



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:** DI-2021-9204-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 17 de Diciembre de 2021

**Referencia:** 1-0047-2002-537-20-4

---

VISTO el Expediente 1-0047-2002-537-20-4 del Registro de esta Administración Nacional; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. E I., solicita autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada PERJETA®/PERTUZUMAB, aprobada por Certificado N° 57.113.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463.

Que obra en las presentes actuaciones 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 1°.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada PERJETA®/PERTUZUMAB, aprobada por CERTIFICADO N° 57.113, adjuntados como documentos IF-2021-98216775-APN-DECBR#ANMAT e IF-2021-98216954-APN-

DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.113, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-2002-537-20-4

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.12.17 17:12:36 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

## **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.

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

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

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

## Características farmacológicas – Propiedades

*Código ATC:* L01XC13.

*Grupo farmacoterapéutico:* Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal.

### *Propiedades farmacodinámicas*

#### *Mecanismo de acción*

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteína quinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositida 3quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC).

Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhiba la proliferación de las células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y Herceptin® potenciaba notablemente la actividad antitumoral en los modelos de xenoinjerto que sobreexpresaban HER2.

#### *Eficacia y seguridad clínica*

La eficacia de Perjeta en el cáncer de mama HER2-positivo está avalada por un ensayo comparativo de fase III aleatorizado y 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.

La sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ medido por inmunohistoquímica (IHQ) o un índice de amplificación  $\geq 2,0$  determinado por hibridación in situ (HIS) en los ensayos indicados más adelante.

#### *Cáncer de mama metastásico*

##### *Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel*

**WO20698 (CLEOPATRA):** es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2 positivo.

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. Hay datos muy limitados disponibles en pacientes con enfermedad localmente recidivante irreseccable. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel.

Se dio una dosis estándar de Perjeta y Herceptin® en una pauta cada 3 semanas. Se trató a los pacientes con Perjeta y Herceptin® hasta que se producía progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad incontrolable. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m<sup>2</sup> a criterio del Investigador si la dosis inicial se toleraba bien.

La variable principal del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), valorada por un Centro de Revisión Independiente (CRI) y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o de fallecimiento (por cualquier causa) si la muerte se producía en las 18 semanas siguientes a la última valoración del tumor. Las variables de eficacia secundarias fueron sobrevida global (SG), SLP (evaluada por el Investigador), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta (DR) y el tiempo hasta progresión de los síntomas según el Cuestionario FACT B Calidad de Vida.

Alrededor de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (es decir, con receptor de estrógeno (RE) positivo y/o receptor de progesterona (RPg) positivo) y alrededor de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. La mayoría de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11% de todos los pacientes recibido previamente Herceptin®. Un total de 43% de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La mediana de la FEVI de los pacientes al inicio fue de 65,0% (rango 50% – 88%) en ambos grupos.

Los resultados de eficacia del ensayo WO20698 (CLEOPATRA) están resumidos en la Tabla 1. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP valorada por el CRI en el grupo tratado con Perjeta comparado con el grupo tratado con placebo. Los resultados de la SLP por el Investigador fueron similares a los de la SLP valorada por el CRI.

**Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio CLEOPATRA**

<b>Parámetros</b>	<b>Placebo + Herceptin® + docetaxel n = 406</b>	<b>Perjeta + Herceptin® + docetaxel n = 402</b>	<b>+HR (IC 95%)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>Sobrevida libre de progresión (revisión independiente) – variable principal*</b>				
Nº de pacientes con un evento				
Mediana, meses	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
<b>Sobrevida global —variable secundaria**</b>				
Nº de pacientes con un evento				
Mediana, meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002

<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO) ^ - variable secundaria</b>				0,0011
Nº de pacientes con enfermedad medible	336	343		
Pacientes con respuesta***	233 (69,3%)	275 (80,2%)	Diferencia en TRO	
IC del 95 % para la TRO	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	10,8%	
Respuesta completa (RC)	14 (4,2%)	19 (5,5%)	[4,2; 17,5]	
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%)		
<b>Duración de la respuesta†^</b>				
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: 13 de mayo de 2011.

\*\* Análisis final por eventos de sobrevida global, fecha de corte: 11 de febrero de 2014.

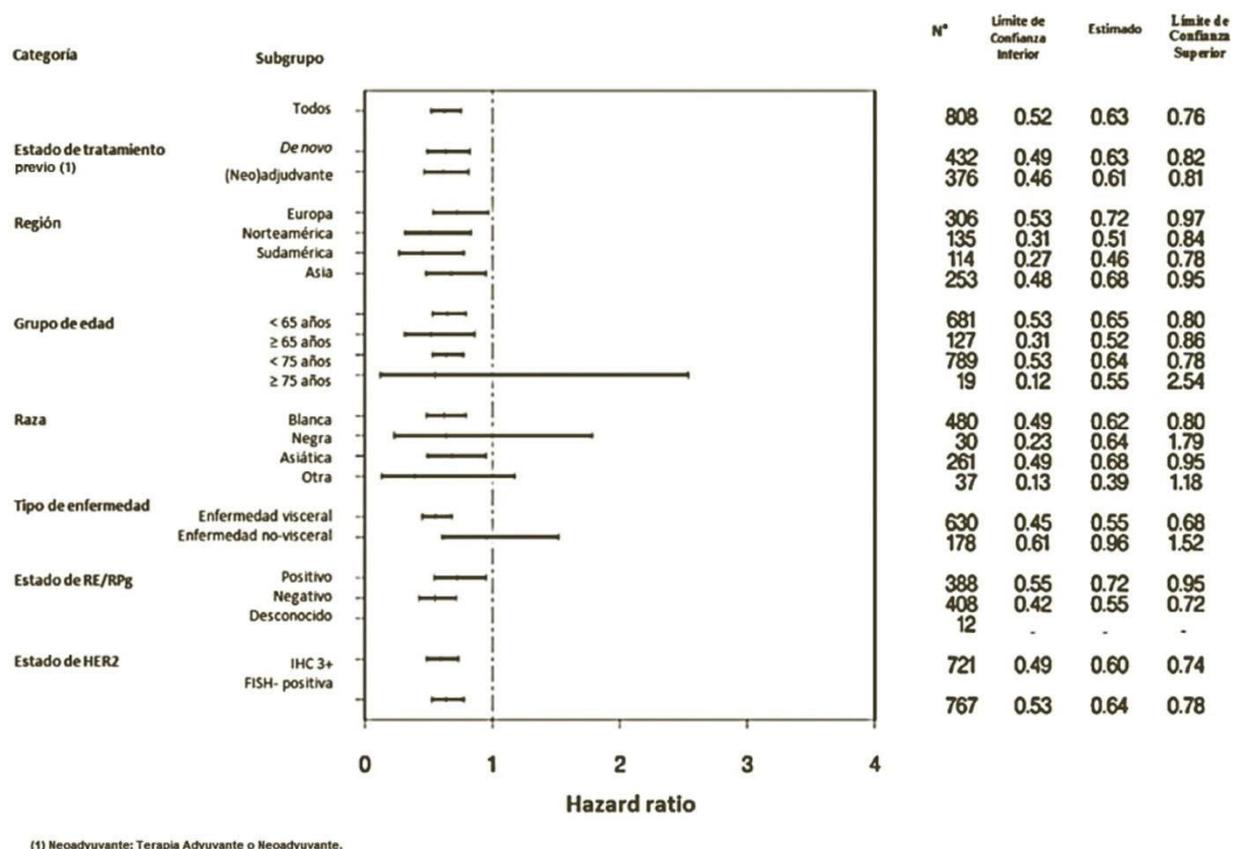
\*\*\* Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.

