

PHESGO***PERTUZUMAB Y TRASTUZUMAB***

La información recogida en esta ficha técnica es válida para Phesgo exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN**1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO****Combinaciones de agentes antineoplásicos**

Código ATC: ~~No asignado todavía~~ **L01XY02**

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea (s.c.)

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD

Producto estéril

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principios activos: pertuzumab y trastuzumab

Phesgo es una solución entre transparente y opalescente, entre incolora y ligeramente parda, que se presenta en viales unidosis con solución estéril, sin conservantes y apirógena.

Los viales unidosis contienen:

1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab en 15 ml de solución en un vial

600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab en 10 ml de solución en un vial

Excipientes:

Phesgo contiene vorhialuronidasa α (hialuronidasa humana recombinante [rHuPH20]), una enzima que se utiliza para aumentar la dispersión y la absorción de fármacos coformulados cuando se administran por vía s.c. L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidratada, α - α -trehalosa dihidratada, sucrosa, polisorbato 20, L-metionina, agua para inyectables

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

2. DATOS CLÍNICOS**2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Cáncer de mama temprano (CMt)**

Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o temprano (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama temprano (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos*);
- el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano con gran riesgo de recidiva (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos*).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irreseccable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**Selección de los pacientes**

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama temprano

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama temprano y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación ^{a, b}
Dosis de carga	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

^a Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.

^b El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m².

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

Cáncer de mama temprano (CMt)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3–6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables 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. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia (v. 3.1.2 *Ensayos clínicos/Estudios de eficacia*).

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada. A partir de entonces, continuar con la pauta cada 3 semanas.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Disfunción del ventrículo izquierdo

Véase el apartado 2.4 *Advertencias y precauciones* para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

2.2.1 Pautas posológicas especiales**Uso en pediatría**

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

Uso en geriatría

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes > 75 años de edad (v. 2.5.5 *Uso en geriatría* y 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de pacientes con disfunción renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el Phesgo y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (CMi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

	FEVI antes del tratamiento:	Vigilar la FEVI cada:	Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:	Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:
Cáncer de mama metastásico^a	≥50 %	~12 semanas	Cualquiera de:	Cualquiera de:
			<40 %	>45 %
			40–45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al	40–45 % con un descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

				tratamiento		tratamiento
Cáncer de mama temprano	≥55 % ^b	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	Cualquiera de estas opciones		
				≥50 %	Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento	

^a Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)

^b Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)

Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla (v. 2.2 *Posología y forma de administración*). Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes (v. 2.3 *Contraindicaciones*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

2.4.2 Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

2.4.3 Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo (v. 2.4 *Advertencias y precauciones* y 2.6 *Reacciones adversas*).

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**2.5.1 Mujeres y hombres con capacidad de procrear***Fecundidad*

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar los efectos del pertuzumab o del trastuzumab incluidos en Phesgo.

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar el efecto del pertuzumab. En estudios de toxicidad tras dosis múltiples de pertuzumab de hasta 6 meses de duración en el macaco cangrejero, no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos o femeninos (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

En estudios de la función reproductora realizados en macacos cangrejeros con trastuzumab no se encontró ningún indicio de trastornos de la fecundidad en las hembras (v. 3.3.3 *Trastornos de la fecundidad*).

Anticoncepción

Las mujeres con capacidad de procrear, incluidas las que sean pareja de pacientes varones, deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Phesgo y en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Phesgo.

2.5.2 Embarazo

Se evitará administrar Phesgo durante el embarazo a no ser que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo para el feto.

No se han realizado estudios clínicos de Phesgo en embarazadas. La administración de pertuzumab por vía i.v. a macacos cangrejeros durante la organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso del desarrollo renal y muerte embriofetal (v. 3.3.4 *Toxicidad para la función reproductora*). En el contexto del uso desde la comercialización, se han notificado en mujeres embarazadas casos de alteración del crecimiento renal o la función renal del feto asociados a oligohidramnios, algunos de los cuales dieron lugar a una hipoplasia pulmonar mortal del feto.

Teniendo en cuenta los datos obtenidos desde la comercialización y los estudios en animales ya mencionados, Phesgo puede causar daño fetal si se administra a mujeres

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

embarazadas. Se advertirá a las mujeres que se queden embarazadas de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con Phesgo o si una paciente se queda embarazada mientras recibe Phesgo o en los 7 meses siguientes a la última dosis de Phesgo, es conveniente el seguimiento estrecho por parte de un equipo multidisciplinario.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Phesgo durante el parto.

2.5.3 Lactancia

Dado que la IgG humana se secreta en la leche materna, y puesto que se desconoce la posibilidad de absorción y daño para el lactante, se aconsejará a las mujeres suspender la lactancia natural durante el tratamiento con Phesgo y en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Phesgo.

2.5.4 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes pediátricos menores de 18 años.

2.5.5 Uso en geriatría

No se han observado diferencias generales en la eficacia y la seguridad de Phesgo en pacientes de ≥ 65 (n = 26) y < 65 años de edad (n = 222).

Sin embargo, con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab, la incidencia de los siguientes eventos adversos de cualquier grado fue al menos un 5 % superior en los pacientes con ≥ 65 años de edad (n = 418), en comparación con los pacientes < 65 años (n = 2926): apetito disminuido, anemia, peso disminuido, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea.

2.5.6 Disfunción renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.7 Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática.

2.6 REACCIONES ADVERSAS**2.6.1 Ensayos clínicos****Resumen del perfil de seguridad**

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

que se trató a pacientes con cáncer de mama temprano HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes ($\geq 5\%$) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes: diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes ($\geq 1\%$) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes: neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia ($\geq 5\%$) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab: alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o temprano.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización^a

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia ^b Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	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 ^d	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo ^e	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardíaca congestiva ^e	0,1	<0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimeo 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
Reacciones en el lugar de la inyección ^f	12,9	0	Muy frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

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 respiratoria de vías altas	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
Síndrome de lisis tumoral ⁹	Desconocida		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	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 ungueal	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

^a La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

^b En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.

^c En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.

^d En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.

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

^f Observadas con Phesgo únicamente.

^g Identificado en el periodo poscomercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos**Phesgo****Disfunción del ventrículo izquierdo**

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardíaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3–4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI–CTCAE) (versión

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

4) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3–4 según los NCI–CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Pertuzumab y trastuzumab i.v.**Disfunción del ventrículo izquierdo**

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab) (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (*esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel*) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la 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 pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente 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 pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab 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 puntos porcentuales respecto

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab 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 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 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento 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 de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes ($\geq 1,0$ %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, 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 ($\geq 1,0$ %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab (v. 2.4 *Advertencias y precauciones*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab 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 recuento de neutrófilos de grado 3–4 según los NCI–CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

2.6.2 Experiencia poscomercialización

No procede

2.7 SOBREDOSIS

No existe experiencia acerca de la sobredosis de Phesgo en ensayos clínicos en el ser humano. La mayor dosis de Phesgo estudiada es de 1200 mg de pertuzumab y 600 mg de trastuzumab.

