

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PERJETA [®] . (Pertuzumab).
Forma farmacéutica:	Concentrado para solución para infusión IV.
Fortaleza:	420 mg / 14 mL.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 14 mL.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante(s) del producto, ciudad(es), país(es):	1- GENETECH INC., Vacaville, Estados Unidos de América. Ingrediente farmacéutico activo. 2- ROCHE DIAGNOSTICS GMBH, Mannheim, Alemania. Producto terminado. 3- F.HOFFMAN-LA ROCHE SA, Kaiseraugst, Suiza. Acondicionamiento secundario
Número de Registro Sanitario:	B-14-001-L01.
Fecha de Inscripción:	7 de enero de 2014
Composición:	
Cada bulbo de 14 mL contiene:	
Pertuzumab 420 mg	
L-Histidina	
Ácido acético glacial	
Sacarosa	
Polisorbato 20	
Plazo de validez:	24 meses.
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C (refrigeración). No congelar. Protéjase de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama metastásico

PERJETA[®] está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante irreseccable, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

Cáncer de mama temprano

PERJETA[®] está indicado en combinación con HERCEPTIN[®] y quimioterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo temprano con un alto riesgo de recidiva.

Contraindicaciones:

PERJETA[®] está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pertuzumab o a alguno de los excipientes.

Precauciones:

Para mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, el nombre de marca del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el expediente del paciente.

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido PERJETA[®]. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (DVI [insuficiencia cardíaca congestiva]) fue mayor en los pacientes tratados con PERJETA[®] en combinación con HERCEPTIN[®] y quimioterapia en comparación con HERCEPTIN[®] más quimioterapia. Los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr un mayor riesgo de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia que contenía una antraciclina.

No se ha estudiado el uso de PERJETA[®] en pacientes con FEVI anterior al tratamiento $\geq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con HERCEPTIN[®]; enfermedades que puedan afectar a la función ventricular izquierda, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas hasta $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con PERJETA[®] y a intervalos regulares durante el tratamiento (ver tabla 1) a fin de comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $< 40\%$ o del $40\% - 45\%$ y se asocia con una disminución ≥ 10 puntos del valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de PERJETA[®] y HERCEPTIN[®] y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si en ese plazo no ha mejorado la FEVI, o ha disminuido aún más, se debe plantear seriamente la suspensión definitiva del tratamiento con PERJETA[®] y HERCEPTIN[®], a no ser que los beneficios para el paciente superen a los riesgos.

Tabla 1.- Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento	Vigilar la FEVI cada	Suspender la administración de PERJETA [®] y HERCEPTIN [®] durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores:	Reanudar la administración de PERJETA [®] y HERCEPTIN [®] después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores:				
Cáncer de mama metastásico	$\geq 50\%$	~12 semanas	Cualquiera de estas opciones <table border="1"> <tr> <td>$< 40\%$</td> <td>40 - 45 % con un descenso de $\geq 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento</td> </tr> </table>	$< 40\%$	40 - 45 % con un descenso de $\geq 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones <table border="1"> <tr> <td>$> 45\%$</td> <td>40 - 45 % con un descenso de $< 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento</td> </tr> </table>	$> 45\%$	40 - 45 % con un descenso de $< 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento
$< 40\%$	40 - 45 % con un descenso de $\geq 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento							
$> 45\%$	40 - 45 % con un descenso de $< 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento							
Cáncer de mama temprano	$\geq 55\%*$	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	$< 50\%$ con un descenso de $\geq 10\%$ puntos respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones <table border="1"> <tr> <td>$\geq 50\%$</td> <td>Descenso de $< 10\%$ puntos respecto al valor previo al tratamiento</td> </tr> </table>	$\geq 50\%$	Descenso de $< 10\%$ puntos respecto al valor previo al tratamiento		
$\geq 50\%$	Descenso de $< 10\%$ puntos respecto al valor previo al tratamiento							

* En los pacientes que reciben quimioterapia que contenga una antraciclina, antes de comenzar la administración de PERJETA® y HERCEPTIN® y tras completar el tratamiento con la antraciclina es necesario que la FEVI sea ≥ 50 %.

Reacciones relacionadas con la infusión

PERJETA® se ha asociado con reacciones a la infusión. Tras la administración de PERJETA®, se recomienda observar estrechamente al paciente durante 60 minutos después de la primera infusión y durante 30 minutos después de las infusiones posteriores. Si se produjera una reacción importante relacionada con la infusión, se reducirá la velocidad de ésta o se interrumpirá y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones graves relacionadas con la infusión. La evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento que se administró para tratarla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se debe observar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han observado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con PERJETA®. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para utilizarlos de inmediato. PERJETA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con PERJETA®, trastuzumab y docetaxel, tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento. Como el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con PERJETA® y las pacientes tratadas con placebo, la incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con PERJETA® se asocia a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Pertuzumab puede producir diarrea grave. En caso de aparición de diarrea grave, se debe iniciar la terapia antidiarreica y se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría. Cuando la diarrea esté bajo control, se puede restablecer el tratamiento con pertuzumab.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Los pacientes tratados con PERJETA® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice $> 2,0$ por FISH en un ensayo validado.

PERJETA® sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

PERJETA® debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

No se recomienda uso del producto en pacientes mayores de 65 años, adolescentes menores de 18 años, insuficiencia hepática, embarazo y durante lactancia y con otros esquemas de tratamiento.

Efectos indeseables:

La seguridad de PERJETA® se ha evaluado en más de 6000 pacientes, en ensayos de fase I-III en pacientes con diversas neoplasias malignas y que fueron tratados con PERJETA® en combinación con otros antineoplásicos. Entre estos estudios se encontraban los ensayos clínicos fundamentales

CLEOPATRA (n = 808), NEOSPHERE (n = 417), TRYPHAENA (n = 225) y APHINITY (n = 4804) [agrupados en la tabla 2]. La seguridad de PERJETA® estuvo generalmente en consonancia, aunque la incidencia de reacciones adversas y las reacciones adversas más frecuentes variaron dependiendo de si el PERJETA® se administró como monoterapia o en combinación con otros antineoplásicos.

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama temprano

La tabla 2 resumen las reacciones adversas de los grupos de tratamiento con PERJETA® de los siguientes ensayos clínicos fundamentales:

- CLEOPATRA (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) and TRYPHAENA (n = 218).
- APHINITY, en el que se administró tratamiento adyuvante con PERJETA® en combinación con HERCEPTIN® y un esquema de quimioterapia con un taxano que contenía o no una antraciclina a pacientes con CMT (n = 2364).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 30 %) de este conjunto de datos agrupados fueron las siguientes: diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las reacciones adversas de grado 3 - 4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (del inglés, Common Terminology Criteria for Adverse Events) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, National Cancer Institute) de los EE.UU. (NCI-CTCAE) más frecuentes (≥ 10 %) fueron la neutropenia y la neutropenia febril.

Dado que PERJETA® se utilizó junto con HERCEPTIN® y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100), rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy rara (< 1/10.000).

