |

[a] La Tabla 8 muestra el conjunto de datos de todo el período de tratamiento en el estudio WO20698 (CLEOPATRA) (fecha de corte de datos: 11 de febrero de 2014; la cantidad promedio de ciclos de Perjeta fue de 24); del período de tratamiento neoadyuvante en los estudios WO20697 (NEOSPHERE) (la cantidad promedio de ciclos de Perjeta fue de 4, en todos los grupos de tratamiento) y BO22280 (TRYPHAENA) (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento) y del período de tratamiento de BO25126 (APHINITY) (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue de 18).

[b] Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal.

[c] Para el período de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos de MedDRA informados en los estudios individuales.

[d] Hipersensibilidad/reacción anafiláctica se basa en un grupo de términos.

[e] Reacción a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas incluye un rango de diferentes términos dentro del mismo intervalo de tiempo, *véase a continuación "Descripción de reacciones adversas seleccionadas"*.

[f] RAMs notificadas durante la comercialización.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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 WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, 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 ensayo en neoadyuvancia WO20697 (NEOSPHERE), en el que los pacientes recibieron cuatro ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, 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 ensayo en neoadyuvancia BO22280 (TRYPHAENA), la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo (durante todo el período de tratamiento) fue del 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin® y 5-fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida (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 docetaxel, carboplatino y Herceptin® (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 con 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.

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo WO29217 (BERENICE), la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática de clase III/IV de la *NYHA* (insuficiencia cardíaca congestiva según el NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 1,5% en el grupo tratado con dosis densas de doxorrubicina y ciclofosfamida (DC) seguido de Perjeta más Herceptin® y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0%) experimentó incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo sintomática en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel. La incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo asintomática (disminución de la fracción de eyección de acuerdo con NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densas de DC seguido de Perjeta más Herceptin® y paclitaxel, y del 3,5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más Herceptin® y docetaxel.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA TERESA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

En el ensayo BO25126 (APHINITY), la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la *NYHA*) con una disminución de la FEVI de al menos 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% fue < 1% (0,6% en los pacientes tratados con Perjeta versus 0,3% en los tratados con placebo). De los pacientes que experimentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7% de los tratados con Perjeta y el 57,1% de los que recibieron placebo se habían recuperado (definidos como 2 mediciones consecutivas de FEVI por encima del 50%) en el punto de corte para la evaluación de los datos. La mayoría de las reacciones se notificaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones de la FEVI asintomáticas o moderadamente sintomáticas (clase II de la *NYHA*) de por al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% se notificaron en el 2,7% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 2,8% de los que recibieron placebo, de los cuales el 79,7% de los tratados con Perjeta y el 80,6% de los que recibieron placebo se recuperaron en el punto de corte de evaluación de los datos.

*Reacciones relacionadas con la infusión*

En los ensayos pivotales 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 WO20698 (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 solo 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 de las reacciones a la infusión fueron leves o moderadas. Los eventos más frecuentes relacionados con la infusión (≥ 1,0%) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, 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 (≥ 1,0%) en el grupo tratado con Perjeta fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad al medicamento, mialgia y vómitos *(véase Precauciones y advertencias)*.

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, Perjeta se administró el mismo día que los otros medicamentos del ensayo en todos los ciclos. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 18,6% al 25,0% de los pacientes en el primer día de administración de Perjeta (en combinación con Herceptin® y quimioterapia). El tipo y la gravedad de las reacciones fueron compatibles con las observadas en el ensayo WO20698 (CLEOPATRA) en los ciclos en los que Perjeta se administró el mismo día que Herceptin® y docetaxel, en donde la mayoría de las reacciones fueron de gravedad leve o moderada.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. TAMARIT
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289806-APN-DNPM#MSAL

*Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia comunicados por el investigador durante el período entero de tratamiento fue del 9,3% en el grupo de pacientes tratados con placebo y del 11,3% en el grupo de tratados 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 eventos descritos como anafilaxia por el investigador *(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 ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, los eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fueron compatibles con los observados en el ensayo WO20698 (CLEOPATRA). En el WO20697 (NEOSPHERE), dos pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxia. En ambos ensayos, BO22280 (TRYPHAENA) y BO25126 (APHINITY), la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxia fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y DCH (13,2% y 7,6%, respectivamente), de los cuales 2,6% y 1,3% de los eventos, respectivamente, fueron de grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3).