2.8 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

Phesgo

Según el análisis de farmacocinética poblacional del estudio FEDERICA, no hubo indicios de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab incluidos en Phesgo.

Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró 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 de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.

Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Trastuzumab intravenoso

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS**3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS****3.1.1 Mecanismo de acción**

El pertuzumab y el trastuzumab son anticuerpos monoclonales (inmunoglobulina [Ig]G1 κ) recombinantes humanizados que actúan específicamente en el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2, también conocido como c-erbB-2), una glicoproteína transmembranaria con actividad tirosina-cinasa intrínseca. El pertuzumab y el trastuzumab se unen a diferentes epítopos de HER2, los subdominios II y IV, respectivamente, sin competir entre sí, y tienen mecanismos complementarios de interferencia en la transducción de señales de HER2. Esto da lugar a un aumento de la actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo* cuando el pertuzumab y el trastuzumab se administran en combinación.

Además, la porción Fc de ambas secuencias estructurales de IgG1 proporciona una activación potente de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). *In vitro*,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

la CCDA del pertuzumab y del trastuzumab se ejerce preferentemente sobre las células cancerosas con sobreexpresión de HER2 en comparación con las células cancerosas sin sobreexpresión de HER2.

3.1.2 Ensayos clínicos/Estudios de eficacia

En este apartado se presenta la experiencia clínica con Phesgo y con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab en pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano y metastásico. En todos los ensayos que se describen a continuación, la sobreexpresión de HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ en un análisis de IHQ o un índice de amplificación $\geq 2,0$ en un análisis de ISH.

Cáncer de mama temprano

Combinación de dosis fijas de pertuzumab y trastuzumab (Phesgo)

ESTUDIO FEDERICA, WO40324

FEDERICA es un estudio multicéntrico, aleatorizado y sin enmascaramiento realizado en 500 pacientes con cáncer de mama temprano HER2+ operable o cáncer de mama localmente avanzado (incluido el inflamatorio) con un tamaño tumoral >2 cm o con afectación ganglionar en el contexto de tratamiento neoadyuvante o adyuvante. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con administración concomitante de 4 ciclos de Phesgo o pertuzumab y trastuzumab i.v. durante los ciclos 5–8. Para cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas quimioterápicos neoadyuvantes:

- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 2 semanas y a continuación paclitaxel (80 mg/m²) una vez por semana durante 12 semanas;
- 4 ciclos de doxorubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas seguidos por 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m² en el primer ciclo y luego 100 mg/m² en los ciclos posteriores según el criterio del investigador) cada 3 semanas.

Después del tratamiento quirúrgico, los pacientes continuaron el tratamiento con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. según el esquema terapéutico previo a la intervención quirúrgica, durante otros 14 ciclos, hasta completar 18 ciclos de tratamiento dirigido contra HER2. Los pacientes también recibieron radioterapia y tratamiento endocrino adyuvantes según la práctica local. En el contexto del tratamiento adyuvante, se permitió la sustitución del trastuzumab i.v. por trastuzumab subcutáneo (s.c.) según el criterio del investigador. Se administró tratamiento dirigido contra HER2 cada 3 semanas según se indica en la tabla 4:

Tabla 4: Posología y administración de Phesgo, pertuzumab i.v., trastuzumab i.v. y trastuzumab s.c.

Medicación	Administración	Dosis	
		De carga	De mantenimiento
Phesgo	Inyección s.c.	1200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Infusión i.v.	840 mg	420 mg

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Trastuzumab	Infusión i.v.	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab	Inyección s.c.	600 mg	

El estudio FEDERICA se diseñó para demostrar la no inferioridad de la C_{\min} sérica de pertuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) del pertuzumab incluido en Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. (criterio principal de valoración). Otros criterios secundarios de valoración fueron la ausencia de inferioridad de la C_{\min} sérica de trastuzumab del ciclo 7 del trastuzumab incluido en Phesgo en comparación con el trastuzumab i.v., y criterios de valoración de la seguridad y la eficacia (Respuesta patológica completa total [RCapt]). Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los dos grupos de tratamiento, y la mediana de la edad de los pacientes tratados en el estudio fue de 51 años. La mayoría de los pacientes tenían cáncer con receptores hormonales (61,2 %), tenían afectación ganglionar (57,6%) y eran blancos (65,8 %).

Se demostró la ausencia de inferioridad de la exposición al pertuzumab y al trastuzumab de Phesgo (v. 3.2 *Propiedades farmacocinéticas*). El análisis del criterio secundario de valoración de la eficacia de la RCapt, definida como la ausencia de cáncer invasivo en la mama y la axila (ypT0/is, ypN0), se presenta en la tabla 5.

Tabla 5: Resumen de la respuesta patológica completa total (RCapt)

	Phesgo (n = 248)	Pertuzumab + trastuzumab i.v. (n = 252)
RCapt (ypT0/is, ypN0)	148 (59,7 %)	150 (59,5 %)
IC 95 % exacto de la tasa de RCapt ¹	(53,28, 65,84)	(53,18, 65,64)
Diferencia de la tasa de RCapt (grupo de pertuzumab s.c. menos grupo de pertuzumab i.v.)	0,15	
IC95 % de la diferencia entre las tasas de RCapt ²	-8,67 a 8,97	

¹ Intervalo de confianza para una muestra binomial mediante el método de Pearson-Clopper.

² En este cálculo se usó la corrección por continuidad de Hauck y Anderson.

Pertuzumab y trastuzumab i.v.

Tratamiento neoadyuvante

ESTUDIO NEOSPHERE (WO20697)

El estudio NEOSPHERE es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico y aleatorizado realizado en 417 pacientes con cáncer de mama HER2+ operable, localmente avanzado o inflamatorio (T2–4d) para los que se había programado tratamiento neoadyuvante. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran alguno de los siguientes esquemas de tratamiento neoadyuvante antes del tratamiento quirúrgico: trastuzumab más docetaxel, pertuzumab más trastuzumab y docetaxel, pertuzumab más trastuzumab, o pertuzumab más docetaxel. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la existencia de un resultado positivo en el análisis de receptores de estrógenos (RE) o receptores de progesterona (RPG).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v., tal como se indica en la tabla 4, durante 4 ciclos. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados por vía i.v. cada 3 semanas y trastuzumab administrado por vía i.v. cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Los pacientes del grupo de pertuzumab más trastuzumab y docetaxel recibieron docetaxel cada 3 semanas durante 4 ciclos antes de recibir FEC tras la intervención quirúrgica, de modo que todos los pacientes recibieron dosis acumuladas equivalentes de los antineoplásicos y de trastuzumab.

El criterio principal de valoración del estudio fue la tasa de respuesta completa anatomopatológica en la mama (RCapm) (ypT0/is). Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (solo T2–3), la supervivencia sin cáncer (SVSC) y la supervivencia sin progresión (SVSP). Otras tasas de respuesta completa anatomopatológica (RCap) exploratorias incluían el estado de afectación de los ganglios linfáticos (ypT0/isN0 y ypT0N0).