Tabla 2. Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con PERJETA®

Reacción adversa (Término preferido del MedDRA) Clase de órganos y sistemas	PERJETA® + HERCEPTIN® + quimioterapia ^{^ ^} n = 3344 ^{^ ^} (100 %) Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Todos los grados %	Grados 3 - 4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril*	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo**	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva**	0,1	< 0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente

Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	< 0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	< 0,1	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12,8	< 0,1	Muy frecuente
Infección del tracto respiratorio superior	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgias	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgias	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente
Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15,6	< 0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	< 0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	< 0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63,1	< 0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno de las uñas	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	< 0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	< 0,1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

^ La tabla 2 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento global en el estudio CLEOPATRA (fecha límite de obtención de datos: 11 de febrero de 2014; mediana del número de ciclos de PERJETA[®] administrados: 24); del periodo de tratamiento neoadyuvante en los estudios NEOSPHERE (mediana del número de ciclos de PERJETA[®] de 4 en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (mediana del número de ciclos de PERJETA[®] de 3 en el grupo de FEC / Ptz+T+D y de 6 en los grupos de Ptz+T+FEC / Ptz+T+D y de Ptz+TCH) y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY (mediana del número de ciclos de PERJETA[®]: 18).

^^ En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron PERJETA® + HERCEPTIN® sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron PERJETA® + docetaxel sin HERCEPTIN®.

^^^ En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados al placebo y sin exposición previa a PERJETA® pasaron a recibir este medicamento, y forman parte de los 3344 pacientes tratados con PERJETA®.

* En esta tabla el asterisco indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

** La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferidos del MedDRA notificados en cada estudio.

Información adicional sobre reacciones adversas seleccionadas

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con PERJETA® (8,3 % y 4,4 %, respectivamente). La incidencia de DSVI fue también menor en el grupo tratado con PERJETA® (1,8 % en el grupo del placebo y 1,0 % en el grupo tratado con PERJETA®) (Advertencias especiales y precauciones de uso).

En el estudio NEOSPHERE, la incidencia de DVI (durante el período de tratamiento general) fue mayor en los grupos tratados con PERJETA® (4,2 %) que en el grupo tratado con HERCEPTIN® y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DSVI sintomática en el grupo tratado con PERJETA® y HERCEPTIN®.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante el período de tratamiento general) fue del 8,3 % en el grupo tratado con PERJETA® más HERCEPTIN® y FEC y a continuación PERJETA® más HERCEPTIN® y docetaxel; 9,3 % en el grupo tratado con PERJETA® más HERCEPTIN® y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con PERJETA® en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con PERJETA® más HERCEPTIN® y docetaxel después de FEC (esto excluye a las pacientes que sufrieron una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir PERJETA® más HERCEPTIN® y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con PERJETA® en combinación con TCH. Ninguna paciente del grupo tratado con PERJETA® más HERCEPTIN® y FEC y a continuación PERJETA® más HERCEPTIN® y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV según la escala de la New York Heart Association (NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con PERJETA® más HERCEPTIN® y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con PERJETA® en combinación con HERCEPTIN® y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferido de «reducción de la fracción de eyección» según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con PERJETA® más HERCEPTIN® y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con PERJETA® en combinación con HERCEPTIN® y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 % respecto al valor inicial y hasta valores < 50 % fue de < 1 % (0,7 % de los pacientes tratados con PERJETA® frente al 0,3 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte de inclusión de datos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con PERJETA® y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI > 50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en los pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 % respecto al valor inicial y hasta un valor < 50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con PERJETA® y el 2,8 % de los que

recibieron el placebo; de ellos, el 79,4 % de los pacientes tratados con PERJETA® y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte de inclusión de datos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier acontecimiento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas, que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día en que se realizó ésta. En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la dosis inicial de PERJETA® se administró el día anterior a la administración de HERCEPTIN® y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas con PERJETA®. El primer día, cuando sólo se administró PERJETA®, la frecuencia general de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9.8 % en el grupo de placebo y del 13.0 % en el de PERJETA®; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones más frecuentes (≥ 1.0 %) relacionadas con la infusión en el grupo de PERJETA® fueron fiebre, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia (≥ 1.0 %) en el grupo de PERJETA® fueron fatiga, hipersensibilidad a los fármacos, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. Advertencias especiales y precauciones de uso).

En los ensayos NEOSPHERE y TRYPHAENA, PERJETA® se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión concordaron con las observadas en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el ensayo fundamental CLEOPATRA, la frecuencia general de acontecimientos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,1 % en los pacientes del grupo de placebo y del 11.0 % en los tratados con PERJETA®, de los cuales, el 2,5 % y el 2.0 %, respectivamente, fueron reacciones adversas de grado 3 - 4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, 2 pacientes del grupo de placebo y 4 del grupo de PERJETA® presentaron un episodio de anafilaxia (Advertencias especiales y precauciones de uso).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Basándose en las modificaciones que se efectuaron al tratamiento en estudio, la mayoría de las reacciones se consideraron secundarias a las infusiones de docetaxel.

En los ensayos NEOSPHERE y TRYPHAENA, los eventos de hipersensibilidad y anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con PERJETA® y docetaxel presentaron episodios de anafilaxia. En ambos estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia general más elevada de hipersensibilidad y anafilaxia correspondió al grupo tratado con PERJETA® y TCH (13,2% y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6% y el 1,3 % de los eventos, respectivamente fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del número de neutrófilos de grado 3 - 4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con PERJETA® y los grupos de referencia.

Experiencia poscomercialización

En la experiencia poscomercialización se ha identificado la siguiente reacción adversa con el empleo de PERJETA®, basada en notificaciones espontáneas de casos o en casos publicados en la

literatura médica. La reacción adversa se indica según la categoría de órgano, aparato o sistema afectado del MedDRA.

Tabla 3.- Reacciones adversas identificadas en la experiencia poscomercialización

<i>Categoría MedDRA (órgano, aparato o sistema afectado)</i>	<i>Reacción adversa</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Síndrome de lisis tumoral

Alteraciones analíticas

Las alteraciones analíticas notificadas en el marco de la postcomercialización son congruentes con los datos obtenidos en los ensayos clínicos de PERJETA®.

Posología y modo de administración:

Instrucciones generales

Los pacientes tratados con PERJETA® deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ por IHQ o un índice > 2,0 por hibridación *in situ* (ISH) en 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 unas instrucciones completas sobre la realización e interpretación del ensayo, por favor consulte el prospecto del procedimiento de ensayo HER2 validado.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Con el fin de prevenir los errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que está siendo preparado y administrado es PERJETA®.

PERJETA® sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

PERJETA® debe ser diluido por un profesional de la salud y administrado como una infusión intravenosa.

PERJETA® no debe administrarse en inyección IV rápida o bolo IV

Cáncer de mama metastásico y temprano

La dosis inicial recomendada de PERJETA® es de 840 mg, administrada en infusión IV de 60 minutos. Después debe administrarse una dosis de 420 mg, en infusión IV de 30-60 minutos, cada 3 semanas. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada infusión de PERJETA®. El periodo de observación debe finalizarse antes de comenzar la dosis posterior de HERCEPTIN® o la quimioterapia.