† 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 valoraciones del tumor por el CRI.

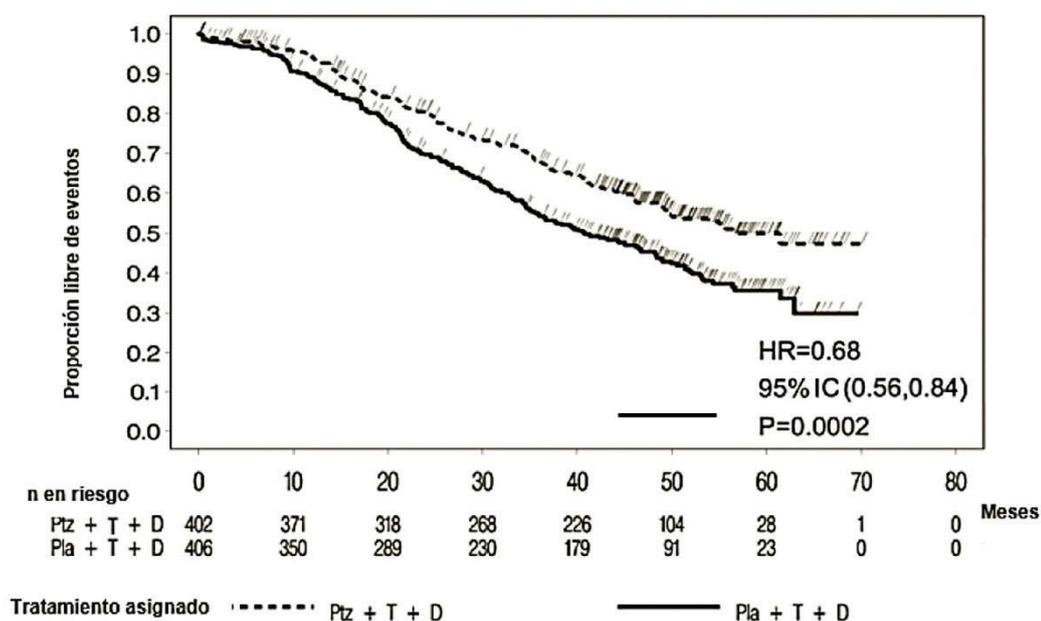
Se observaron resultados constantes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el tratamiento adyuvante/neoadyuvante previo o de novo del cáncer de mama metastásico (véase Figura 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido Herceptin® previamente (n = 88), el hazard ratio para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC del 95%: 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC del 95%: 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía Herceptin® (n = 288).

Figura 1. SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



El análisis final por eventos de SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con Perjeta). Se mantuvo el beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0,68; prueba de rango logarítmico  $p = 0,0002$ ), previamente observado en un análisis intermedio de SG (realizado unos años después del análisis primario). La mediana del tiempo hasta la muerte fue 40,8 meses en el grupo tratado con placebo y 56,5 meses en el grupo tratado con Perjeta (véanse Tabla 1 y Figura 2).

**Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global por eventos**



IC = Intervalo de confianza; Pla = placebo; D = docetaxel; HR = hazard ratio; Ptz = pertuzumab (Perjeta); T = trastuzumab (Herceptin®)

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la Calidad de Vida Relacionada con la Salud valoradas mediante las puntuaciones TI-PFB del FACT-B.

*Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos*

**BO17929** - ensayo de un solo grupo en cáncer de mama metastásico

El BO17929 fue un ensayo de fase II, no aleatorizado realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante el tratamiento con Herceptin®. El tratamiento con Perjeta y Herceptin® tuvo una tasa de respuesta del 24,2%, y además un 25,8% de los pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró al menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo tras la progresión a Herceptin®.

*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 mejora 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):** es un ensayo de fase II, multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con Perjeta y se realizó en 417 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano HER2 positivo diagnosticado *de novo* (T2-4d; tumor primario > 2 cm de diámetro) 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 estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los siguientes tratamientos en neoadyuvancia durante 4 ciclos antes de la cirugía:

- Herceptin® más docetaxel,
- Perjeta más Herceptin® y docetaxel, □ Perjeta más Herceptin®  
o □ Perjeta más docetaxel.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad RE o RPg.

Perjeta fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Herceptin® fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. Docetaxel fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> seguida de 75 mg/m<sup>2</sup> o 100 mg/m<sup>2</sup> (si es tolerada) cada 3 semanas. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m<sup>2</sup>), epirrubicina (90 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>) (FEC) administrados por vía intravenosa cada 3 semanas, y Herceptin® administrado por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

Las pacientes que sólo recibieron Perjeta más Herceptin® antes de la cirugía, posteriormente recibieron tanto FEC como docetaxel tras la cirugía.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en mama (ypT0/is). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo tumores T2-3), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y (SLP). Tasas de RpC exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 e ypT0N0).

Los datos demográficos estuvieron bien equilibrados (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas [71%] y todas las pacientes de sexo femenino). En general, el 7% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 32% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 61% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento presentaba receptor hormonal positivo (definido como RE positivo y/o RPg positivo).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 2. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de RpC (ypT0/is) en pacientes que recibieron Perjeta más Herceptin® y docetaxel en comparación con pacientes que recibieron Herceptin® y docetaxel (45,8% frente a 29,0%, valor de p = 0,0141).

Se observó 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 una diferencia clínicamente significativa 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 RpC, así como la magnitud del beneficio con Perjeta (Perjeta más Herceptin® y docetaxel comparado con pacientes que recibían Herceptin® y docetaxel), fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (diferencia del 6% en RpC en mama) que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (diferencia del 26,4% en RpC en mama). 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, pero la tasa de RpC fue mayor en las pacientes que recibieron Perjeta más Herceptin® y docetaxel.

**BO22280 (TRYPHAENA):** es un estudio de fase II, multicéntrico, aleatorizado, realizado 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 estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los tres siguientes tratamientos en neoadyuvancia antes de la cirugía:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados simultáneamente con Perjeta y Herceptin®,
- 3 ciclos de FEC solo seguidos de 3 ciclos de docetaxel, con Herceptin® y Perjeta administrados simultáneamente,
- 6 ciclos de docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCH) con Perjeta.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad RE y/o RPg.