Las características demográficas estaban adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 49–50 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [71 %]) y todas eran mujeres. En general, el 7 % de los pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, el 32 % presentaban un cáncer de mama localmente avanzado y el 61 % tenían un cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con receptores hormonales (definidos como aquellos con un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos).

Los resultados relativos a la eficacia se resumen en la tabla 6. Se observó una mejoría de trascendencia clínica y estadísticamente significativa de la tasa de RCap (ypT0/is) en los pacientes que recibieron pertuzumab más trastuzumab y docetaxel en comparación con las que recibieron trastuzumab y docetaxel (45,8 % frente al 29,0 %; p = 0,0141). Se observó un patrón de resultados coherente independientemente de la definición de la RCap.

Las tasas de RCap, así como la magnitud de la mejoría con el pertuzumab, fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en los pacientes con tumores sin receptores hormonales (5,9-26,0 % y 27,3-63,2 %, respectivamente).

ESTUDIO TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un estudio clínico de fase II, multicéntrico y aleatorizado realizado en 225 pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2–4d). Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran alguno de los siguientes tres esquemas neoadyuvantes antes del tratamiento quirúrgico: 3 ciclos de FEC y a continuación 3 ciclos de docetaxel, todos en combinación con pertuzumab y trastuzumab; 3 ciclos de FEC solo y a continuación 3 ciclos de docetaxel y trastuzumab en combinación con pertuzumab; o 6 ciclos de TCH en combinación con pertuzumab. La aleatorización se estratificó según el tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y la existencia de un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. El 5-fluorouracilo (500 mg/m²), la epirubicina (100 mg/m²) y la ciclofosfamida (600 mg/m²) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 3 ciclos. El docetaxel se administró

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de un aumento escalonado hasta 100 mg/m² según el criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien. Sin embargo, en el grupo del pertuzumab en combinación con TCH, el docetaxel se administró por vía i.v. en dosis de 75 mg/m² sin permitir el aumento escalonado de la dosis, y se administró carboplatino (ABC: 6) por vía i.v. cada 3 semanas. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron trastuzumab por vía i.v. cada 3 semanas, hasta completar 1 año de tratamiento.

El criterio principal de valoración de este estudio fue la seguridad para la función cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la tasa de RCapm (ypT0/is), la SVSC, la SVSP y la SVG.

Las características demográficas estaban adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 49–50 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [77 %]) y todas eran mujeres. El 6 % de los pacientes tenían cáncer de mama inflamatorio, el 25 % presentaban un cáncer de mama localmente avanzado y el 69 % tenían un cáncer de mama operable; aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento tenían tumores con resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos.

Se observaron tasas elevadas de RCap en los 3 grupos de tratamiento (v. tabla 6). Se observó un patrón de resultados coherente independientemente de la definición de la RCap. Las tasas de RCap fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en los pacientes con tumores sin receptores hormonales (46,2-50,0 % y 65,0-83,8 % respectivamente).

Tabla 6: Estudios NEOSPHERE (WO20697) y TRYPHAENA (BO22280): Resumen de la eficacia (población IDT)

Parámetro	ESTUDIO NEOSPHERE (WO20697)				ESTUDIO TRYPHAENA (BO22280)		
	T+D N = 107	Ptz+T+D N = 107	Ptz+T N = 107	Ptz+D N = 96	Ptz+T+FEC/ Ptz+T+D N = 73	FEC/ Ptz+T+D N = 75	Ptz+TCH N = 77
ypT0/is n (%) [IC95 %] ¹	31 (29,0 %) [20,6; 38,5]	49 (45,8 %) [36,1; 55,7]	18 (16,8 %) [10,3; 25,3]	23 (24,0 %) [15,8; 33,7]	45 (61,6 %) [49,5; 72,8]	43 (57,3 %) [45,4; 68,7]	51 (66,2 %) [54,6; 76,6]
Diferencia en las tasas de RCap ² [IC95 %] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	n. p.	n. p.	n. p.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Valor de p (con corrección de Simes de la prueba de CMH) ⁴		0,0141 (frente a T+D)	0,0198 (frente a T+D)	0,0030 (frente a Ptz+T+D)	n. p.	n. p.	n. p.
ypT0/is NO n (%) [IC95 %]	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 NO n (%) [IC95 %]	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 ⁵	79 (79,8 %)	89 (88,1 %)	69 (67,6 %)	65 (71,4 %)	67 (91,8 %)	71 (94,7 %)	69 (89,6 %)

Explicación de las abreviaturas (tabla 6): T: trastuzumab; D: docetaxel; Ptz: pertuzumab; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab.

1. IC95 % para una muestra binomial mediante el método de Pearson–Clopper.
2. Se compara el tratamiento con Ptz+T+D y Ptz+T con T+D, mientras que el tratamiento con Ptz+D se compara con Ptz+T+D.
3. IC95 % aproximado de la diferencia de dos tasas mediante el método de Hauck-Anderson.
4. Valor de p en la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, con ajuste por multiplicidad de Simes.
5. La respuesta clínica representa a los pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP durante el periodo de tratamiento neoadyuvante (en la lesión mamaria primaria).

ESTUDIO BERENICE (WO29217)

El estudio BERENICE es un ensayo de fase II multicéntrico, multinacional, no aleatorizado y sin enmascaramiento realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2+ localmente avanzado, inflamatorio o temprano.

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. A los pacientes a los que se consideró aptos para recibir tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más un esquema de quimioterapia que incluía una antraciclina y un taxano se les asignó la administración de uno de los dos esquemas siguientes antes del tratamiento quirúrgico:

Cohorte A: 4 ciclos de doxorubicina y ciclofosfamida cada 2 semanas (dosis densas de AC), seguidos por 4 ciclos de pertuzumab en combinación con trastuzumab y paclitaxel.

Cohorte B: 4 ciclos de FEC, seguidos por 4 ciclos de pertuzumab en combinación con

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

trastuzumab y docetaxel.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. La doxorubicina en dosis de 60 mg/m² por vía i.v. y la ciclofosfamida en dosis de 600 mg/mm² por vía i.v. se administraron cada 2 semanas (dosis densas de AC) durante 4 ciclos (ciclos 1–4), con factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF) como complemento a criterio del investigador, y a continuación se administró paclitaxel en dosis de 80 mg/m² por vía i.v. cada semana durante 12 semanas (ciclos 5–8), con pertuzumab y trastuzumab cada 3 semanas durante los ciclos 5–8 (desde el inicio del tratamiento con paclitaxel; 4 ciclos de pertuzumab y trastuzumab en total durante el periodo de tratamiento neoadyuvante). El 5-fluorouracilo (500 mg/m²), la epirubicina (100 mg/m²) y la ciclofosfamida (600 mg/m²) se administraron por vía i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión i.v. cada 3 semanas, con la opción de un aumento escalonado hasta 100 mg/m², según el criterio del investigador, si se toleraba bien la dosis inicial. Después del tratamiento quirúrgico, todos los pacientes recibieron pertuzumab y trastuzumab, administrados por vía i.v. cada 3 semanas, hasta completar 1 año de tratamiento.