PERJETA® y HERCEPTIN® deben administrarse secuencialmente y pueden administrarse en cualquier orden. Cuando se administre con PERJETA®, se recomienda un esquema de administración cada 3 semanas para HERCEPTIN, ya sea como:

- una infusión IV con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg de peso corporal cada 3 semanas; o bien con
- una dosis fija de HERCEPTIN® en inyección subcutánea (s.c.) (600 mg) como dosis inicial y luego cada 3 semanas, independientemente del peso corporal.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, PERJETA® y HERCEPTIN® deben administrarse antes que el taxano. Cuando se administre con PERJETA®, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, PERJETA® y HERCEPTIN® deben administrarse tras completar la administración de la antraciclina.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

PERJETA® debe administrarse en combinación con HERCEPTIN® y docetaxel hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable. El tratamiento con PERJETA® y HERCEPTIN® puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Cáncer de mama temprano (CMT)

En el marco del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), PERJETA® debe administrarse en combinación con HERCEPTIN® durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos o hasta la recidiva de la enfermedad, o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama temprano, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. La administración de PERJETA® y de HERCEPTIN® debe comenzar el día 1 del primer ciclo que contenga un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Dosis retrasadas u olvidadas

En lo que respecta a las recomendaciones sobre las dosis retrasadas u olvidadas, se presenta la tabla 4.

Tabla 4.- Recomendaciones sobre las dosis retrasadas u olvidadas

Periodo entre dos dosis secuenciales	PERJETA®	HERCEPTIN®	
		IV	s.c.
< 6 semanas	La dosis de 420 mg de PERJETA® IV debe administrarse en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis de 6 mg/kg de HERCEPTIN® IV se administrará en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.	La dosis fija de 600 mg de HERCEPTIN® s.c. se administrará en cuanto sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de PERJETA® IV debe readministrarse en una infusión de 60 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 420 mg en infusión IV de 30-60 minutos, cada 3 semanas.	La dosis de carga de 8 mg/kg de HERCEPTIN® IV debe readministrarse en una infusión de aproximadamente 90 minutos; posteriormente se administrará una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg en infusión IV de 30 o 90 minutos, cada 3 semanas.	

Modificación de la dosis

PERJETA® debe retirarse si se suspende el tratamiento con HERCEPTIN®.

No se recomienda reducir la dosis de PERJETA® ni de HERCEPTIN®.

Por lo que respecta a modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, la velocidad de la infusión de PERJETA® puede reducirse o interrumpir la administración.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), la infusión debe suspenderse inmediata y permanentemente.

Disfunción ventricular izquierda

Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de PERJETA® en niños y adolescentes menores de 18 años.

Uso en geriatría: No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad ≥ 65 años.

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.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de PERJETA® en pacientes con insuficiencia hepática.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se evidenció ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes del docetaxel o el trastuzumab coadministrado con pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

En cinco estudios se han evaluado los efectos de PERJETA® en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina. No se evidenció alguna interacción farmacocinética entre PERJETA® y alguno de los otros fármacos. La farmacocinética de PERJETA® en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Uso en embarazo y lactancia:

Se evitará el uso de PERJETA® durante el embarazo, a no ser que el beneficio esperado para la madre supere al riesgo para el feto. Las mujeres en edad de procrear y aquellas que sean pareja de varones en edad de procrear, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de PERJETA® y en los 6 meses siguientes a la administración de la última dosis de PERJETA®.

No se han realizado estudios de PERJETA® en mujeres embarazadas. La administración de PERJETA® a macacos de Java durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embriofetal.

Teniendo en cuenta estos estudios en animales y el mecanismo de acción, se considera que PERJETA® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Parto

No se ha estudiado la seguridad del uso de PERJETA® durante el parto.

Lactancia

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño para el lactante, se debe decidir si se suspende la lactancia materna o la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la semivida de eliminación del pertuzumab.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No hay experiencia con sobredosis en ensayos clínicos. No se ha estudiado el uso de dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá vigilarse estrechamente a las pacientes en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurarse el tratamiento sintomático apropiado.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: L01XC13.

Grupo farmacoterapéutico: L - Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01 - Agentes antineoplásicos), L01X - Otros agentes antineoplásicos, L01XC - Anticuerpos monoclonales.

Mecanismo de acción

PERJETA[®] es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa específicamente en el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) del receptor proteínico HER2 (receptor del factor de crecimiento epidérmico humano de tipo 2) y que, por tanto, inhibe la heterodimerización de HER2 dependiente de ligandos con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, el pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligandos a través de dos vías principales de transmisión de señales: la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede detener el crecimiento celular y la apoptosis, respectivamente. Además, PERJETA[®] interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.

Aunque PERJETA[®] en monoterapia inhibía la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de PERJETA[®] y HERCEPTIN[®] aumentaba significativamente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos con sobreexpresión de HER2.

Estudios clínicos / Eficacia

Cáncer de mama metastásico

PERJETA[®] en combinación con HERCEPTIN[®] y docetaxel

CLEOPATRA fue un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento (doble ciego) y controlado con placebo que se realizó en 808 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, metastásico o localmente recidivante e irrecesable que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se requería tomar muestras del tumor mamario para mostrar la sobreexpresión de HER2, definida como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica o un índice de amplificación por FISH (hibridación *in situ* con sondas fluorescentes) $\geq 2,0$, según la determinación de un laboratorio central. Se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para que recibieran placebo más HERCEPTIN[®] y docetaxel o PERJETA[®] más HERCEPTIN[®] y docetaxel. La aleatorización se estratificó según el estado respecto al tratamiento anterior (con o sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante anterior) y la región geográfica (Europa, América del Norte, América del Sur y Asia). En el caso de los pacientes que habían recibido anteriormente tratamiento adyuvante o neoadyuvante, se exigió un intervalo sin enfermedad de al menos 12 meses antes de incluirlos en el ensayo.

PERJETA® y HERCEPTIN® se administraron por vía IV tal como se indica en el apartado 2.2 Posología y forma de administración. Los pacientes fueron tratados con PERJETA® y HERCEPTIN® hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento o hasta que aparecieran reacciones adversas que no respondieran al tratamiento. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión IV, cada 3 semanas, durante al menos 6 ciclos. En el caso de que la dosis inicial de docetaxel se tolerara bien, podía aumentarse hasta 100 mg/m² a criterio del investigador.

En el momento de realizar el análisis principal, la media del número de ciclos recibidos del tratamiento en estudio fue de 16,2 en el grupo de placebo y de 19,9 en el de PERJETA®.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin progresión (SLP), evaluada por un comité institucional de revisión (CIR) y definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o el fallecimiento (por cualquier causa), en el caso de que la muerte tuviera lugar en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor. Las variables secundarias de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SG), la SLP (evaluada por el investigador), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas según el cuestionario de la calidad de vida FACT-B.

Las características demográficas estaban bien equilibradas (la mediana de la edad fue de 54 años, la mayoría de los pacientes [59 %] eran blancos y todos salvo 2 eran mujeres). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con receptores hormonales (definidos como aquellos que presentan receptores de estrógenos [RE], receptores de progesterona [RPg] o ambos) y cerca de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido anteriormente tratamiento adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47,3 %] en el grupo de placebo y 184 pacientes [45,8 %] en el de PERJETA®).

En el momento de realizar el análisis principal de la SLP, un total de 242 pacientes (59 %) del grupo de placebo y 191 pacientes (47,5 %) del de PERJETA® presentaban enfermedad progresiva según la confirmación del CIR o habían muerto en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor.