*Neutropenia febril*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron por lo menos un evento de leucopenia (63,0% de los tratados en el grupo de Perjeta y 58,3% de los tratados con placebo), de los cuales la mayoría fueron eventos de neutropenia *(véase Precauciones y advertencias).* La neutropenia febril ocurrió en el 13,7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 7,6% de los tratados con placebo. En ambos grupos, 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 aquellos 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 (25,8%) que en el grupo tratado con placebo (11,3%).

En el ensayo WO20697 (NEOSPHERE), el 8,4% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5% de los pacientes que fueron tratados con Herceptin® y docetaxel. En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), se produjo neutropenia febril en el 17,1% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + DCH, y en el 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel seguido de FEC.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARCIANO
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289306-APN-DNPM#MSAL

En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con los pacientes que recibieron tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada. Al igual que en el ensayo WO20698 (CLEOPATRA), se observó una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre pacientes asiáticos en comparación con otros pacientes en ambos ensayos en neoadyuvancia. En el ensayo WO20697 (NEOSPHERE), un 8,3% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Herceptin® y docetaxel.

En el ensayo BO25126 (APHINITY), la neutropenia febril ocurrió en el 12,1% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 11,1% de los tratados con placebo. Al igual que en los ensayos WO20698 (CLEOPATRA), BO22280 (TRYPHAENA) y WO20697 (NEOSPHERE), en el ensayo BO25126 (APHINITY) se observó una mayor incidencia de neutropenia febril entre los pacientes asiáticos tratados con Perjeta en comparación con otras etnias (el 15,9% de los pacientes tratados con Perjeta y el 9,9% de los pacientes que recibieron placebo).

*Diarrea*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, experimentó diarrea el 68,4% de los pacientes tratados con Perjeta y el 48,7% de los que recibieron placebo *(véase Precauciones y advertencias)*. 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 9,3% en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con el 5,1% de los pacientes a los que se administró placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 18 días en los pacientes tratados con Perjeta y de 8 días en los tratados con placebo. Los eventos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.

En el ensayo WO20697 (NEOSPHERE), la diarrea ocurrió en el 45,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel en comparación con el 33,6% de los pacientes tratados con Herceptin® y docetaxel. En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), la diarrea se manifestó en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + DCH y en un 61,4% de los tratados con Perjeta, Herceptin® y docetaxel en neoadyuvancia seguido de FEC. En ambos ensayos la mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

En el ensayo BO25126 (APHINITY), se informó una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con Perjeta (71,2%) en comparación con el grupo tratado con placebo (45,2%). Se notificó diarrea de grado ≥ 3 en el 9,8% de los pacientes en el grupo de Perjeta versus el 3,7% en el de placebo. La mayoría de las reacciones informadas fueron de grados 1 o 2 de intensidad. La incidencia más alta de diarrea (todos los grados) se informó durante el período en el que los pacientes recibieron terapia dirigida y quimioterapia con taxanos (el 61,4% de los pacientes en el grupo con Perjeta versus el 33,8% de los pacientes en el grupo con placebo) La incidencia de diarrea fue mucho más baja después de finalizar la quimioterapia afectando al 18,1% de los pacientes en el grupo con Perjeta versus el 9,2% de los pacientes en el grupo con placebo en el período de terapia dirigida posterior a la quimioterapia.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.7[illegible]
APODERADO

[illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.[illegible]39.067
APODERADA

*Exantema*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, el exantema ocurrió en un 51,7% de los pacientes tratados con Perjeta, comparado con un 38,9% de los que recibieron placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de grados 1 o 2 de gravedad, se manifestaron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándares, tales como, terapia tópica u oral del acné.