Perjeta fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Herceptin® fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. FEC (5-fluorouracilo [500 mg/m<sup>2</sup>], epirrubicina [100 mg/m<sup>2</sup>], ciclofosfamida [600 mg/m<sup>2</sup>]) fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas durante 3 ciclos. Docetaxel fue administrado con una dosis inicial de 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa cada tres semanas, con la opción de aumentar a 100 mg/m<sup>2</sup> a elección del Investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en el grupo tratado con Perjeta en combinación con DCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa en 75 mg/m<sup>2</sup> (no se permitió aumento) y carboplatino (ABC 6) fue administrado por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron Herceptin® para completar 1 año de tratamiento.

La variable principal de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de RpC en mama (ypT0/is), SLE, SLP y SG.

Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los grupos (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas [77%]) y en su totalidad de sexo femenino.

En general, el 6% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 25% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 69% tenía 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, se observó un aumento de las tasas de RpC en los tres grupos de tratamiento (véase Tabla 2). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de RpC fueron inferiores 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%).

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 2. WO20697 (NEOSPHERE) y BO22280 (TRYPHAENA): Datos de eficacia (población por intención de tratar)**

Parámetro	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
	Herceptin + Docetaxel n=107	Perjeta + Herceptin + Docetaxel n=107	Perjeta + Herceptin n=107	Perjeta + Docetaxel n=96	Perjeta + Herceptin + FEC→ Perjeta + Herceptin + Docetaxel n=73	FEC→ Perjeta + Herceptin + Docetaxel n=75	Perjeta + DCH n=77
Tasa de RpC en la mama (ypT0/is) n (%) [IC del 95%] <sup>1</sup>	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferencia en tasas de RpC <sup>2</sup> [IC del 95%] <sup>3</sup>		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (con correl. de Simes para la prueba CMH) <sup>4</sup>		0,0141 (vs. Herceptin + Docetaxel)	0,0198 (vs. Herceptin + Docetaxel)	0,0030 (vs. Perjeta+ Herceptin+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Tasa de RpC en la mama y ganglio linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC del 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]	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 del 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]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Respuesta clínica	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; DCH: docetaxel, carboplatino y Herceptin, CMH: Cochran-MantelHaenszel.

1. IC del 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de Pearson Clopper.
  2. Tratamiento Perjeta + Herceptin + Docetaxel y Perjeta + Herceptin son comparados con Herceptin + Docetaxel mientras que Perjeta + Docetaxel es comparado con Perjeta + Herceptin + Docetaxel.
  3. IC del 95% aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de HauckAnderson.
  4. Valor de la p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste por multiplicidad de Simes.
- La respuesta clínica representa a las pacientes con una mejor respuesta general de RC o RP durante el período neoadyuvante (en lesiones de mama primarias).

**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 temprano 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 seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin® y paclitaxel.
- Cohorte B: 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel.

Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron Perjeta y Herceptin® administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

El objetivo primario del estudio WO29217 (BERENICE) fue evaluar la seguridad cardíaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. El objetivo primario de seguridad cardíaca, es decir, la incidencia de DVI Clase III/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*).

#### *Tratamiento adyuvante*

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

**BO25126 (APHINITY):** es un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, realizado en 4.804 pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo y a los que se les había extirpado su tumor primario antes de la aleatorización. Los pacientes fueron después aleatorizados para recibir Perjeta o placebo, en combinación con Herceptin® y quimioterapia adyuvante. Los investigadores seleccionaron una de las siguientes quimioterapias basadas o no en antraciclinas para cada paciente en concreto:

- 3 o 4 ciclos de FEC o 5-fluorouracilo, doxorrubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal.

- 4 ciclos de AC o epirrubicina y ciclofosfamida (EC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal.
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino.

Perjeta y Herceptin® se administraron por vía intravenosa (véase Posología y formas de administración) cada 3 semanas comenzando el día 1 del primer ciclo que contenía taxano, durante un total de 52 semanas (hasta 18 ciclos) o hasta la recaída, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se administraron las dosis habituales de 5-fluorouracilo, epirrubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino.

Tras completar la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal siguiendo la habitual práctica clínica local.

La variable principal del estudio fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva de cáncer de mama invasivo, local o regional, ipsilateral, recidiva a distancia, recidiva de cáncer de mama invasivo contralateral o de fallecimiento por cualquier causa. Las variables secundarias de eficacia fueron SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama, sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE), intervalo libre de recaída (ILR) e intervalo distante sin recurrencia libre de recaída a distancia (ILRD).

La demografía estaba bien equilibrada en los dos grupos del estudio. La mediana de edad fue de 51 años y alrededor del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes tenían ganglios positivos (63%) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64%) y eran caucásicos (71%).

Después de una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio BO25126 (APHINITY) demostró un 19% (*hazard ratio* [HR] = 0,81; IC del 95% 0,66; 1,00 valor de p 0,0446) de reducción del riesgo de recaída o muerte en los pacientes aleatorizados que recibieron Perjeta comparado con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo.

Los resultados de eficacia del ensayo BO25126 (APHINITY) se resumen en la Tabla 3 y en la Figura 3.

**Tabla 3. Eficacia global: Población ITT**

Parámetros	Perjeta + Herceptin® + quimioterapia n = 2.400	Placebo + Herceptin® + quimioterapia n = 2.404
<i>Objetivo primario</i>		
<b>Sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI)</b>		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR (IC del 95%)	0,81 [0,66; 1,00]	
Valor- p (test Log-Rank, estratificado <sup>1</sup> )	0,0446	
Tasa libre de evento a los 3 años <sup>2</sup> [IC del 95%]	94,1 [93,1; 95,0]	93,2 [92,2; 94,3]