El estudio CLEOPATRA evidenció una mejoría estadísticamente significativa de la SLP evaluada por el comité institucional de revisión (CIR) (hazard ratio [HR]: 0,62; IC del 95 %: 0,51 - 0,75; p < 0,0001) en el grupo de PERJETA® en comparación con el grupo de placebo, y un aumento de la mediana de la SLP de 6,1 meses (mediana de la SLP de 12,4 meses en el grupo de placebo y 18,5 meses en el de PERJETA®) (figura 1). Los resultados de la SLP evaluada por el investigador fueron comparables a los de la SLP evaluada por el CIR (la mediana de la SLP fue de 12,4 meses con placebo y de 18,5 meses con PERJETA®) (tabla 4). Se obtuvieron resultados coherentes en todos los subgrupos pre especificados de pacientes, como los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el cáncer de mama metastásico con o sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante anterior (figura 2).

Los resultados sobre la eficacia que se obtuvieron en el ensayo CLEOPATRA se resumen en la tabla 5.

Tabla 5.- Resumen de los datos sobre la eficacia obtenidos en el estudio CLEOPATRA

Variable	Placebo + HERCEPTIN® + docetaxel n = 406	PERJETA® + HERCEPTIN® + docetaxel n = 402	HR (IC del 95%)	Valor p
Punto final primario				
Sobrevida libre de progresión (evaluación del CIR)				
N.º de pacientes con un acontecimiento	242 (59 %)	191 (47,5 %)	0,62 [0,51; 0,75]	< 0,0001
Mediana (meses)	12,4	18,5		

Puntos finales secundarios				
Sobrevida global (análisis global de la SG)				
N.º de pacientes con un acontecimiento* (Mediana, meses)	221 (54,4 %) 40,8	168 (41,8 %) 56,5	0,68 [0,56; 0,84]	0,0002
Sobrevida libre de enfermedad (evaluación del investigador)				
N.º de pacientes con un acontecimiento (Mediana (meses))	250 (61,6 %) 12,4	201 (50,0 %) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	< 0,0001
Tasa de respuesta objetiva (TRO)				
N.º de pacientes con un acontecimiento	336	343		
Pacientes con respuesta**	233 (69,3 %)	275 (80,2 %)		
IC del 95 % de la TRO (%)	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	Diferencia en TRO: 10,8 % [4,2, 17,5%]	0,0011
Respuesta completa (RC)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta parcial (RP)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Enfermedad progresiva (EP)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Duración de la respuesta [^]				
n	233	275		
Mediana (semanas)	54,1	87,6		
IC del 95 % de la mediana	[46;64]	[71;106]		

Análisis final de la supervivencia global, fecha de corte de inclusión de datos 11 de febrero del 2014.

** Pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP confirmada, según los criterios RECIST.

[^] Evaluada en pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP.

La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las evaluaciones del tumor por parte del CIR.

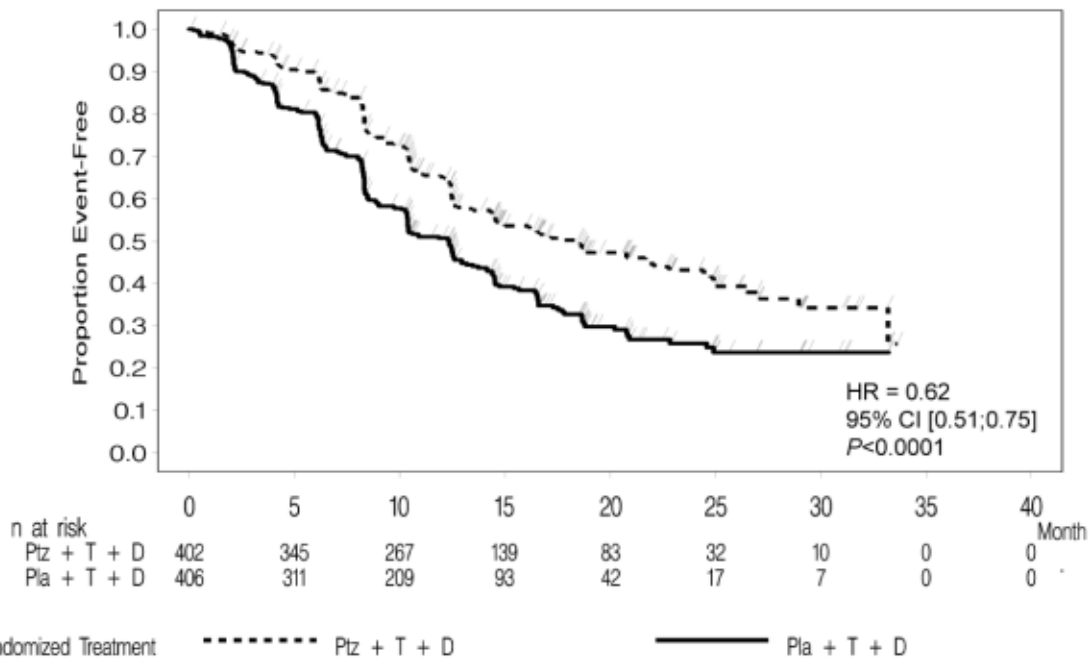


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CIR

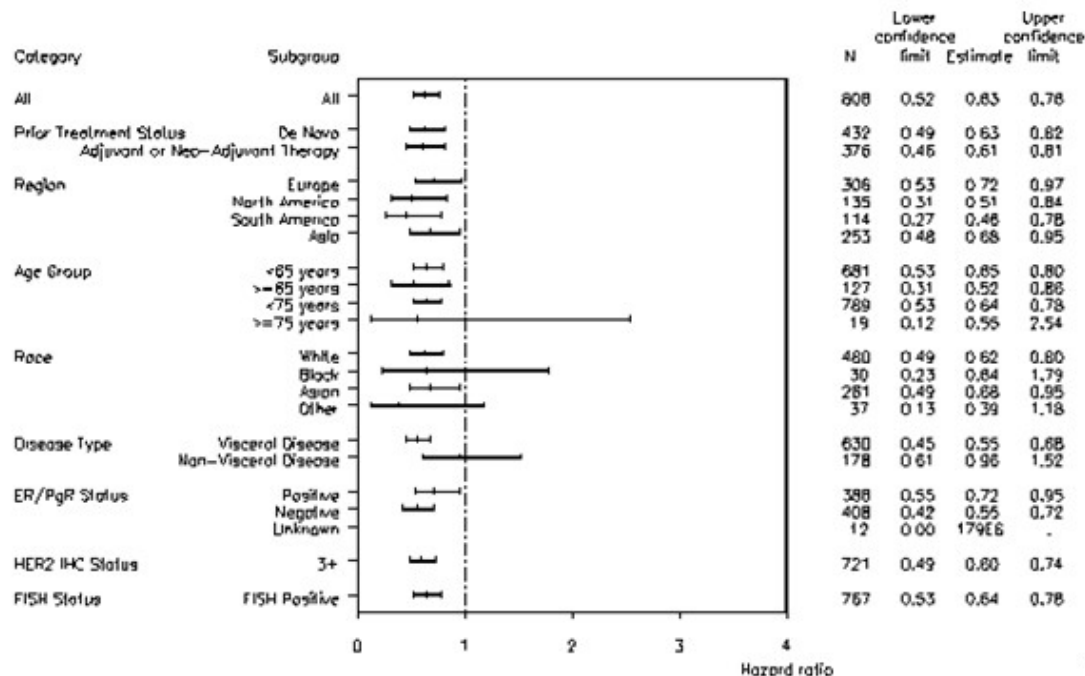


Figura 2. Sobrevida sin progresión evaluada por el CIR, por subgrupo de pacientes

Category: Categoría; Subgroup: Subgrupo; All: Todos; Prior Treatment Status: Estado respecto al tratamiento previo; De Novo: *De novo*; Adjuvant or Neo-Adjuvant Therapy: Tratamiento adyuvante o neoadyuvante; Region: Región; Europe: Europa; North America: América del Norte; South America: América del Sur; Asia: Asia; Age group: Grupo de edad; Years: Años; Race: Raza; White: Blanca; Black: Negra; Asian: Asiática; Other: Otra; Disease Type: Tipo de enfermedad; Visceral Disease: Enfermedad visceral; Non-visceral disease: Enfermedad no visceral; ER/PgR Status: Estado respecto a los RE/ (RPG); Positive: Positivo; Negative: Negativo; Unknown: Desconocido; HER2 IHC Status: Estado respecto a HER2 (IHQ); FISH Status: Estado según la FISH; FISH positive: FISH-positivo. Lower confidence limit: Límite inferior del intervalo de confianza; Estimate: Estimación; Upper confidence limit: Límite superior del intervalo de confianza; Hazard ratio: *Hazard ratio*.