El criterio principal de valoración fue la seguridad para la función cardíaca durante el periodo de tratamiento neoadyuvante del estudio (v. 2.6 *Reacciones adversas*). Los principales criterios secundarios de valoración en el momento del análisis principal fueron la seguridad del tratamiento neoadyuvante y la tasa de RCap en la mama y los ganglios linfáticos (es decir, ypT0/is ypN0). También se evaluarán los criterios de valoración de la seguridad y clínicos a largo plazo (SVSCI, SVSE y SVG, aún no disponibles).

Las características demográficas de los pacientes estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos. La mediana de la edad era de 49 años; la mayoría de los pacientes eran de raza blanca [83 %], y todos, salvo uno, eran mujeres. Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes (64,3 % [n = 128] en la cohorte A y 61,7 % [n = 124] en la cohorte B) tenían tumores con receptores hormonales.

Se observaron tasas de RCap elevadas en ambos grupos de tratamiento, con tasas de RCap (ypT0/is ypN0) del 61,8 % en la cohorte A y del 60,7 % en la cohorte B. Se observó un patrón de resultados coherente con independencia de la definición de RCap. Las tasas de RCap fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales que en los pacientes con tumores sin receptores hormonales en ambas cohortes (51,6–81,5 % y 57,3–68,0 %, respectivamente).

Tratamiento adyuvante**ESTUDIO APHINITY (BO25126)**

El estudio APHINITY es un ensayo de fase III multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo realizado en 4804 pacientes con cáncer de mama HER2+ temprano a los que se extirpó el tumor primario antes de la aleatorización. Después se asignó aleatoriamente a los pacientes al tratamiento con pertuzumab o al placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia adyuvantes. Con cada paciente, los investigadores seleccionaron uno de los siguientes esquemas de quimioterapia, que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

incluían o no una antraciclina:

- 3 o 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.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4, comenzando el día 1 del primer ciclo del esquema terapéutico con 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 no controlables 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 pautas clínicas locales.

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de una recidiva ipsilateral local o regional del cáncer de mama invasivo, metástasis a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral, o hasta el fallecimiento 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 % (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,81) del riesgo de recidiva o fallecimiento en los pacientes asignados aleatoriamente a recibir pertuzumab, en comparación con los asignados aleatoriamente a recibir el placebo.

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el estudio APHINITY se resumen en la tabla 7 y en las figuras 1 y 2.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Tabla 7: Eficacia global (población IDT)

	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N = 2400	Placebo + trastuzumab + quimioterapia N = 2404
<i>Criterio principal de valoración</i>		
Supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI)		
N.º (%) de pacientes con eventos	171 (7,1 %)	210 (8,7 %)
HR [IC95 %]	0,81 [0,66, 1,00]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,0446	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
<i>Criterios secundarios de valoración¹</i>		
SVSCI, incluidos segundos cánceres primarios no mamarios		
N.º (%) de pacientes con eventos	189 (7,9 %)	230 (9,6 %)
HR [IC95 %]	0,82 [0,68, 0,99]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supervivencia sin cáncer (SVSC)		
N.º (%) de pacientes con eventos	192 (8,0 %)	236 (9,8 %)
HR [IC95 %]	0,81 [0,67, 0,98]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,0327	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supervivencia global (SVG)⁴		
N.º (%) de pacientes con eventos	80 (3,3 %)	89 (3,7 %)
HR [IC95 %]	0,89 [0,66, 1,21]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,4673	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	97,7 [97,0, 98,3]	97,7 [97,1, 98,3]

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

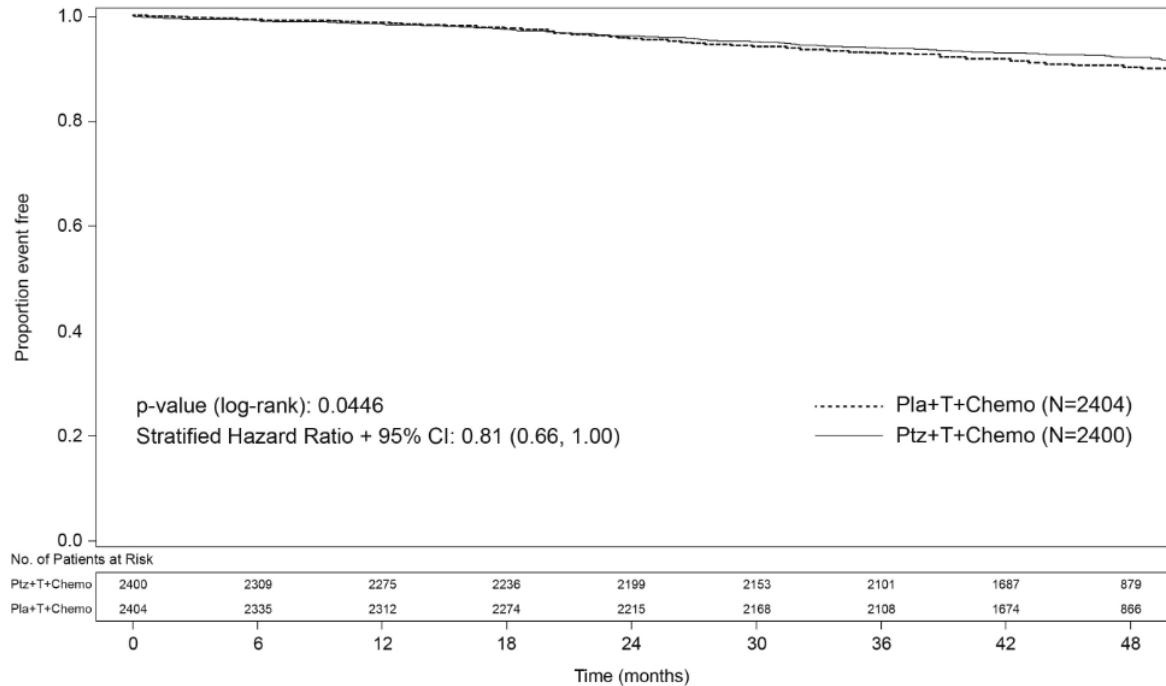
	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia N = 2400	Placebo + trastuzumab + quimioterapia N = 2404
Intervalo sin recidiva (ISR)		
N.º (%) de pacientes con eventos	138 (5,8 %)	173 (7,2 %)
HR [IC95 %]	0,79 [0,63, 0,99]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,0430	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	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 [IC95 %]	0,82 [0,64, 1,04]	
Valor de p (prueba del orden logarítmico estratificada ²)	0,1007	
Tasa de pacientes sin eventos al cabo de 3 años ³ [IC95 %]	95,7 [94,9, 96,5]	95,1 [94,3, 96,0]

Explicación de las abreviaturas (tabla 7): HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); IC: intervalos de confianza.

1. Se analizaron jerárquicamente todos los criterios secundarios de valoración, salvo el ISR y el ISMD.
2. Todos los análisis se estratificaron en función del estado respecto a la afectación ganglionar, la versión del protocolo, el resultado en el análisis de receptores hormonales en un laboratorio central 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Figura 1: Curva de Kaplan–Meier de la supervivencia sin cáncer invasivo



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *p-value (log-rank)*: Valor de p (prueba del orden logarítmico); *Stratified Hazard Ratio*: Cociente de riesgos instantáneos estratificado; *95% CI*; IC95%; *Chemo*: Quimio; *No. of Patients at Risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Time (months)*: Tiempo (meses).