En el ensayo WO20697 (NEOSPHERE), la erupción ocurrió en el 40,2% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel en comparación con el 29,0% de los pacientes que recibieron Herceptin® y docetaxel. En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), el exantema se presentó en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + DCH y en el 20,0% de los tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue mayor en pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con aquellos a los que se administró tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada.

En el ensayo BO25126 (APHINITY), se observó erupción en el 25,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta frente al 20,3% de los pacientes del grupo con placebo. La mayoría de los eventos eruptivos fueron de grados 1 o 2.

*Anomalías de laboratorio*

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos de tratamiento (86,3% de los pacientes tratados con Perjeta y 86,6% de los que recibieron placebo, que incluyeron un 60,7% y 64,8% de neutropenia de grado 4, respectivamente).

En el ensayo WO20697 (NEOSPHERE), la incidencia de neutropenia de grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3) fue del 74,5% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel en comparación con el 84,5% de los tratados con Herceptin® y docetaxel, incluyendo un 50,9% y 60,2% de neutropenia de grado 4, respectivamente. En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), la incidencia de neutropenia de grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3) fue del 85,3% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta y DCH y del 77,0% en aquellos tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel seguido de FEC, incluyendo un 66,7% y 59,5% de neutropenia de grado 4, respectivamente.

En el ensayo BO25126 (APHINITY), la incidencia de neutropenia de grados 3 – 4 del NCI-CTCAE (versión 4) fue del 40,6% en los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y quimioterapia en comparación con el 39,1% en los pacientes tratados con placebo, Herceptin® y quimioterapia, incluyendo un 28,3% y un 26,5% de neutropenia de grado 4, respectivamente.

Las anomalías de laboratorio informadas a partir de la experiencia pos-comercialización son consistentes con los datos de los ensayos clínicos de Perjeta.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.330.789
APODERADO

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

IF-2019-42289806-APN-DNPM#MSAL

***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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Perjeta® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a ***argentina.safety@roche.com***.

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"***

**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: (011) 4962-6666/2247;
Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; 4658-7777;
Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

**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"*.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 14.139.067
APODERADA

***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".*

***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%). No retirar la solución salina de la bolsa de infusión. Después de la dilución, 1 ml de la solución contiene aproximadamente 3,02 mg de Perjeta (840 mg/278 ml) para la dosis inicial, donde se requieren 2 viales, y aproximadamente 1,59 mg de Perjeta (420 mg/264 ml) para la dosis de mantenimiento, donde se requiere 1 vial.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I. 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-42289586-APN-DERM#MSAL

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.

**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.

**Fabricado 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

**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**
**0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión*: abril 2019.
*ND (Herceptin SC)+RI+EMA(II/34, II/35, II/39 y PSUSA-10125-201806)+ CDS: 8.0C+9.0C+10.0C.*

**Revisión abril 2019: ORIGINAL.**

42

LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.235.789
APODERADO

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

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

**Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta *Información para el paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa mencionada o no en esta *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 reacciones adversas
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) ~~tales~~ como a los pulmones o al hígado ~~(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~~ vuelto a presentarse en la mama después de un tratamiento previo.

**Comentado [JH{A1]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Revisión abril 2019: con control de cambios.**



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.289
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 23.289.206
APODERADA

IF-2019-42289206-APN-DNPM#ANMAT

- El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a llevar a cabo antes de la cirugía (el tratamiento antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante).

- El cáncer no se ha ~~diseminado~~ extendido a otras partes del cuerpo y el tratamiento se administrará después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante).