En el análisis principal de eficacia, un análisis provisional de supervivencia global (SG) mostró una fuerte tendencia sugestiva de un beneficio de supervivencia a favor del grupo tratado con PERJETA®.

Un análisis provisional de la SG realizado un año después del análisis principal de eficacia, evidenció un beneficio en la supervivencia global estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con PERJETA® (HR 0.66; p = 0.0008, prueba de orden logarítmico). La mediana de tiempo hasta la muerte fue de 37.6 meses en el grupo tratado con placebo y aún no se ha alcanzado en el grupo tratado con PERJETA®.

Se realizó el análisis final de la SG cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo del placebo y 168 en el grupo de PERJETA®). El beneficio estadísticamente significativo en lo que respecta a la SG a favor del grupo tratado con PERJETA® se mantuvo (HR = 0,68; p = 0,0002, prueba de orden logarítmico). La mediana del tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue de 40,8 meses en el grupo del placebo y de 56,5 meses en el grupo de PERJETA® (v. tabla 4, figura 3).

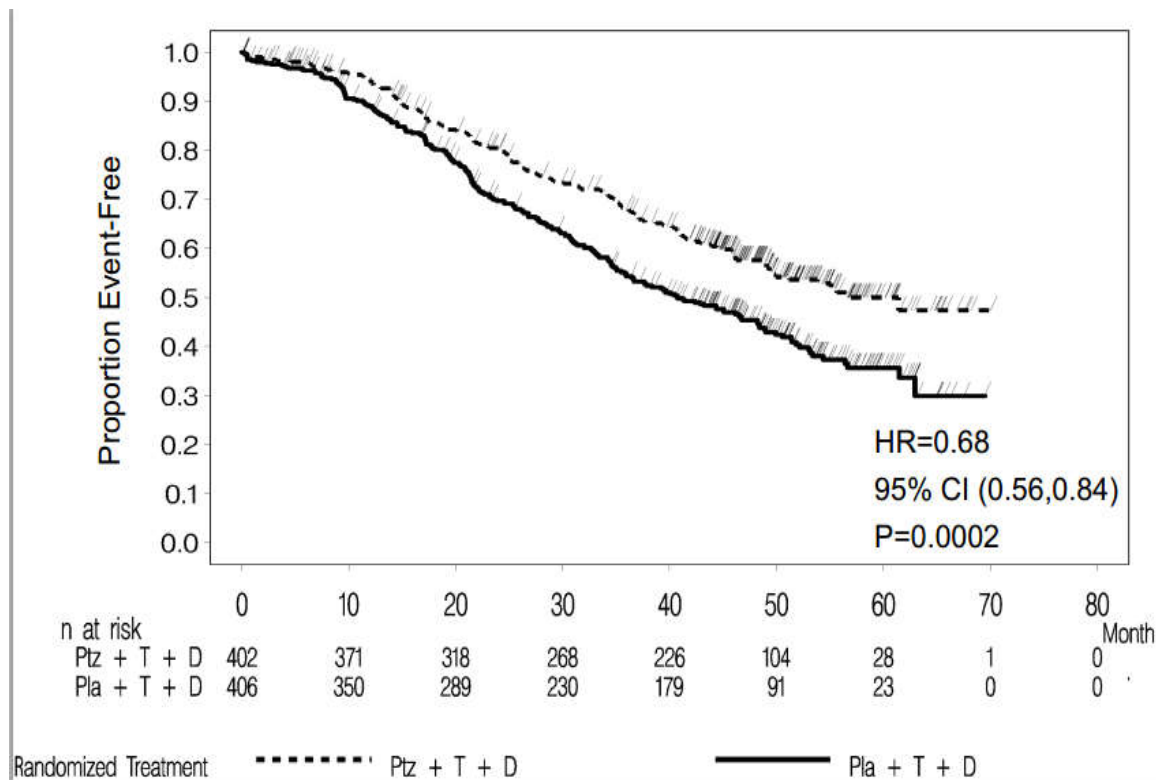


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global

EVENT = ACONTECIMIENTO

n at risk = n en riesgo Ptz + T + D = Ptz + T + D

Month = Mes

Randomized Treatment = Tratamiento aleatorizado

No se registró alguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a la calidad de vida relacionada con la salud, evaluada mediante el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas en la subescala TOI-PFB de la escala FACT-B, definida como una reducción de 5 puntos en la puntuación de la subescala (HR: 0,97; IC del 95 %: 0,81 - 1,16). En un análisis exploratorio, el riesgo de presentar una progresión de los síntomas en la subescala del cáncer de mama de la escala FACT-B (definida como una reducción de 2 puntos en la puntuación de la subescala) fue menor en los pacientes tratados con PERJETA® en combinación con HERCEPTIN® y docetaxel que en los tratados sólo con HERCEPTIN® y docetaxel (HR: 0,78, IC del 95 %: 0,65 - 0,94).

BO17929

BO17929 fue un estudio de fase II, no aleatorizado y con un solo grupo, en el que se administró PERJETA® a pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico que habían recibido previamente tratamiento con HERCEPTIN®. El ensayo constaba de 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2

66 pacientes de los cohortes 1 y 2 recibieron al menos una dosis de PERJETA® y HERCEPTIN® (toda la población tratada y todos los pacientes habían recibido anteriormente tratamiento del cáncer metastásico; la mitad recibieron tratamiento de segunda línea del cáncer metastásico y un 35 % tratamiento de tercera línea y de líneas posteriores; además, el 71 % había recibido quimioterapia neoadyuvante).

En el momento de realizar el análisis principal, la mediana de la duración del tratamiento en estudio fue de 9 ciclos (27 semanas). En la tabla 3 se presentan la TRG y la tasa de beneficio clínico (TBC) en el momento del análisis principal. La mediana de la SLP y el tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) fueron de 24 semanas. La mediana del tiempo transcurrido hasta la respuesta fue de 11 semanas; en los pacientes con respuesta, la mediana de la duración de la respuesta fue de 25 semanas.