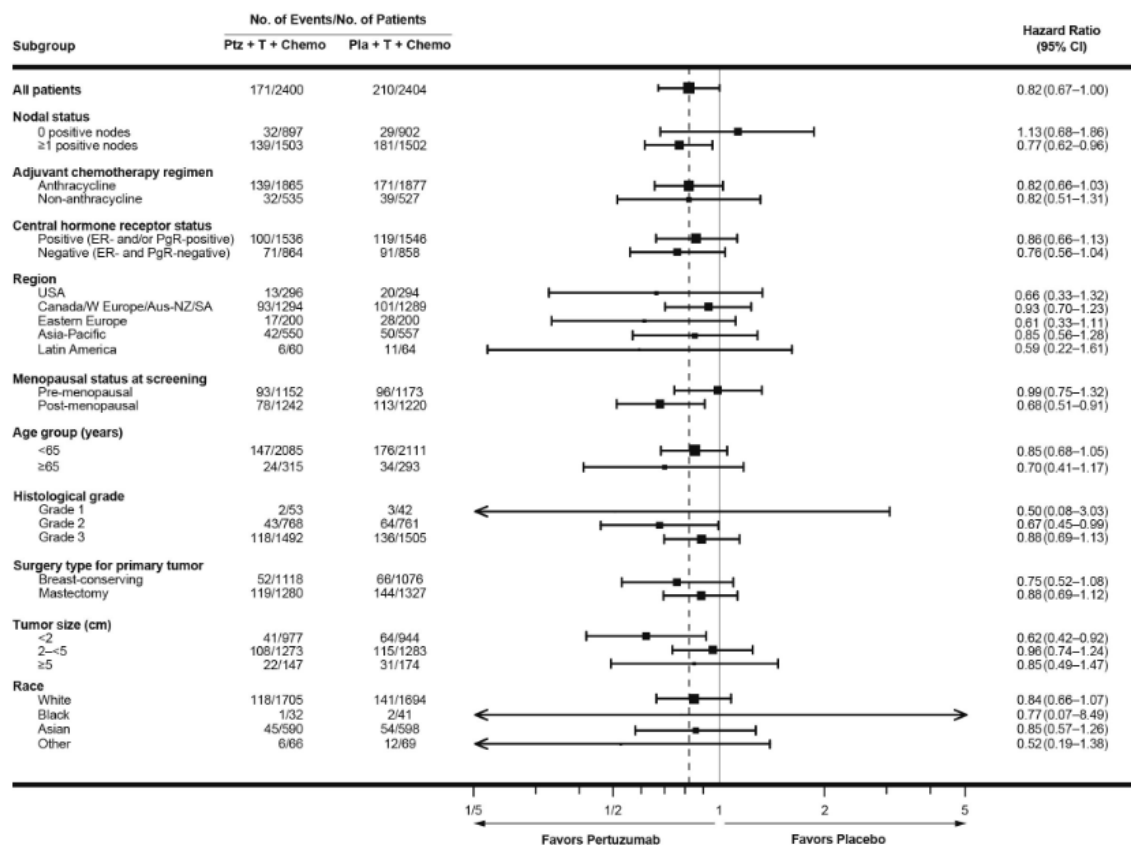
La estimación de la SVSCI a los 4 años fue del 92,3 % en el grupo tratado con pertuzumab y del 90,6 % en el grupo del placebo. En el momento de la estimación, la mediana del seguimiento era de 45,4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

Se observaron resultados coherentes en la mayoría de los subgrupos preespecificados de pacientes. Los beneficios del pertuzumab 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 (v. la figura 2 a continuación).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Figura 2: Gráfico de bosque de la supervivencia sin enfermedad invasiva por subgrupo



Pla: placebo; Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Subgroup*: Subgrupo; *No. of Events*: N.º de eventos; *No. of Patients*: N.º de pacientes; *Hazard Ratio*: Cociente de riesgos instantáneos; *95%CI*: IC95 %; *Chemo*: Quimio; *All patients*: Todos los pacientes; *Nodal status*: Afectación ganglionar; *positive nodes*: ganglios afectados; *Adjuvant chemotherapy regimen*: Esquema quimioterápico adyuvante; *Anthracycline*: Con atraciclina; *Non-anthracycline*: Sin atraciclina; *Central hormone receptor status*: Resultado en el análisis de receptores hormonales en un laboratorio central; *Positive (ER- and/or PgR-positive)*: Resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos; *Negative (ER- and PgR-negative)*: Resultado negativo en el análisis de RE y RPg; *Region*: Región geográfica; *Canada/W Europe/Aus-NZ/SA*: Canadá/Europa Occidental/Australia-NZ/SA; *Eastern Europe*: Europa Oriental; *Asia-Pacific*: Asia-Pacífico; *Latin America*: Latinoamérica; *Menopausal status at screening*: Clasificación respecto a la menopausia; *Pre-menopausal*: Premenopáusicas; *Post-menopausal*: Postmenopáusicas; *Age group*: Grupo de edad; *Histological grade*: Grado de malignidad histopatológica; *Grade*: Grado (de malignidad); *Surgery type for primary tumor*: Tipo de cirugía escogida 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 SVSCI 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 pertuzumab en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente. En el subgrupo sin afectación ganglionar, las estimaciones de la tasa de SVSCI 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 pertuzumab en comparación con los que

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

recibieron el placebo, respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales, las estimaciones de la SVSCI 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 pertuzumab 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 SVSCI 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 pertuzumab en comparación con los que recibieron el placebo, respectivamente.

Resultados percibidos por los pacientes (RPP)

Entre los criterios secundarios de valoración se encontraban la evaluación del estado general de salud, el funcionamiento de rol y el funcionamiento físico, y los efectos secundarios del tratamiento percibidos por los pacientes usando los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-BR23 de la EORTC. En los análisis de los resultados percibidos por los pacientes, una diferencia de 10 puntos se consideró de trascendencia clínica.

Las puntuaciones de los pacientes sobre el funcionamiento físico, el estado general de salud y la diarrea mostraron una variación de trascendencia clínica durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La media de la disminución respecto al inicio del estudio en ese momento en la puntuación del funcionamiento físico fue de -10,7 (IC95 %: -11,4, -10,0) en el grupo del pertuzumab y de -10,6 (IC95 %: -11,4, -9,9) en el grupo del placebo; en cuanto al estado general de salud, fue de -11,2 (IC95 %: -12,2, -10,2) en el grupo del pertuzumab y de -10,2 (IC95 %: -11,1, -9,2) en el grupo del placebo. La variación en los síntomas de diarrea consistió en un aumento hasta +22,3 (IC95 %: 21,0, 23,6) en el grupo del pertuzumab frente a +9,2 (IC95 %: 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 se recuperaron hasta la situación inicial después del tratamiento anti-HER2 en el grupo del pertuzumab. La adición del pertuzumab al trastuzumab más quimioterapia no afectó al funcionamiento de rol general de los pacientes en el transcurso del estudio.