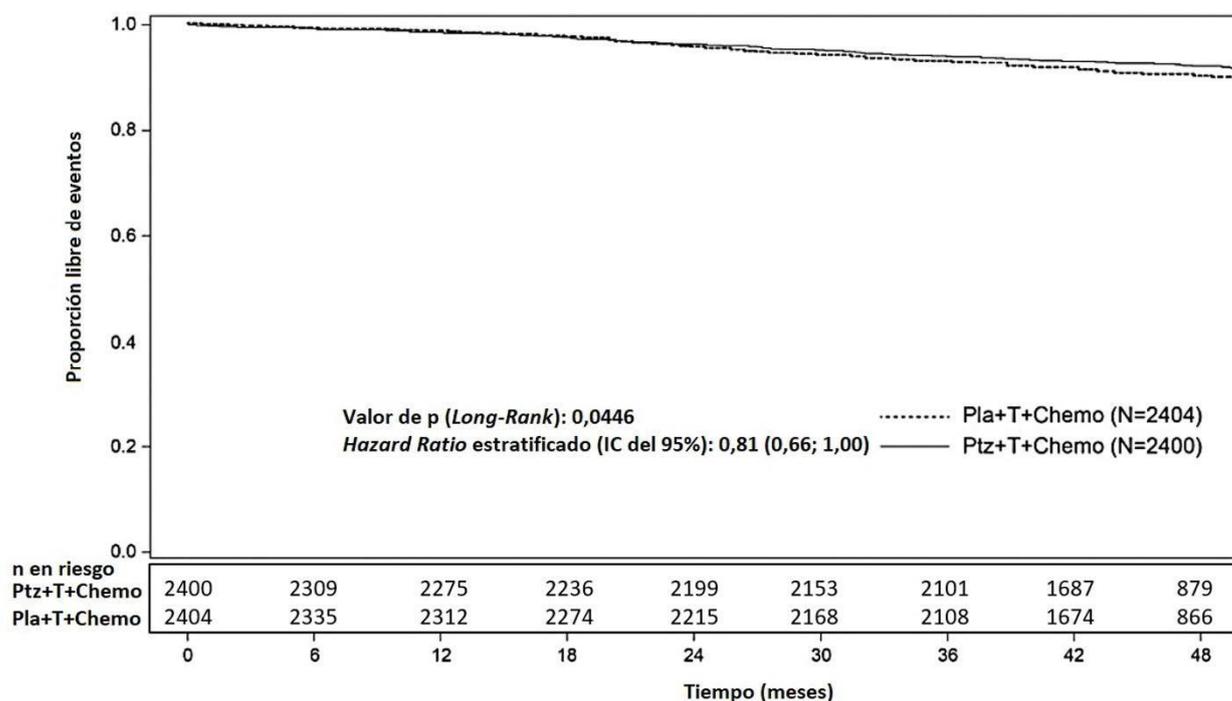
**Tabla 3. Eficacia global: Población ITT (continuación)**

<i>Objetivos secundarios<sup>1</sup></i>		
<b>SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama</b>		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR (IC del 95%)	0,82 [0,68; 0,99]	
Valor- p (test Log-Rank, estratificado <sup>1</sup> )	0,0430	
Tasa libre de evento a los 3 años <sup>2</sup> [IC del 95%]	93,5 [92,5; 94,5]	92,5 [91,4; 93,6]
<b>Sobrevida libre de enfermedad (SLE)</b>		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR (IC del 95%)	0,81 [0,67; 0,98]	
Valor de p (test Log-Rank, estratificado <sup>1</sup> )	0,0327	
Tasa libre de evento a los 3 años <sup>2</sup> [IC del 95%]	93,4 [92,4; 94,4]	92,3 [91,2; 93,4]
<b>Sobrevida global (SG)<sup>3</sup></b>		
Número (%) de pacientes con evento	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR (IC del 95%)	0,89 [0,66; 1,21]	
Valor de p (test Log-Rank, estratificado <sup>1</sup> )	0,4673	
Tasa libre de evento a los 3 años <sup>2</sup> [IC del 95%]	97,7 [97,0; 98,3]	97,7 [97,1; 98,3]

HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

1. Todos los análisis se estratificaron por el estado de los ganglios, versión del protocolo, estado central de receptores hormonales y régimen de quimioterapia adyuvante.
2. Tasa libre de evento a los 3 años derivada de las estimaciones de las curvas Kaplan-Meier.
3. Datos del primer análisis intermedio.

**Figura 3. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de enfermedad invasiva**



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

La estimación de SLEI a los 4 años fue del 92,3% en el grupo tratado con Perjeta versus 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

En el momento del análisis primario, los beneficios de Perjeta fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recaída: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo (véase Tabla 4).

**Tabla 4. Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal<sup>1</sup>**

Población	Número de eventos SLEI /Total n (%)		HR no estratificado (IC del 95%)
	Perjeta + Herceptin® + quimioterapia	Placebo + Herceptin® + quimioterapia	
<b>Estado de los ganglios</b>			
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)
<b>Estado del receptor hormonal</b>			
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)

<sup>1</sup> Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos.

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 versus los 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 los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, la estimación de la tasa de SLEI fue del 92,8% versus el 91,2% a los 3 años y del 91,0% versus el 88,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta versus los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo, la estimación de la tasa de SLEI fue 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 tratados con placebo, respectivamente.

#### *Resultados notificados por los pacientes (RNP)*

Las variables secundarias incluyeron la evaluación del estado de salud global evaluado por los pacientes, de la función física y de tareas y de los síntomas del tratamiento empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y EORTC QLQ-BR23. En los análisis de resultados notificados por los pacientes se consideró una diferencia de 10 puntos como clínicamente significativa.

Las puntuaciones 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 del 95% -11,4; -10,0) en el grupo de Perjeta y -10,6 (IC del 95% -11,4; -9,9) en el grupo de placebo; el estado de salud global fue de -11,2 (IC del 95% -12,2; -10,2) en el grupo con Perjeta y de -10,2 (IC del 95% -11,1; -9,2) en el grupo con placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC del 95% 21,0; 23,6) en el grupo con Perjeta versus el +9,2 (IC del 95% 8,2; 10,2) en el grupo con placebo.

A partir de ese momento, en ambos grupos, la función física y las puntuaciones del estado de salud global volvieron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea volvieron a 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 a lo largo del estudio.

### *Immunogenicidad*

Los pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos antifármaco (ADA) frente a Perjeta en varios momentos. El 3,3% (13/389 pacientes) de los pacientes tratados con Perjeta y el 6,7% (25/372 pacientes) de los pacientes tratados con placebo dieron positivo para ADA. En la parte neoadyuvante de 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.

### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los 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 a dosis con un rango entre 2 y 25 mg/kg administrados en infusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

### *Absorción*

Perjeta se administra en infusión intravenosa.

### *Distribución*

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución del compartimento central (V<sub>c</sub>) y periférico (V<sub>p</sub>) 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* (CL) de pertuzumab fue de 0,235 litros/día y la mediana de la vida media fue de 18 días.

### *Linealidad/No linealidad*

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

## ***Farmacocinética en poblaciones especiales***

### ***Pacientes de edad avanzada***

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

### ***Pacientes con insuficiencia renal***

No se ha realizado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. En base a 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 frente a no japoneses). La albúmina basal y el peso corporal magro fueron las covariables más importantes que influían en el CL. El CL descendió en pacientes con concentraciones de albúmina basales más altas y aumentó en pacientes con mayor peso corporal magro. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis y la pauta recomendadas de Perjeta mostraron que en los valores extremos de estas dos covariables no había una repercusión importante sobre la capacidad de alcanzar las concentraciones diana en estado de equilibrio identificadas en los modelos de xenoinjertos tumorales preclínicos. Por consiguiente, basándose en estas covariables no es necesario ajustar la posología de Perjeta.

Los resultados de farmacocinética de pertuzumab en los estudios NEOSPHERE y APHINITY fueron coherentes con las predicciones del anterior 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 estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. De los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en monos *cynomolgus* no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

Se han realizado 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  $C_{m\acute{a}x}$ , 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 embriofetal entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50 y 85% para las hembras de monos embarazadas tratadas dos veces por semana con dosis de

pertuzumab de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la  $C_{m\acute{a}x}$  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 del pulmón y de los riñones y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuyente con el retraso del desarrollo renal. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron asociado a 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). La exposición a pertuzumab se notificó 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 terapia de soporte incluyendo tratamiento de reposición de líquido intravenoso.