Cohorte 3:

29 pacientes recibieron al menos un ciclo de PERJETA[®]. De estos 29 pacientes, 12 participaron en una fase de monoterapia solamente y 17 comenzaron a recibir tratamiento con PERJETA[®] y HERCEPTIN[®] cuando presentaban progresión documentada en tratamiento con PERJETA[®] solo. Los 29 pacientes habían sufrido la progresión de la enfermedad en el tratamiento de primera línea del cáncer metastásico, y en el 41,4 % se registró también progresión de la enfermedad después del tratamiento de segunda línea. Todos los pacientes del cohorte 3 recibieron al menos una dosis completa de PERJETA[®]. Los pacientes tratados con PERJETA[®] y HERCEPTIN[®] recibieron 12 ciclos en conjunto (mediana). La tabla 6 muestra que PERJETA[®] en monoterapia tuvo una actividad moderada en los pacientes después del fracaso de HERCEPTIN[®] (columna central). Estas respuestas ocurrieron en pacientes cuyo cáncer había progresado recientemente en el tratamiento con cada uno de los anticuerpos cuando se administraron por separado. Además, en 3 pacientes permaneció estable la enfermedad durante al menos 6 meses, con una tasa de beneficio clínico del 35,3 %.

Tabla 6. Estudio BO17929: Datos de la eficacia

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

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de tratamiento

Cáncer de mama temprano

ESTUDIO APHINITY (BO25126)

El estudio APHINITY es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, comparativo con placebo, realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo temprano a los que se extirpó el tumor primario antes de la aleatorización. Luego se asignó aleatoriamente a los pacientes al tratamiento con PERJETA[®] o al placebo, en combinación con HERCEPTIN[®] y quimioterapia adyuvantes. Con cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia habituales que contienen o no contienen una antraciclina:

- 3 ó 4 ciclos de FEC o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguidos por 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel administrado semanalmente;
- 4 ciclos de AC o de EC, seguidos por 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel administrado semanalmente;
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino.

PERJETA® y HERCEPTIN® se administraron por vía IV (v. 2.2 Posología y forma de administración) cada 3 semanas, comenzando el día 1 del primer ciclo que contuviera un taxano, durante un total de 52 semanas (máximo de 18 ciclos) o hasta la recidiva, la retirada del consentimiento o la aparición de reacciones adversas que no puedan resolverse con tratamiento. Se administraron las dosis habituales de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino. Tras completar la quimioterapia, los pacientes recibieron radioterapia, tratamiento hormonal o ambos, conforme a los esquemas clínicos locales.

La variable principal de valoración del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de recidiva homolateral local o regional del cáncer de mama invasivo, metástasis a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, o hasta la muerte por cualquier causa.

Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de la edad fue de 51 años y más del 99 % de los pacientes eran mujeres. La mayoría de los pacientes presentaban afectación ganglionar (63 %), tenían tumores con receptores hormonales (64 %) y eran de raza blanca (71 %).

Tras una mediana de seguimiento de hasta 45,4 meses, el estudio APHINITY evidenció una reducción del 19 % (hazard ratio [HR] = 0,81) del riesgo de recidiva o muerte en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir PERJETA®, en comparación con los pacientes asignados al placebo.

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio APHINITY se resumen en la tabla 7 y en las figuras 4 y 5.

Tabla 7. Eficacia global (población ITT)

	PERJETA® + HERCEPTIN® + quimioterapia N = 2400	Placebo + HERCEPTIN® + quimioterapia N = 2404
Punto final primario		
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)		
N.º (%) de pacientes con eventos	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC 95 %]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valor de <i>p</i> (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0446	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Puntos finales secundarios¹		
SLEI incluidos segundo cánceres primarios no mamaros		
N.º (%) de pacientes con eventos	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC 95 %]	0,82 [0,68, 0,99]	

Valor de p (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
N.º (%) de pacientes con eventos	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC 95 %]	0,81 [0,67, 0,98]	
Valor de p (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0327	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supervivencia global (SG)⁴		
N.º (%) de pacientes con eventos	80 (3,3%)	89 (3,7%)
HR [IC 95 %]	0,89 [0,66, 1,21]	
Valor de p (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,4673	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	97,7 [97,0, 98,3]	97,7 [97,1, 98,3]
Intervalo sin recidiva (ISR)		
N.º (%) de pacientes con eventos	138 (5,8%)	173 (7,2%)
HR [IC 95 %]	0,79 [0,63, 0,99]	
Valor de p (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	95,2 [94,3, 96,1]	94,3 [93,3, 95,2]
Intervalo sin metástasis a distancia (ISMD)		
N.º (%) de pacientes con eventos	119 (5,0%)	145 (6,0%)
HR [IC 95 %]	0,82 [0,64, 1,04]	
Valor de p (prueba de orden logarítmico estratificada ²)	0,1007	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	95,7 [94,9, 96,5]	95,1 [94,3, 96,0]

Clave de las abreviaturas (tabla 7): HR: razón de riesgos instantáneos (hazard ratio); IC: intervalo de confianza; ITT: Intención de tratar.

1. Se analizaron jerárquicamente todas las variables secundarias de valoración, con la excepción del ISR y el ISMD.
2. Todos los análisis se estratificaron en función del estado respecto a la afectación ganglionar, la versión del protocolo, el estado en cuanto a los receptores hormonales determinado centralmente y el esquema de quimioterapia adyuvante.
3. La tasa de pacientes sin eventos a los 3 años se calculó a partir de estimaciones de Kaplan-Meier.
4. Datos procedentes del primer análisis provisional

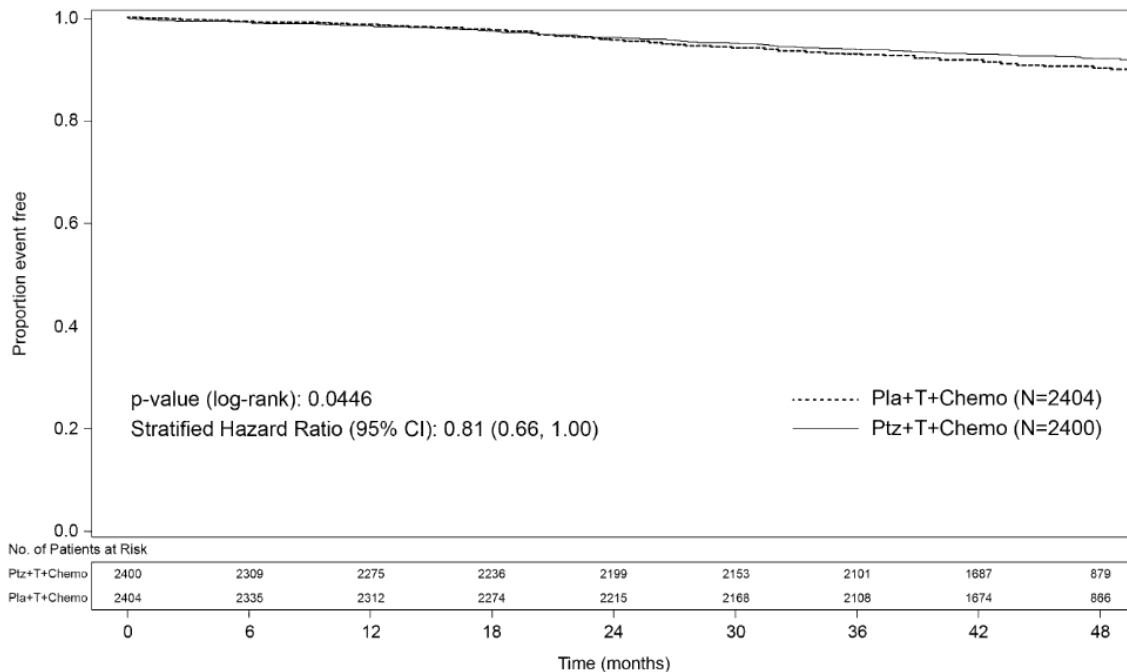


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad invasiva

Pla: placebo; Ptz: pertuzumab (PERJETA®); T: trastuzumab (HERCEPTIN®)

Proportion Event-Free: Proporción de pacientes sin eventos; p-value (log-rank): valor de p (prueba de orden logarítmico); Stratified: estratificado; Chemo: quimioterapia; No. Patients at Risk: N.º de pacientes en riesgo; Time (months): Tiempo (meses).