Cáncer de mama metastásico**ESTUDIO CLEOPATRA (WO20698)**

CLEOPATRA es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento doble y comparativo con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irresecable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico. Se asignó aleatoriamente a los pacientes, en una proporción 1:1, al esquema con placebo más trastuzumab y docetaxel (grupo del placebo) o con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel (grupo tratado con pertuzumab). La aleatorización se estratificó según la existencia de un tratamiento previo (con o sin tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo) y la región geográfica (Europa, América del Norte, América del Sur y Asia). En el caso de los pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante, se exigió un intervalo sin enfermedad de al menos 12 meses antes de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

incluirlos en el ensayo.

El pertuzumab y el trastuzumab se administraron por vía i.v. tal como se indica en la tabla 4. Los pacientes fueron tratados con pertuzumab y trastuzumab hasta la progresión del cáncer, la retirada del consentimiento o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en infusión i.v. cada 3 semanas, durante al menos 6 ciclos. En el caso de que la dosis inicial de docetaxel se tolerara bien, se podía realizar un aumento escalonado de la dosis hasta 100 mg/m² según el criterio del investigador. En el momento de realizar el análisis principal, la media del número de ciclos de tratamiento del estudio recibidos fue de 16,2 en el grupo del placebo y de 19,9 en el grupo tratado con pertuzumab.

El criterio principal de valoración del estudio fue la supervivencia sin progresión (SVSP) evaluada por una entidad independiente de evaluación (EIE) y definida como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión del cáncer o el fallecimiento (por cualquier causa), siempre que dicho fallecimiento tuviera lugar en un plazo de 18 semanas desde la última evaluación del tumor. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron la supervivencia global (SVG), la SVSP (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 adecuadamente equilibradas (la mediana de la edad fue de 54 años, la mayoría de los pacientes [59 %] eran de raza blanca 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 con un resultado positivo en el análisis de RE, RPg o ambos) y cerca de la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido previamente tratamiento adyuvante o neoadyuvante (192 pacientes [47,3 %] en el grupo del placebo y 184 pacientes [45,8 %] en el grupo tratado con pertuzumab [131]). En el momento de realizar el análisis principal de la SVSP, un total de 242 pacientes (59 %) del grupo del placebo y 191 pacientes (47,5 %) del grupo tratado con pertuzumab presentaban una progresión del cáncer confirmada por la EIE o habían fallecido en las 18 semanas siguientes a la última evaluación del tumor.

En el momento del análisis principal, el estudio CLEOPATRA evidenció una mejoría estadísticamente significativa de la SVSP evaluada por la EIE (HR: 0,62; IC95 %: 0,51–0,75; p <0,0001) en el grupo tratado con pertuzumab en comparación con el grupo del placebo, y un aumento de la mediana de la SVSP de 6,1 meses (mediana de la SVSP de 12,4 meses en el grupo del placebo y de 18,5 meses en el grupo tratado con pertuzumab) (v. figura 3). Los resultados de la SVSP evaluada por el investigador fueron comparables a los de la SVSP evaluada por la EIE (la mediana de la SVSP fue de 12,4 meses con el placebo y de 18,5 meses con el pertuzumab) (v. tabla 8). Se obtuvieron resultados coherentes en todos los subgrupos preespecificados de pacientes, incluidos 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 previo (figura 4).

Los resultados relativos a la eficacia obtenidos en el ensayo CLEOPATRA se resumen en la tabla 8.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Tabla 8: Resumen de los datos relativos a la eficacia obtenidos en el estudio CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n = 406	Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel n = 402	HR (IC95 %)	Valor de p
Criterio principal de valoración				
Supervivencia sin progresión (revisión de la EIE)				
N.º de pacientes con un evento Mediana (meses)	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51; 0,75]	<0,0001

Criterios secundarios de valoración				
Supervivencia global (análisis final de la SVG)				
N.º de pacientes con un evento*	221 (54,4 %)	168 (41,8 %)	0,68	0,0002
Mediana (meses)	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Supervivencia sin progresión (evaluación del investigador)				
N.º de pacientes con un evento Mediana (meses)	250 (61,6 %) 12,4	201 (50,0 %) 18,5	0,65 [0,54; 0,78]	<0,0001
Tasa de respuesta objetiva (TRO)				
N.º de pacientes con un evento Pacientes con respuesta** IC95 % de la TRO	336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2]	343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3]	Diferencia en la 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 %)		
Cáncer estable (CE)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresión del cáncer (PC)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Duración de la respuesta ^ n =	233	275		
Mediana (semanas)	54,1	87,6		
IC95 % de la mediana	[46; 64]	[71; 106]		

* Análisis final de la supervivencia global; fecha de corte para la inclusión de datos clínicos: 11 de febrero de 2014.

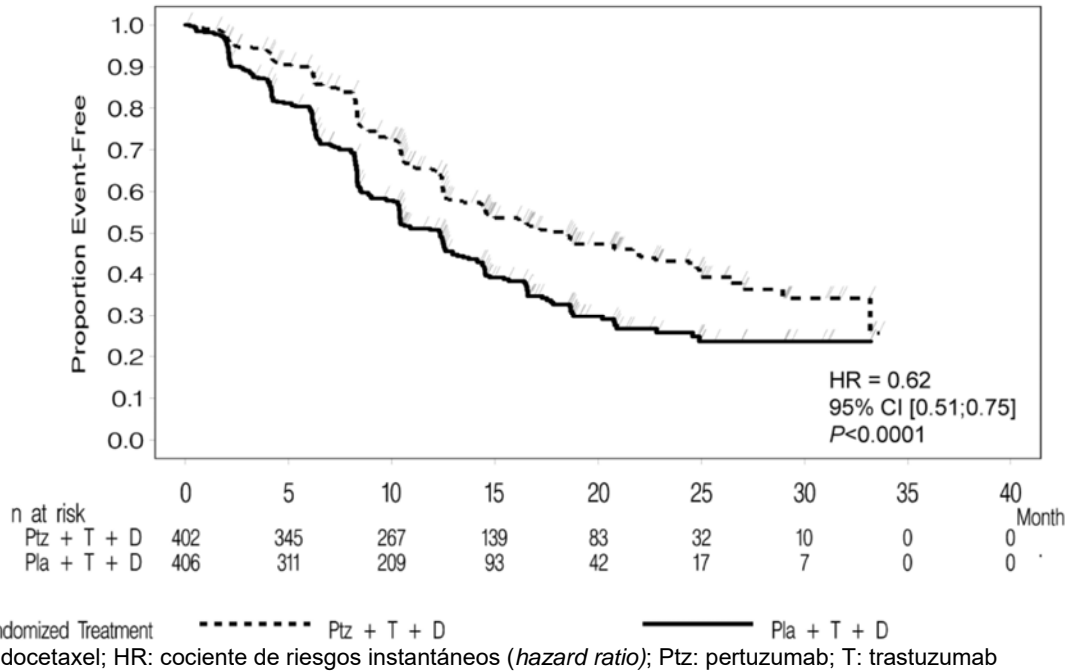
** Pacientes cuya mejor respuesta global fue una RC o una RP confirmada según los criterios RECIST.