### **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 pueda disponer inmediatamente de equipos de reanimación.

#### ***Posología***

Los pacientes tratados con Perjeta deberán tener un tumor positivo para HER2, definido como una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente  $\geq 2,0$  mediante hibridación in situ (HIS) determinado por un ensayo validado.

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

La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrados en una infusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administradas durante un período de 30 a 60 minutos. Se recomienda un período de observación de 30 - 60 minutos después de completar cada infusión. El período de observación se debe completar antes del comienzo de la infusión posterior de Herceptin® o quimioterapia (*véase Precauciones y advertencias*).

Perjeta y Herceptin® se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de infusión. Perjeta y Herceptin® pueden ser administrados 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 los pacientes a los que se les vaya a administrar un taxano, Perjeta y Herceptin® deben ser administrados antes que el taxano.

Cuando se administre con Perjeta, docetaxel se puede iniciar a 75 mg/m<sup>2</sup> y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m<sup>2</sup> dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m<sup>2</sup> 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 75 mg/m<sup>2</sup> (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m<sup>2</sup> una vez a la semana durante 12 ciclos semanales.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y Herceptin® deben ser administrados tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas (*véase Precauciones y advertencias*).

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

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

#### *Cáncer de mama temprano (CMT)*

En neoadyuvancia, Perjeta debe ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con Herceptin® y quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama temprano (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*).

En adyuvancia, Perjeta debe ser administrado en combinación con Herceptin® hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o la toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero) como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. Se debe iniciar el tratamiento con Perjeta y Herceptin® el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso en caso de que se interrumpa la quimioterapia.

#### ***Retrasos u omisiones de dosis***

Para recomendaciones sobre retrasos u omisiones de dosis, ver Tabla 5 a continuación.

**Tabla 5. Recomendaciones en caso de retrasos u omisiones de dosis**

<b>Intervalo entre dos</b>	<b>Perjeta</b>	<b>Herceptin®</b>
----------------------------	----------------	-------------------

infusiones secuenciales		IV	SC
< 6 semanas	La dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver al esquema previsto original.	La dosis de 6 mg/kg de Herceptin® intravenoso debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver a la pauta prevista original.	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 se debe volver a administrar en 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 se debe volver a administrar durante aproximadamente 90 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento intravenosa de 6 mg/kg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas.	

### ***Modificación de la dosis***

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

Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia pero deben ser vigilados estrechamente por si hay complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para las modificaciones de la dosis de docetaxel y otras quimioterapias, *consulte la Información para el profesional de estos fármacos*.

Si se interrumpe el tratamiento con Herceptin®, se debe interrumpir el tratamiento con Perjeta.

### ***Disfunción ventricular izquierda***

La administración de Perjeta y Herceptin® debe retrasarse durante al menos 3 semanas en caso de signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva. Perjeta se debe interrumpir si se confirma fallo cardíaco sintomático (para más detalles véase *Precauciones y advertencias*).

### ***Pacientes con cáncer de mama metastásico***

Los pacientes deben de tener una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de ≥ 50% antes del tratamiento. Perjeta y Herceptin® se deben suspender 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 previo al inicio del tratamiento.

Perjeta y Herceptin® pueden reanudarse si la FEVI se ha recuperado a  $> 45\%$  o a un valor del 40% asociado con una diferencia de  $< 10$  puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

#### *Pacientes con cáncer de mama temprano*

Los pacientes deben tener una FEVI de  $\geq 55\%$  antes del tratamiento ( $\geq 50\%$  tras haber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado). Perjeta y Herceptin® se deben suspender durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de la FEVI a menos del 50% asociado con un descenso  $\geq 10$  puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Perjeta y Herceptin® se pueden reanudar si la FEVI se ha recuperado a  $\geq 50\%$  o a una diferencia de  $< 10$  puntos porcentuales por debajo de los valores previos 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 de Perjeta entre pacientes  $\geq 65$  y  $< 65$  años. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes  $> 75$  años de edad. Véase *Reacciones adversas* para la evaluación de seguridad de Perjeta en pacientes de edad avanzada.

#### *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 pacientes 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*.

El período de infusión recomendado de la dosis inicial es de 60 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, las infusiones posteriores pueden administrarse en períodos de 30 minutos a 60 minutos (véase *Precauciones y advertencias*).

#### *Reacciones a la infusión*

Si el paciente sufre una reacción a la infusión, se puede disminuir la velocidad de la infusión o interrumpirse su administración (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*

Debe interrumpirse de inmediato y de forma permanente la infusión si el paciente tiene una reacción NCI-CTCAE (anafilaxia) de grado 4, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (véase *Precauciones y advertencias*).

### **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

### **Precauciones y advertencias**

#### ***Trazabilidad***

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

#### ***Disfunción ventricular izquierda (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)***

Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DVI [fallo cardíaco congestivo]) fue mayor en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin® y quimioterapia comparados con los tratados con Herceptin® y quimioterapia. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas o los tratados previamente con radioterapia en la región torácica pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos reportados de fallo cardíaco sintomático en adyuvancia fueron pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (véase *Reacciones adversas*).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento < 50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); descensos de la FEVI a < 50% durante el tratamiento adyuvante previo con Herceptin®; o procesos que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que precise tratamiento o una exposición previa a antraciclinas acumulada > 360 mg/m<sup>2</sup> de doxorrubicina o su equivalente.

Hay que valorar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento con Perjeta (por ejemplo, una vez durante el tratamiento neoadyuvante y cada 12

semanas en el contexto adyuvante o metastásico) para asegurarse de que la FEVI está dentro de los límites normales. Si la FEVI disminuye según se indica en “*Posología y formas de administración*” y no ha mejorado o ha descendido aún más en la valoración siguiente, debe considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y Herceptin®, a menos que se considere que los beneficios para el paciente concreto superan a los riesgos.

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardíaco y balancear frente a la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Perjeta con una antraciclina. Según las acciones farmacológicas entre los fármacos dirigidos al HER2 y las antraciclinas, se podría esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Perjeta y antraciclinas que con el uso secuencial de éstos.

Se ha evaluado en los estudios BO25126 (APHINITY) y WO29217 (BERENICE) el uso secuencial de Perjeta (en combinación con Herceptin® y un taxano) tras haberse administrado epirrubicina o doxorubicina como componentes de regímenes basados en antraciclinas. Sin embargo, sólo se dispone de datos limitados de seguridad en el uso concomitante de Perjeta y una antraciclina. En el estudio BO22280 (TRYPHAENA), Perjeta se administró simultáneamente con epirrubicina como parte de un régimen FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) (véanse *Reacciones adversas* y *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas*). Solo se trataron pacientes no tratados con quimioterapia (que previamente no habían recibido quimioterapia) y éstos recibieron dosis bajas acumuladas de epirrubicina (hasta 300 mg/m<sup>2</sup>).