La estimación de la SLEI a los 4 años fue del 92,3 % en el grupo tratado con PERJETA® y del 90,6 % en el grupo que recibió el placebo. En el momento de la estimación, la mediana del seguimiento era de 45,4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

Se observaron resultados coherentes en la mayoría de los subgrupos de pacientes preespecificados. Los beneficios de PERJETA® fueron más evidentes en los pacientes de ciertos grupos de alto riesgo, especialmente en los pacientes con cáncer con afectación ganglionar o sin receptores hormonales.

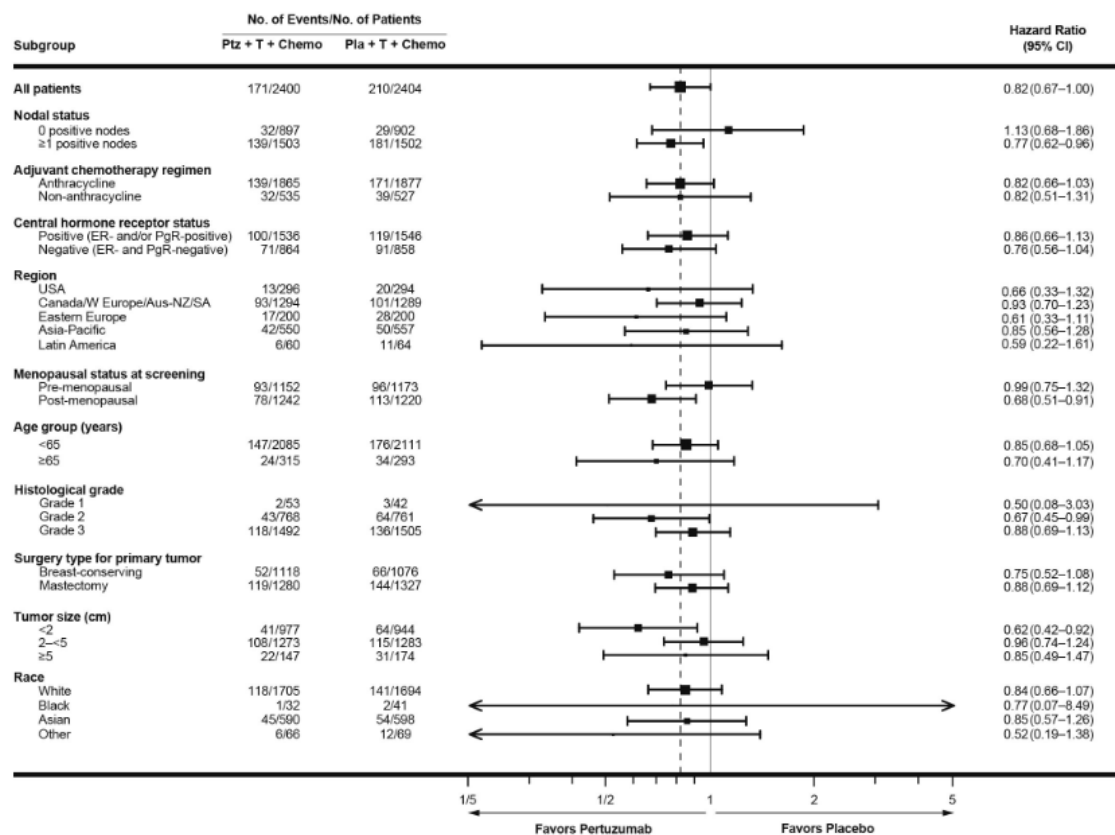


Figura 5. Gráfico de bosque de la supervivencia libre de enfermedad invasiva por subgrupo

Pla: placebo; Ptz: pertuzumab (PERJETA®); T: trastuzumab (HERCEPTIN®)

Subgroup: Subgrupo; No. of Events/No. of Patients: N.º de eventos/N.º de pacientes; Chemo: Quimioterapia; 95% CI: IC 95 %; All patients: Todos los pacientes; Nodal status: Estado respecto a la afectación ganglionar; 0 positive nodes: 0 ganglios afectados; ≥1 positive nodes: ≥1 ganglios afectados; Adjuvant chemotherapy regimen; Esquema de quimioterapia adyuvante; Anthracycline: Con antraciclina; Non-anthracycline: Sin antraciclina; Central hormone receptor status: Estado respecto a los receptores hormonales determinado centralmente; Positive (ER- and/or PgR-positive): Positivo (RE-positivo y/o RPG-positivo); Negative (ER- and/or PgR-negative): Negativo (RE-negativo y/o RPG-negativo); Region: Región; USA: EE.UU.; Canada/W Europe/Aus-NZ/SA: Canadá/Europa occidental/Australia y Nueva Zelanda/Sur de Asia; Eastern Europe: Europa oriental; Asia-Pacific: Asia y región del Pacífico; Latin America; Latinoamérica; Menopausal status at screening: Estado menopáusico en la preselección; Pre-menopausal: Premenopáusico; Post-menopausal: Posmenopáusico; Age group (years): Grupo de edad (años); Histological grade: Grado histológico; Grade: Grado; Surgery type for primary tumor: Tipo de intervención quirúrgica para el tumor primario; Breast-conserving: Conservadora de la mama; Mastectomy: Mastectomía; Tumor size (cm): Tamaño tumoral (cm); Race: Raza; White: Blanca; Black: Negra; Asian: Asiática; Other: Otras.

Las estimaciones de la tasa de SLEI en el subgrupo de pacientes con afectación ganglionar fueron del 92,0 % frente al 90,2 % a los 3 años y del 89,9 % frente al 86,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con PERJETA® en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo sin afectación ganglionar, las estimaciones de la tasa de SLEI fueron del 97,5 % frente al 98,4 % a los 3 años y del 96,2 % frente al 96,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con PERJETA® en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales, las estimaciones de la SLEI fueron del 94,8 % frente al 94,4 % a los 3 años y del 93,0 % frente al 91,6 % a los 4 años en los pacientes tratados con PERJETA® en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo de pacientes con tumores sin receptores hormonales, las estimaciones de la tasa de SLEI fueron del 92,8 % frente al 91,2 % a los 3 años y del 91,0 % frente al 88,7 % a los 4 años en los pacientes tratados con PERJETA® en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente.

Resultados percibidos por los pacientes (RPP)

Entre los puntos finales secundarios se encontraban la evaluación del estado de salud general, el funcionamiento de rol y el funcionamiento físico, y los efectos secundarios del tratamiento notificados por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 (cuestionario de la calidad de vida, módulo general de 30 preguntas) y QLQ-BR23 (cuestionario de la calidad de vida, módulo específico del cáncer de mama de 23 preguntas) de la EORTC (Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer; del inglés, European Organization of Research and Treatment of Cancer). En los análisis de los resultados percibidos por los pacientes, una diferencia de 10 puntos se consideró clínicamente significativa.