Además de Perjeta, ~~usted~~ recibirá también Herceptin* y ~~los medicamentos denominados "quimioterapia"~~otros medicamentos que se llaman quimioterápicos. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Para más datos sobre estos productos consulte con su médico.

**¿Cómo actúa Perjeta?**

Perjeta es un tipo de medicamento ~~conocido como~~llamado "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**

El tratamiento con Perjeta puede afectar al corazón. Consulte con su médico antes de ~~iniciar el tratamiento con~~que le administren Perjeta ~~si:~~

- ~~Usted padece~~Si ha tenido alguna vez problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento ~~para~~ por ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, paro cardíaco reciente); se comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Perjeta y su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.

- ~~Usted ha experimentado~~Si ha tenido alguna vez afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin*.

**Comentado [JH{A2]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A3]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A4]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A5]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 14.336.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-42289906-APN-DNPM#ANMAT

- ~~Usted Si~~ ha recibido alguna vez quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, por ejemplo, doxorrubicina o epirrubicina. 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. *Consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas* más detalles sobre los signos de problemas cardíacos que se deben vigilar.

***Reacciones relacionadas con la infusión***

~~Usted podría experimentar~~Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico lo controlará para detectar reacciones adversas durante la infusión y en los ~~próximos~~ 30 a 60 minutos siguientes a ella. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Muy raramente, han fallecido pacientes debido a reacciones anafilácticas durante la infusión con Perjeta. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la misma, *consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas.*

~~***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 reacciones adversas.*~~

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

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y quimioterapia), 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 esta reacción adversa.

***Diarrea***

El tratamiento con Perjeta puede causar diarrea grave. La diarrea es un trastorno en el cual el cuerpo produce más heces líquidas de lo normal. Si experimenta diarrea grave mientras esté recibiendo su tratamiento para el cáncer, su médico puede iniciar una terapia antidiarreica y es posible que interrumpa su tratamiento con Perjeta hasta que la diarrea esté bajo control.

**Comentado [JH{A6]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A7]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A8]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.

**Comentado [JH{A9]:** Adecuación de textos según Variación EMA PSUSA-10125-201806 de fecha 28/03/2019.

**Comentado [JH{A10]:** Adecuación de textos según Variación EMA II/0039 de fecha 05/07/2018.
Estos textos aprobados se mencionan en el primer párrafo de "Precauciones y advertencias" para alinearlos con EMA.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.386.789
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92289206-APN-DNPM#MSAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2019-92989681-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 15 de Octubre de 2019

**Referencia:** PROSPECTO EX-2019-42324687

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 11:13:12 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.15 11:13:15 -03:00

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

**Lea toda la *Información para el paciente* detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.**

- Conserve esta *Información para el paciente,* ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personasaunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa mencionada o no en esta *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 reacciones adversas
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) como a los pulmones o al hígado 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 vuelto a presentarse en la mama después de un tratamiento previo.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.334.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92260022-APN-DNPM#ANMAT

- El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a llevar a cabo antes de la cirugía (el tratamiento antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante).

- El cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y el tratamiento se administrará después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante).

Además de Perjeta, recibirá también Herceptin® y otros medicamentos que se llaman quimioterápicos. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Para más datos sobre estos productos consulte con su médico.

**¿Cómo actúa Perjeta?**

Perjeta es un tipo de medicamento llamado "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**

El tratamiento con Perjeta puede afectar al corazón. Consulte con su médico antes de que le administren Perjeta:

- Si ha tenido alguna vez problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento por ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, paro cardíaco reciente); se comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Perjeta y su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.

- Si ha tenido alguna vez afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.386.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTOR TÉCNICO
D.N.I.: 18.139.087
APODERADA

IF-2019-92265008-APN-DNPM#MSAL

- Si ha recibido alguna vez quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, por ejemplo, doxorrubicina o epirrubicina. 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. *Consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas* más detalles sobre los signos de problemas cardíacos que se deben vigilar.