En este ensayo, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes a los que se les dio el mismo régimen pero con Perjeta administrado de manera secuencial (tras la quimioterapia con FEC).

### ***Reacciones a la infusión***

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión, incluyendo acontecimientos con desenlace mortal (véase *Reacciones adversas*). Se recomienda la observación estrecha del paciente durante la primera infusión y en los 60 minutos siguientes a ella y durante las infusiones posteriores de Perjeta y en los 30–60 minutos siguientes a ellas. Si se produce una reacción a la infusión importante, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpirse ésta, y administrarse el tratamiento médico apropiado. Hay que evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe considerar la interrupción permanente de Perjeta en pacientes con reacciones a la infusión graves. Esta valoración clínica se debe basar en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (véase *Posología y formas de administración*).

### ***Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia***

Los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Con Perjeta se ha observado hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxia y acontecimientos con desenlace mortal (véase *Reacciones adversas*). Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en caso de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (véase *Posología y formas de administración*).

### ***Neutropenia febril***

Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con los pacientes tratados con 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 pacientes tratados con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en los pacientes tratados con Perjeta se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estos pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

### ***Diarrea***

Perjeta puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) tienen mayor riesgo de diarrea comparado con pacientes más jóvenes ( $< 65$  años). Tratar la diarrea de acuerdo a las prácticas habituales y guías. 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 a las reacciones adversas notificadas, la influencia de Perjeta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden ocurrir mareos durante el tratamiento con Perjeta (*véase Reacciones adversas*). Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

### ***Fertilidad, embarazo y lactancia***

#### ***Anticoncepción***

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Perjeta y hasta 6 meses después de 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*

Hay datos limitados sobre el uso de Perjeta en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*). Perjeta no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

#### *Lactancia*

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Perjeta para la madre (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

#### **Interacciones**

No se han observado interacciones farmacocinéticas entre Perjeta y Herceptin<sup>®</sup>, o entre Perjeta y docetaxel en un subestudio en 37 pacientes del ensayo pivotal aleatorizado WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico. Además, en el análisis farmacocinético de la población, no se ha demostrado una evidencia de interacción fármaco-fármaco entre Perjeta y Herceptin<sup>®</sup> o entre Perjeta y docetaxel. Esta ausencia de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos farmacocinéticos de los ensayos WO20697 (NEOSPHERE) y BO25126 (APHINITY).

Se han evaluado en cinco estudios los efectos de pertuzumab sobre la farmacocinética de los fármacos citotóxicos, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se observaron indicios de ninguna interacción farmacocinética entre pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética de pertuzumab en estos estudios fue similar a la observada en los estudios en monoterapia..

#### **Reacciones adversas**

##### ***Resumen del perfil de seguridad***

Se ha evaluado la seguridad de Perjeta en más de 6.000 pacientes en ensayos fase I, II y III en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Estos estudios incluyen los ensayos pivotaes WO20698 (CLEOPATRA) (n = 808), WO20697 (NEOSPHERE) (n = 417), BO22280 (TRYPHAENA) (n = 225) y BO25126 (APHINITY) (n = 4.804) [agrupados en la Tabla 6]. En general, la seguridad de Perjeta fue coherente en todos los ensayos, aunque la incidencia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes variaron en función de si Perjeta se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

##### *Tabla de reacciones adversas*

En la Tabla 6 se resumen las RAMs de los grupos tratados con Perjeta en los siguientes ensayos pivotaes:

- WO20698 (CLEOPATRA), en el que se administró Perjeta combinado con docetaxel y Herceptin<sup>®</sup> a pacientes con cáncer de mama metastásico (n = 453).

- WO20697 (NEOSPHERE) (n = 309) y BO22280 (TRYPHAENA) (n = 218), en los que se administró Perjeta en neoadyuvancia en combinación con Herceptin® y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama temprano.
- BO25126 (APHINITY), en el cual se administró Perjeta en adyuvancia en combinación con Herceptin® y quimioterapia que contenía un taxano, con o sin antraciclina, a pacientes con cáncer de mama temprano (n = 2.364).

Además, las RAMs notificadas durante la comercialización están incluidas en la Tabla 6. Como Perjeta fue utilizado en estos ensayos en combinación con Herceptin® y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto.

Las RAMs se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema del MedDRA y por categoría de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

**Tabla 6. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos<sup>a</sup> y durante la comercialización<sup>f</sup>**

Clasificación por órganos y sistemas	Categorías de frecuencias			
	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Nasofaringitis	Paroniquia, infección del tracto respiratorio superior		
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Neutropenia febril <sup>b</sup> , neutropenia, leucopenia, anemia			
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Reacción a la infusión <sup>e, b</sup>	Hipersensibilidad <sup>d, b</sup> , hipersensibilidad al fármaco <sup>d, b</sup>	Reacción anafiláctica <sup>d, b</sup>	Síndrome de liberación de citoquinas <sup>e</sup>
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Disminución del apetito			Síndrome de lisis tumoral <sup>f</sup>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Insomnio			

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Neuropatía periférica, cefalea, disgeusia, neuropatía periférica sensitiva, mareos, parestesia			
<b>Trastornos oculares</b>	Lagrimeo aumentado			
<b>Trastornos cardíacos</b>		Disfunción del ventrículo izquierdo <sup>c</sup>	Fallo cardíaco congestivo <sup>c</sup>	
<b>Trastornos vasculares</b>	Sofocos			

**Tabla 6. Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos<sup>a</sup> y durante la comercialización<sup>f</sup> (continuación)**

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

<sup>a</sup> La Tabla 6 muestra el conjunto de datos de todo el período de tratamiento en WO20698 (CLEOPATRA) (corte de datos: 11 de febrero de 2014; la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 24); y del período del tratamiento en neoadyuvancia en WO20697 (NEOSPHERE) (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 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 tratamiento con Perjeta fue 18).<sup>b</sup> Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal. <sup>c</sup> Para el período de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales. <sup>d</sup> Reacción anafiláctica/hipersensibilidad se basa en un grupo de condiciones. <sup>e</sup>Reacción a la infusión incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, véase a continuación “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”. <sup>f</sup> RAMs notificadas durante la comercialización.

### ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***

#### *Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo tratado con placebo frente a 1,5% en el grupo tratado con Perjeta) (véase *Precauciones y advertencias*).

En el ensayo en neoadyuvancia WO20697 (NEOSPHERE), en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el período de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel (7,5%), en comparación con el grupo tratado con Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin<sup>®</sup>.