Las puntuaciones de los pacientes sobre el funcionamiento físico, el estado general de salud y la diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La media de la disminución respecto al inicio del estudio en ese momento en lo que respecta al funcionamiento físico fue de -10,7 (IC 95 %: -11,4, -10,0) en el grupo de PERJETA[®] y de -10,6 (IC 95 %: -11,4, -9,9) en el grupo del placebo; en cuanto al estado general de salud, fue de -11,2 (IC 95 %: -12,2, -10,2) en el grupo de PERJETA[®] y de -10,2 (IC 95 %: -11,1, -9,2) en el grupo del placebo. La variación en los síntomas de diarrea aumentó hasta +22,3 (IC 95 %: 21,0, 23,6) en el grupo de PERJETA[®] frente a +9,2 (IC 95 %: 8,2, 10,2) en el grupo del placebo.

Posteriormente, en ambos grupos, las puntuaciones del funcionamiento físico y del estado general de salud recuperaron los valores iniciales durante el tratamiento dirigido. Los síntomas de diarrea recuperaron sus valores iniciales después del tratamiento dirigido contra HER2 en el grupo de PERJETA[®]. La adición de PERJETA[®] al tratamiento con HERCEPTIN[®] más quimioterapia no afectó al funcionamiento de rol general de los pacientes en el transcurso del estudio.

Inmunogenicidad

En el estudio clínico fundamental CLEOPATRA, los pacientes se sometieron en múltiples momentos a análisis de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) contra a PERJETA[®]. Positividad para AAF se detectó en el 6,7% (25/372) de los pacientes del grupo de placebo y el 3,3% (13/389) de los del grupo de PERJETA[®]. En BERENICE, se detectaron AAF en el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con PERJETA[®]. Ninguno de estos pacientes presentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad relacionadas claramente con los AAF.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en alto grado de diversos factores como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, el método analítico aplicado, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a PERJETA[®] con la de anticuerpos frente a otros productos puede ser engañosa.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

En múltiples estudios clínicos y en diversas indicaciones, no varió el aclaramiento del pertuzumab en dosis de 2 - 25 mg/kg. En el análisis de farmacocinética poblacional realizado en 481 pacientes, la mediana del aclaramiento (Cl) de pertuzumab fue de 0.235 L/día, y la mediana de la semivida, de 18 días.

El resultado del análisis de farmacocinética poblacional apuntaba a la ausencia de diferencias farmacocinéticas por razón de edad, sexo o raza (japoneses en comparación con no japoneses). Las covariables principales que influían en el Cl eran la albúmina y la masa corporal magra basales. El aclaramiento disminuía en los pacientes con cifras basales de albúmina más altas y aumentaba en los pacientes con una masa corporal magra mayor. Ahora bien, los análisis de la sensibilidad efectuados con la dosis y la pauta recomendadas de PERJETA[®] revelaron que en los valores extremos de estas dos covariables, no había algún impacto importante sobre la capacidad para alcanzar las concentraciones en equilibrio deseadas, identificadas en modelos

preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de PERJETA[®] en función de estas covariables.

Los resultados farmacocinéticos del pertuzumab en el estudio de los estudios NEOSPHERE y APHINITY concordaron con las predicciones realizadas a partir del modelo farmacocinético poblacional previo. No se observaron diferencias en la farmacocinética del pertuzumab en pacientes con cáncer de mama temprano en comparación con los pacientes con cáncer de mama metastásico.

Absorción

El PERJETA[®] se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

Distribución

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución central (V_c) y periférico (V_p) en el compartimiento de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo del PERJETA[®]. El aclaramiento de los anticuerpos tiene lugar por catabolismo principalmente.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de PERJETA[®] fue de 0,235 litros / día y la mediana de la semivida fue de 18 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población geriátrica

No se han realizado estudios específicos del PERJETA[®] en pacientes geriátricos. En el análisis de farmacocinética poblacional, la edad no afectó de manera significativa a la farmacocinética del PERJETA[®]. El 32,5 % (n = 143) de los pacientes de este análisis tenían ≥ 65 años, y el 9,1 % (n = 40), ≥ 75 años.

Insuficiencia renal

No se ha realizado algún estudio formal de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal.

De acuerdo con los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, no es de esperar que la insuficiencia renal influya en la exposición al PERJETA[®]; ahora bien, eran limitados los datos incluidos de pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno del PERJETA[®].

Genotoxicidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutágeno del PERJETA[®].

Trastornos de la fertilidad

No se han realizado estudios específicos en animales para evaluar los efectos del PERJETA[®] en la fecundidad. En estudios de la toxicidad con dosis múltiples de hasta seis meses de duración en macacos de Java, no se observaron efectos adversos en los órganos de la reproducción masculinos ni femeninos.

Toxicidad en la función reproductora

Se han realizado estudios de toxicidad en la función reproductora de macacos de Java con dosis iniciales de 30 - 150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10 - 100 mg/kg, que representan exposiciones clínicamente relevantes. Se observó que la administración IV del PERJETA® entre los días de gestación 19 y 50 (periodo de la organogénesis) era embriotóxica y que aumentaban las muertes embriofetales entre los días de gestación 25 y 70 en función de la dosis. En el día de gestación 100 se registraron desarrollo renal retardado y oligohidramnios.

Otros efectos

La administración IV semanal de PERJETA® a macacos de Java en dosis de hasta 150 mg/kg se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores se observó diarrea leve intermitente asociada con el tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (7 - 26 dosis semanales) se tradujo en episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, la cual se controló con la administración de líquidos por vía intravenosa

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Instrucciones para la dilución

PERJETA® es de un solo uso y se administra por vía intravenosa mediante perfusión.

PERJETA® no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, hay que tener cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada para perfusión y debe prepararla un profesional sanitario.

La preparación de PERJETA® debe realizarla asépticamente un profesional médico o paramédico usando técnica aséptica.

Extráigase del vial 14 mL de concentrado líquido de PERJETA® y dilúyase en una bolsa de infusión de PVC o poliolefina sin PVC de 250 mL con solución salina isotónica (0,9 %).

Después de la dilución, 1 mL de la solución contiene 3,36 mg de pertuzumab (840 mg / 250 mL) para la dosis inicial, donde dos viales son requeridos y aproximadamente 1,68 mg de pertuzumab (420 mg / 250 mL) para la dosis de mantenimiento donde solamente un vial es requerido.

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %).

Inviértase la bolsa suavemente para mezclar la solución sin que se produzca espuma.

Los productos de uso parenteral deben examinarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. Una vez preparada la infusión, adminístrese inmediatamente.

Incompatibilidades

No se ha descrito alguna incompatibilidad entre PERJETA® y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o poliolefina sin PVC.

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %) para diluir PERJETA®, ya que era química y físicamente inestable en tales soluciones (formulaciones líquidas diluidas de PERJETA® en bolsas para infusión IV con G5A no mantenían estable el pH después de permanecer a temperatura ambiente [27 – 33 °C] durante 24 horas, seguidas de 24 horas a temperatura de refrigeración [2 – 8 °C]).

No se debe mezclar o diluir PERJETA® con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados / caducados

La liberación de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Todo medicamento no utilizado o material de desecho, debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales o incinerar en una instalación adecuada con chorro de gas por tubo.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2020-07-23.