^ 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 realizadas por la EIE.

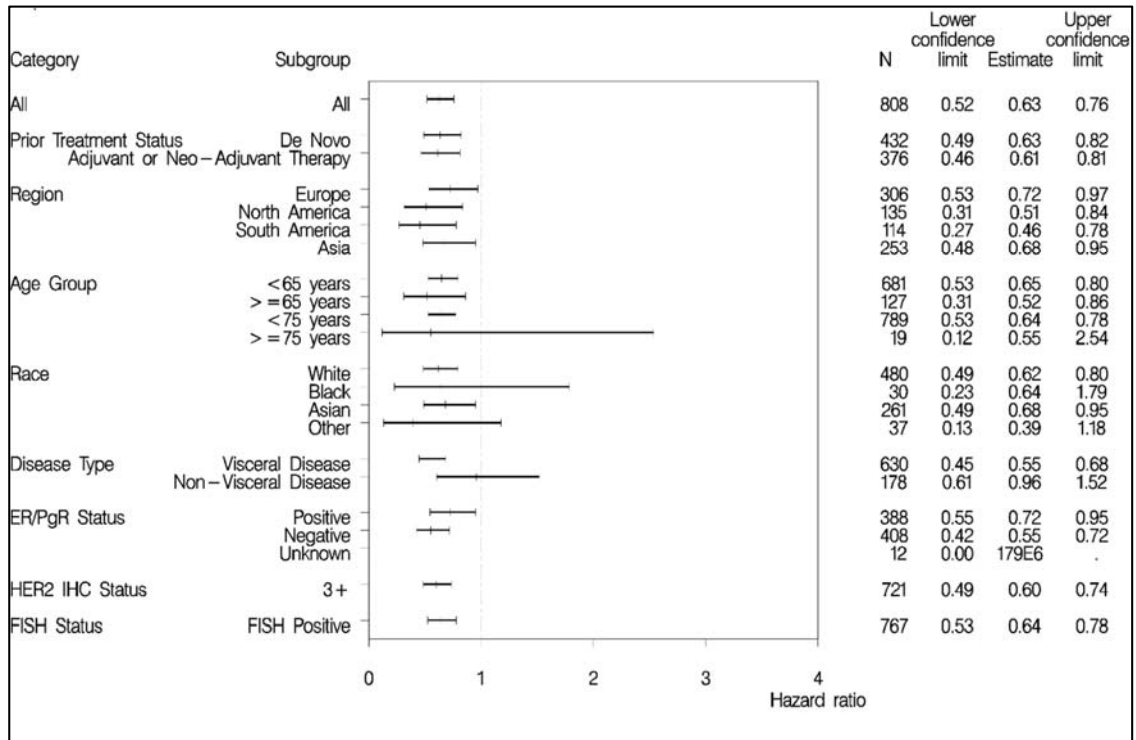
Figura 3: Curva de Kaplan–Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por la EIE

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE



De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *95% CI*; IC95%; *n at risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Month*: Mes; *Randomized Treatment*: Asignados aleatoriamente al tratamiento con.

Figura 4: Supervivencia sin progresión evaluada por la EIE, por subgrupos de pacientes



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

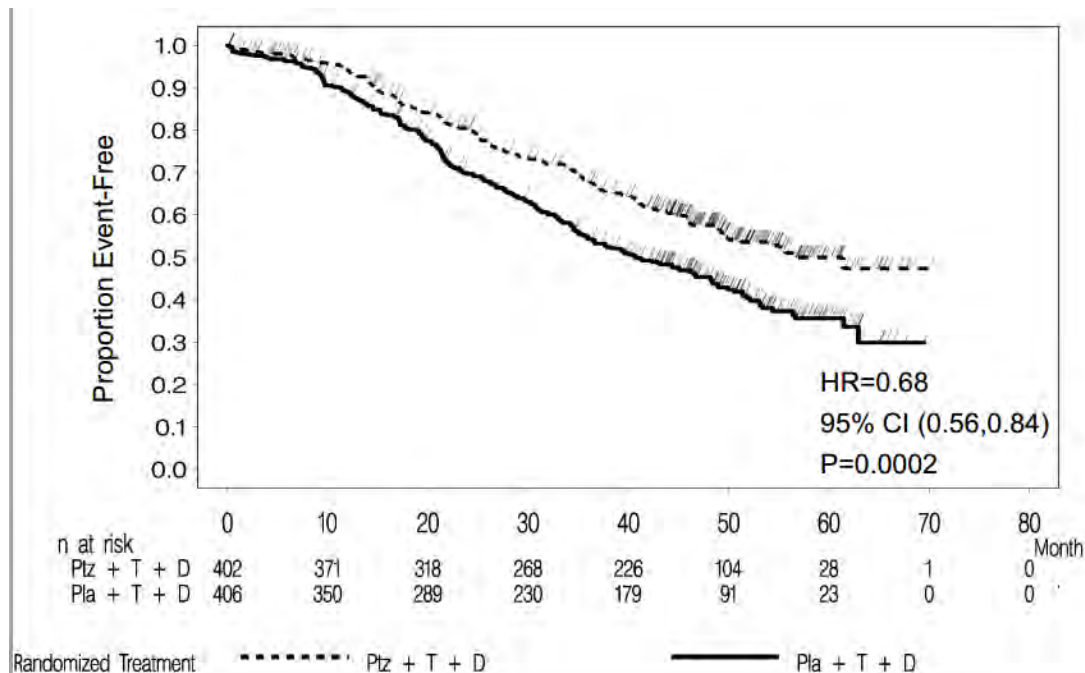
De arriba abajo: *Category*: Categoría; *Subgroup*: Subgrupo; *Lower confidence limit*: Límite inferior del intervalo de confianza; *Estimate*: Calculado; *Upper confidence limit*: Límite superior del intervalo de confianza; *All*: Todos los pacientes; *Prior Treatment Status*: Existencia de un tratamiento previo; *De novo*: Sin tratamiento previo; *Adjuvant or Neo-adjuvant Therapy*: Con tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo; *Region*: Región geográfica; *Europe*: Europa; *North America*: Norteamérica; *South America*: Sudamérica; *Age group*: Grupo de edad; *years*: años; *Race*: Raza; *White*: Blanca; *Black*: Negra; *Asian*: Asiática; *Other*: Otras. *Disease Type*: Tipo de cáncer; *Visceral Disease*: Con metástasis viscerales; *Non-visceral Disease*: Sin metástasis viscerales; *ER/PgR Status*: Resultado en el análisis de RE y RPg; *Positive*: Positivo; *Negative*: Negativo; *Unknown*: Desconocido; *HER2 IHC Status*: Resultado en el análisis de IHQ de HER2; *FISH Status*: Resultado en el análisis de FISH; *FISH Positive*: Positivo en el análisis de FISH; *Hazard ratio*: Cociente de riesgos instantáneos.