En el ensayo en neoadyuvancia BO22280 (TRYPHAENA), la incidencia de DVI (durante todo el período de tratamiento) fue 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y FEC (5fluorouracilo, epirrubicina y ciclofosfamida) seguido de Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel; 9,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel seguido de FEC; y 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y Herceptin<sup>®</sup> (DCH). La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel seguido de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó DVI sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con DCH. Ningún paciente del grupo tratado con Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y FEC seguido de Perjeta más Herceptin<sup>®</sup> y docetaxel experimentó DVI sintomática.

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

En el ensayo BO25126 (APHINITY), la incidencia de fallo cardíaco sintomático (clase III o IV de la NYHA) con disminución de la FEVI de al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% fue < 1% (0,6% en los pacientes tratados con Perjeta versus 0,3% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que presentaron fallo cardíaco sintomático, el 46,7% de los pacientes

tratados con Perjeta y el 57,1% de los pacientes tratados con placebo se recuperaron (definido como 2 medidas consecutivas de la 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 antraciclina.

Las disminuciones de la FEVI asintomáticas o moderadamente sintomáticas (clase II de la NYHA) de 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 pacientes tratados con placebo, de los cuales se recuperaron en el punto de corte de evaluación de los datos el 79,7% de los pacientes tratados con Perjeta y el 80,6% de los pacientes tratados con placebo.

#### *Reacciones a la infusión*

En los ensayos pivotaes, se definió la reacción a la infusión como cualquier acontecimiento notificado como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citoquina ocurrido durante una infusión o en el mismo día que la infusión. En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la dosis inicial de Perjeta se administró el día antes que Herceptin® y docetaxel para permitir la revisión de las reacciones asociadas con Perjeta. En el primer día cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de reacciones a la infusión fue del 9,8% en el grupo tratado con placebo y del 13,2% en el grupo tratado con Perjeta, y la mayoría de las reacciones a la infusión fueron leves o moderadas. Las reacciones a la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0\%$ ) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo cuando todos los fármacos se administraron en el mismo día, las reacciones a la infusión más frecuentes ( $\geq 1,0\%$ ) 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 otros tratamientos del ensayo en todos los ciclos. Las reacciones a la infusión se dieron en el 18,6% al 25,0% de los pacientes en el primer día de la administración de Perjeta (en combinación con Herceptin® y quimioterapia). El tipo y gravedad de las reacciones fueron coherentes con las observadas en WO20698 (CLEOPATRA) en los ciclos en los que Perjeta se administró el mismo día que Herceptin® y docetaxel, siendo la mayoría de las reacciones de intensidad leve a moderada.

#### *Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados 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 ellos, el 2,5% y el 2,0% fueron de grados 3 - 4 del NCI-CTCAE, respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con Perjeta tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador (*véase Precauciones y advertencias*).

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

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, los acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia fueron coherentes con los observados en WO20698 (CLEOPATRA). En WO20697 (NEOSPHERE), dos pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxia. Tanto en los ensayos BO22280 (TRYPHAENA) como en 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%, respectivamente, fueron de grados 3 - 4 del NCI-CTCAE.

### *Neutropenia febril*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (63,0% de los pacientes tratados en el grupo de Perjeta y 58,3% de los pacientes tratados en el grupo con placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de

neutropenia (*véase Precauciones y advertencias*). La neutropenia febril ocurrió en el 13,7% de los pacientes tratados con Perjeta y 7,6% de los pacientes tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvieron una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento y a partir de ahí disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril entre los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento comparados con pacientes 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 un 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel seguido de FEC. En 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 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), se observó en el ensayo BO25126 (APHINITY) una mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos tratados con Perjeta comparados con pacientes de otras etnias (el 15,9% de los pacientes tratados con Perjeta y el 9,9% de los pacientes tratados con placebo).

## *Diarrea*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4% de los pacientes tratados con Perjeta y en un 48,7% de los pacientes tratados con 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 versus 5,1% en los pacientes tratados con 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 pacientes tratados con placebo. Los acontecimientos 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 ocurrió en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + DCH y en un 61,4% de los pacientes 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 notificó una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con Perjeta (71,2%) comparado con el grupo con placebo (45,2%). La diarrea de grado  $\geq 3$  se notificó en el 9,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta versus el 3,7% en el grupo con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de grados 1 o 2 de intensidad. La incidencia más alta de diarrea (todos los grados) se notificó durante el período en el que los pacientes recibieron terapia dirigida y quimioterapia con taxano (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 tras 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.

## *Erupción*

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7% de los pacientes tratados con Perjeta, comparado con un 38,9% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de grados 1 o 2 de gravedad, ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándares, tales como, tratamiento tópico 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 tratados con Herceptin® y docetaxel. En el ensayo BO22280 (TRYPHAENA), la erupción ocurrió en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + DCH y en el 20,0% de los pacientes 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 pacientes que recibieron 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 versus el 20,3% de los pacientes en el grupo con placebo. La mayoría de las erupciones fueron de grados 1 o 2.

### *Anomalías analíticas*

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia grados 3 - 4 del NCI-CTCAE v.3 fue similar en los dos grupos de tratamiento (86,3% de los pacientes tratados con Perjeta y 86,6% de los pacientes tratados con 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 v.3 fue del 74,5% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, Herceptin® y docetaxel en comparación con el 84,5% de los pacientes 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 v.3 fue del 85,3% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta y DCH y del 77,0% en pacientes 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 v.4 fue del 40,6% en los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y quimioterapia comparada con el 39,1% en los pacientes tratados con placebo, Herceptin® y quimioterapia, incluyendo neutropenia de grado 4 de un 28,3% y 26,5%, respectivamente.

### *Pacientes de edad avanzada*

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de todos los grados fue al menos un 5% superior en pacientes  $\geq 65$  años, en comparación con pacientes de  $< 65$  años: disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea. Se disponen de datos limitados en pacientes  $> 75$  años.

### *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](mailto: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:  
<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> 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 han evaluado dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá vigilarse estrechamente a los pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurarse el 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; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

## **Observaciones particulares**

### ***Incompatibilidades***

No debe utilizarse solución de glucosa (5%) para diluir Perjeta porque es química y físicamente inestable en estas soluciones.

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

### ***Período de validez***

#### ***Solución diluida***

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 30°C.

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos y condiciones de conservación antes del uso son responsabilidad del usuario, y normalmente no deben superar las 24 horas entre 2°C y 8°C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

### ***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***

Un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico), que contiene 14 ml de solución.

Envase con 1 vial.

### ***Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones***

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, hay que tener cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada para infusión y debe prepararla un profesional de la salud.

Perjeta es de un solo uso.

No se debe agitar el vial. Se deben extraer 14 ml de concentrado de Perjeta del vial utilizando una aguja y una jeringa estéril y diluirlo en bolsas para infusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Después de la dilución, 1 ml de la solución contiene aproximadamente 3,02 mg de Perjeta (840 mg/278 ml) para la dosis inicial en la que se necesitan 2 viales, y aproximadamente 1,59 mg de Perjeta (420 mg/264 ml) para la dosis de mantenimiento en la que se necesita 1 vial.