***Reacciones relacionadas con la infusión***

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico lo controlará para detectar reacciones adversas durante la infusión y en los 30 a 60 minutos siguientes a ella. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Muy raramente, han fallecido pacientes debido a reacciones anafilácticas durante la infusión con Perjeta. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la misma, *consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas.*

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

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y quimioterapia), 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 esta reacción adversa.

***Diarrea***

El tratamiento con Perjeta puede causar diarrea grave. La diarrea es un trastorno en el cual el cuerpo produce más heces líquidas de lo normal. Si experimenta diarrea grave mientras esté recibiendo su tratamiento para el cáncer, su médico puede iniciar una terapia antidiarreica y es posible que interrumpa su tratamiento con Perjeta hasta que la diarrea esté bajo control.

***Niños y adolescentes***

No se recomienda administrar Perjeta a menores de 18 años de edad porque no se dispone de información sobre su eficacia en este grupo etario.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.338.789
APODERADO

ANGELA [illegible]
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-93265006-APN-DNPM#MSAL

*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. Esto 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 comenzar 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.

*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

**Administración de este medicamento**

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.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.239.067
APODERADA

IF-2019-93265022-APN-DNPM#ANMAT

- La cantidad de infusiones dependerá de su respuesta al tratamiento y de si está recibiendo tratamiento antes o después de la cirugía (terapia neoadyuvante o adyuvante) o si su enfermedad se ha extendido.

- Perjeta se administra junto con otras terapias para el cáncer (Herceptin® y quimioterapia).

***En la primera infusión***:

- Se le administrarán 840 mg de Perjeta durante 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen reacciones adversas durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.

- Le administrarán además Herceptin® y quimioterapia.

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

- Se le administrarán 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen reacciones adversas durante la infusión y en los 30 a 60 minutos siguientes a ella.

- Le administrarán también Herceptin® y quimioterapia.

Para mayor información sobre la administración de Herceptin® y quimioterapia (que también pueden causar reacciones adversas), *véase la Información para el paciente* de estos productos. En caso de duda sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

**Si usted omite la dosis de Perjeta**

Si usted se olvida u omite la visita programada para recibir Perjeta, programe otra fecha tan pronto como sea posible. Si han transcurrido 6 semanas o más desde la última visita se le administrará una dosis superior de Perjeta de 840 mg.

**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 REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Perjeta puede producir reacciones adversas, aunque no todos los pacientes las experimentan.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.720
APODERADO

ANDREA [illegible]
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92265002-APN-DNPM#ANMAT

**Reacciones adversas graves**

***En caso de sufrir alguna de las reacciones adversas que se enumeran a continuación, informe a su médico de inmediato:***

- Diarrea muy grave o persistente (7 o más deposiciones al día).
- Disminución en el número o baja cantidad de glóbulos blancos (detectado en un análisis de sangre), con o sin fiebre, que puede aumentar el riesgo de una infección.
- Reacciones a la infusión con síntomas que pueden ser leves o más graves y pueden incluir sensación de malestar (náuseas), fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea (dolor de cabeza), pérdida de apetito, dolores articulares y musculares y sofocos.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) con síntomas que pueden incluir inflamación de rostro y garganta, con dificultad para respirar. Muy raramente, han fallecido pacientes debido a reacciones anafilácticas durante la infusión con Perjeta.
- Problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) con síntomas que pueden incluir tos, dificultad respiratoria e hinchazón (retención de líquidos) en piernas o brazos.
- Síndrome de lisis tumoral (una afección que puede ocurrir cuando las células cancerígenas mueren rápidamente provocando cambios en niveles sanguíneos de minerales y metabolitos, detectado en un análisis de sangre). Los síntomas pueden incluir problemas de riñón (debilidad, dificultad para respirar, fatiga y confusión), problemas cardíacos (aleteo del corazón de un latido cardíaco más rápido o más lento), convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en la boca, manos y pies.

En caso de padecer alguna de las reacciones adversas mencionadas, informe a su médico de inmediato.

**Otras reacciones adversas**

***Muy frecuentes*** *(pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)*

- Diarrea.
- Pérdida de pelo.
- Malestar general o cansancio.
- Erupción.
- Inflamación del tracto digestivo (por ejemplo, dolor en la boca).
- Descenso del número de glóbulos rojos, detectado en un análisis de sangre.
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Estreñimiento.



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.136.789
APODERADO

ANDREA VERONICA CORDOBA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92265228-APN-DNPM#MSAL

- Disminución del apetito.
- Pérdida o alteración del gusto.
- Fiebre.
- Hinchazón de tobillos u otras partes del cuerpo por la retención de una cantidad excesiva de agua.
- Imposibilidad de dormir.
- Sofocos.
- Sansación de debilidad, entumecimiento, hormigueo o pinchazos que afectan sobre todo a los pies y las piernas.
- Sangrado de nariz.
- Tos.
- Acidez.
- Sequedad, picazón o acné en la piel.
- Problemas en las uñas.
- Dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o secreción nasal, síntomas seudogripales y fiebre.
- Aumento del lagrimeo.
- Fiebre asociada con bajos niveles, que pueden ser peligrosos, de un tipo de células blancas de la sangre (neutrófilos).
- Dolor en el cuerpo, brazos, piernas y cintura.
- Dificultad respiratoria.
- Sensación de mareo.

***Frecuentes*** *(pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)*

- Sensación de entumecimiento, picazón u hormigueo en los pies o las manos; dolor agudo, punzante, con sensación de frío o de calor; sentir dolor con algo que no debería ser doloroso, como un toque ligero; menor capacidad de sentir cambios de carlor o frío; pérdida de equilibrio o coordinación.
- Paroniquia (inflamación de la cutícula donde se produce la unión de la uña y la piel).
- Disfunción ventricular izquierda (afección que produce la insuficiencia del ventrículo izquierdo del corazón con o sin síntomas).

***Poco frecuentes*** *(pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)*

- Síntomas en el pecho como tos seca o dificultad al respirar (signos posibles de enfermedad pulmonar intersticial, que se caracteriza por causar daño en los tejidos de alrededor de los sacos de aire en los pulmones).
- Derrame pleural (líquido alrededor de los pulmones que dificulta la respiración).

***Raras*** *(pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 pacientes)*

- Síndrome de liberación de citoquinas (conjunto de síntomas asociados con el uso de muchos medicamentos denominados "anticuerpos monoclonales").



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ANDREA VERONICA CABRERA
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Síndrome de lisis tumoral (desequilibrio del metabolismo que se caracteriza por la rápida liberación de potasio, fósforo y ácido nucleico intracelulares en la sangre después de la muerte de las células malignas).

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 las reacciones adversas que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si usted recibe tratamiento combinado con Perjeta, Herceptin® y quimioterapia al mismo tiempo, 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 sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Perjeta® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a ***argentina.safety@roche.com***.

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.
- 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).*



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

ADRIANA MARIA GENTILE
CO-DIRECTORA TECNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

IF-2019-92260000-APN-DNPM#ANMAT

Página 114 de 261

- 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.

*Fecha de última revisión*: abril 2019.
*ND (Herceptin SC)+RI+EMA(II/34, II/35, II/39 y PSUSA-10125-201806)+ CDS: 8.0C+9.0C+10.0C.*



LUIS ALBERTO CRESTA
DIRECTOR TECNICO
D.N.I.: 13.336.789
APODERADO

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

IF-2019-92260020-APN-DNPM#MSAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

**Hoja Adicional de Firmas**
**Anexo**

**Número:** IF-2019-92260022-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 10 de Octubre de 2019

**Referencia:** INF. PACIENTE EX-2019-42324687

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 15:49:29 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.10.10 15:49:30 -03:00