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

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

Perjeta es compatible con bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o bolsas de poliolefina sin PVC incluyendo las de polietileno.

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.

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

**Por:** Roche Diagnostics GmbH  
Mannheim, Alemania

**Importado por:** Productos Roche S. A. Q. e I.  
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,  
Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Director Técnico: Luis A. Cresta,  
Farmacéutico  
**Servicio de Atención al Cliente (Argentina):**  
**0800-77-ROCHE (76243)**

*Fecha de última revisión:* agosto 2021.

*Mod Ind[según EMA]+RI+EMA (II0047-II0048-IB0056)+ANMAT (Nvo link RA y rcp 1)+CDS:  
11.0C+12.0C.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 34 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.10.14 20:24:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.10.14 20:24:57 -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 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 hará pruebas para averiguar si es así.
- El cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (ha metastatizado) como a los pulmones o al hígado y no ha sido tratado previamente con medicamentos para el cáncer (quimioterapia) u otros medicamentos diseñados para unirse al HER2, o bien si el cáncer ha vuelto a presentarse en la mama después de un tratamiento previo.
- 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 va a llevar a cabo 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 para el profesional e Información para el paciente* 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 denominado “receptor del factor de 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 a las células cancerosas HER2, puede retrasar o detener el crecimiento de las células cancerosas, o puede destruirlas.

## **2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PERJETA**

### **No use Perjeta:**

- Si es alérgico al pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (*enumerados en la Sección 6. Composición de Perjeta*).

Si no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren 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 de corazón (como insuficiencia cardíaca, tratamiento por latidos cardíacos irregulares graves, hipertensión no controlada, ataque al corazón reciente); se comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Perjeta y su médico hará pruebas para comprobar si su corazón funciona bien.
- Ha tenido alguna vez problemas cardíacos durante el tratamiento previo con Herceptin®.
- Ha recibido alguna vez un medicamento de quimioterapia del grupo llamado antraciclinas, como por ejemplo, doxorubicina o epirubicina; estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de sufrir problemas cardíacos con Perjeta.

Si le ha sucedido algo de lo anterior (o no está seguro), consulte con su médico antes de que le administren Perjeta. *Consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas* más detalles sobre los signos de problemas cardíacos que hay que vigilar.

### ***Reacciones a la infusión***

Pueden ocurrir reacciones a la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico comprobará si aparecen 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. *Consulte en la Sección 4. Posibles reacciones adversas* más detalles sobre las reacciones a la infusión que hay que vigilar durante y después de la infusión.

### ***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 puede 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. Los pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de diarrea en comparación con pacientes menores de 65 años. 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 un tratamiento antidiarreico y puede que interrumpa su tratamiento con Perjeta hasta que la diarrea esté bajo control.

### ***Niños y adolescentes***

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

### ***Pacientes de edad avanzada***

Los pacientes de más de 65 años que están tratados con Perjeta tienen más probabilidades de experimentar reacciones adversas como reducción de apetito, disminución en el número de glóbulos rojos de la sangre, pérdida de peso, sensación de cansancio, pérdida o alteración del gusto, debilidad, entumecimiento, sensación de hormigueo o picazón, principalmente en los pies y piernas, y diarrea, en comparación con pacientes menores de 65 años.

### ***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.

### ***Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos***

Antes de empezar el tratamiento, debe informar a su médico si está embarazada o en período de lactancia, o si cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. 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 siguientes a la interrupción del tratamiento.
- Consulte con su médico si puede amamantar durante o después del tratamiento con Perjeta.

Perjeta puede dañar al feto. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Perjeta y en los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento. Consulte con su médico el mejor método anticonceptivo para usted.

### ***Conducción y uso de máquinas***

Perjeta puede tener un bajo efecto sobre su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, si tiene mareos, reacciones a la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas, espere a que estas desaparezcan para conducir o usar máquinas.

### ***Sodio***

Perjeta contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON PERJETA**

### **Administración de este medicamento**

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

- Se administra mediante goteo en una vena (infusión intravenosa) una vez cada tres semanas.
- La cantidad de medicamento que se le administre y la duración de la infusión serán diferentes durante la primera dosis y las siguientes dosis.
- El número de infusiones que le administren dependerá de cómo responda 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 con otros tratamientos 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 también Herceptin® y quimioterapia.

**En todas las infusiones siguientes**, si se toleró bien 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 más información sobre la administración de Herceptin® y quimioterapia (que también pueden causar reacciones adversas), véase *el Prospecto para el profesional y la Información para el paciente* de estos productos. Si tiene dudas sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

### **Si olvidó usar Perjeta**

Si olvida o no acude a su cita para recibir Perjeta, solicite otra cita lo antes posible. Si han pasado 6 semanas o más desde la última visita se le administrará una dosis más alta de Perjeta de 840 mg.

### **Si interrumpe el tratamiento con Perjeta**

No deje de usar este medicamento sin consultar antes con su médico. Es importante que se le administren todas las dosis que están recomendadas. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

## **4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

### **Reacciones adversas graves**

**Informe a un médico de inmediato si advierte cualquiera de las reacciones adversas siguientes:**

- Diarrea muy grave o persistente (7 o más deposiciones al día).
- Disminución en el número o baja cantidad de glóbulos blancos (mostrado 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, dolor de cabeza, pérdida de apetito, dolor muscular y de las articulaciones y sofocos.

- Reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) con síntomas que pueden incluir inflamación de la cara y la garganta, con dificultad en la respiración. 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, mostrado 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.

Informe a un médico inmediatamente si observa cualquiera de las reacciones adversas anteriores.

### **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, mostrado en un análisis de sangre.
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Estreñimiento.
- 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.
- Sensación 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.
- Mayor producción de lágrimas.

- 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 calor o frío; pérdida de equilibrio o coordinación.
- Inflamación del lecho de las uñas en su unión con la piel.
- Infección de oído, nariz o garganta.
- Un proceso en el que el ventrículo izquierdo del corazón está funcionalmente alterado 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).
- Líquido alrededor de los pulmones que causa dificultad para respirar.

Si sufre alguno de los síntomas anteriores después de que haya interrumpido el tratamiento con Perjeta, debe consultar con su médico de inmediato e informarle de que se le ha tratado previamente con Perjeta.

Algunas de las reacciones adversas que sufra pueden deberse a su cáncer de mama. Si se le administra Perjeta con Herceptin® y quimioterapia al mismo tiempo, algunas reacciones adversas también pueden deberse a 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 0800-77ROCHE (76243) o escribiendo a [argentina.safety@roche.com](mailto: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: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos> 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*).
- 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.

Cada envase contiene un vial.

*Fecha de última revisión:* agosto 2021.

*Mod Ind[según EMA]+RI+EMA (II0047-II0048-IB0056)+ANMAT (Nvo link RA y rcp 1)+CDS:  
11.0C+12.0C.*



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** INFORMACION PARA EL PACIENTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.10.14 20:25:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.10.14 20:25:45 -03:00