En el análisis principal de la eficacia, un análisis provisional de la SVG evidenció una importante tendencia indicativa de un beneficio en cuanto a la supervivencia a favor del grupo tratado con pertuzumab.

Un análisis provisional de la SVG, realizado 1 año después del análisis principal de la eficacia, evidenció un beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SVG a favor del grupo tratado con pertuzumab (HR: 0,66; p = 0,0008, prueba del orden logarítmico). La mediana del tiempo transcurrido hasta el fallecimiento fue de 37,6 meses en el grupo del placebo y aún no se había alcanzado en el grupo tratado con pertuzumab.

Se realizó el análisis final de la SVG cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo del placebo y 168 en el grupo tratado con pertuzumab). El beneficio estadísticamente significativo en cuanto a la SVG a favor del grupo tratado con pertuzumab 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 tratado con pertuzumab (v. tabla 8, figura 5).

Figura 5: Curva de Kaplan–Meier de la supervivencia global



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

D: docetaxel; HR: cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*); Ptz: pertuzumab; T: trastuzumab

De arriba abajo: *Proportion event free*: Proporción sin eventos; *95% CI*; IC95%; *n at risk*: N.º de pacientes en riesgo; *Month*: Mes; *Randomized Treatment*: Asignados aleatoriamente al tratamiento con.

No se registró ninguna 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; IC95 %: 0,81; 1,16). En un análisis exploratorio, el riesgo de 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 pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel que en los tratados solo con trastuzumab y docetaxel (HR: 0,78, IC95 %: 0,65; 0,94).

3.1.3 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Phesgo.

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el momento de recogida de las mismas, los tratamientos farmacológicos administrados concomitantemente y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra Phesgo con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

En el estudio FEDERICA, la incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra el pertuzumab y contra el trastuzumab fue del 3 % (7/237) y 0,4 % (1/237), respectivamente, en pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

La incidencia de anticuerpos durante el tratamiento contra el pertuzumab, el trastuzumab y la vorhialuronidasa α fue del 4,8 % (11/231), 0,9 % (2/232) y 0,9 % (2/225), respectivamente, en los pacientes tratados con Phesgo. Se desconoce la trascendencia clínica de la evolución posterior al tratamiento con Phesgo de los anticuerpos contra el pertuzumab, el trastuzumab o la vorhialuronidasa α .

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

La exposición al pertuzumab y al trastuzumab después de la administración s.c. de Phesgo (dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas) en el estudio FEDERICA se muestra en la tabla 4. Los resultados farmacocinéticos del criterio principal de valoración de la C_{\min} del pertuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) demostraron la ausencia de inferioridad del pertuzumab incluido en Phesgo (media geométrica: 88,7 $\mu\text{g/ml}$) en comparación con el pertuzumab i.v. (media

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

geométrica: 72,4 µg/ml), con un cociente entre medias geométricas de 1,22 (IC90 %: 1,14–1,31). El límite inferior del IC90 % bilateral del cociente entre medias geométricas del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v. fue de 1,14, es decir, superior al margen predefinido de 0,8.

Los resultados farmacocinéticos del criterio secundario de valoración de la C_{\min} del trastuzumab del ciclo 7 (es decir, antes de administrar la dosis del ciclo 8) demostraron la ausencia de inferioridad del trastuzumab incluido en Phesgo (media geométrica: 58,7 µg/ml) en comparación con el trastuzumab i.v. (media geométrica: 44,1 µg/ml), con un cociente entre medias geométricas de 1,33 (IC90 %: 1,24–1,43).

Se elaboró un modelo de farmacocinética poblacional del pertuzumab con eliminación lineal desde el compartimiento central, usando datos agrupados de la farmacocinética del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v. obtenidos en el estudio FEDERICA, para describir las concentraciones del análisis farmacocinético del pertuzumab observadas tras la administración s.c. de Phesgo y de la administración i.v. de pertuzumab.

Se elaboró un modelo farmacocinético poblacional con eliminación lineal y eliminación no lineal en paralelo desde el compartimiento central, usando datos agrupados de la farmacocinética del trastuzumab obtenidos en el estudio de fase III BO22227 (Hannah) del trastuzumab s.c. en comparación con el trastuzumab i.v., para describir las concentraciones del análisis farmacocinético observadas tras la administración de trastuzumab i.v. o de trastuzumab s.c. en pacientes con CMI HER2+. El análisis farmacocinético en el que se usó el modelo farmacocinético poblacional del estudio HANNAH demostró que el pertuzumab incluido en Phesgo no tenía ninguna influencia en la farmacocinética del trastuzumab incluido en Phesgo, dada la coherencia de la farmacocinética observada con el trastuzumab incluido en Phesgo y el trastuzumab s.c.

Las exposiciones al pertuzumab y al trastuzumab previstas por el modelo farmacocinético poblacional se resumen en la tabla 9.

Tabla 9: Exposición al pertuzumab y al trastuzumab (mediana con percentiles 5–95) tras la administración s.c. de Phesgo o la administración i.v. de pertuzumab o trastuzumab^a

Parámetro		Pertuzumab incluido en Phesgo	Pertuzumab i.v.	Trastuzumab incluido en Phesgo ^b	Trastuzumab i.v. ^b
C_{\min} (µg/ml)	Ciclo 5	85,1 (48,7–122,5)	74,9 (47,8–99,8)	28,2 (14,1–44,5)	31,9 (21,6–52,0)
	Ciclo 7	88,9 (51,8–142,5)	78,5 (41,3–114,9)	58,4 (28,0–93,8)	45,8 (30,0–78,1)
C_{\max} (µg/ml)	Ciclo 5	106,5 (62,9–152,6)	304,8 (191,1–409,7)	44,9 (31,2–64,6)	176,8 (135,7–244,7)
	Ciclo 7	149,5 (88,5–218,5)	225,9 (158,5–301,8)	118,6 (73,8–167,3)	171,6 (133,2–245,3)
ABC _{0-21 días} (µg/ml·día)	Ciclo 5	2306,9	2519,7	1026,3	1361,2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

		(1388,4–3376,2)	(1898,4–3138,9)	(639,7–1451,8)	(1048,1–2071,8)
	Ciclo 7	2569,3 (1487,4–3786,1)	2454,3 (1561,4–3346,1)	1864,0 (1034,9–2746,8)	1704,9 (1274,2–2618,5)

^a Primera dosis de Phesgo, pertuzumab y trastuzumab i.v. administrados en el ciclo 5.

^b Se utilizó el modelo farmacocinético poblacional del estudio BO22227 (Hannah) para la simulación de la farmacocinética del trastuzumab

3.2.1 Absorción

Las medianas de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del pertuzumab incluido en Phesgo y del tiempo en que se alcanza la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) fueron de 157 $\mu\text{g/ml}$ y 3,82 días, respectivamente. Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue de 0,712 y la constante de absorción de primer orden (K_a) es de 0,348 (1/día).

Las medianas de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) del trastuzumab incluido en Phesgo y del tiempo en que se alcanza la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) fueron de 117 $\mu\text{g/ml}$ y 3,85 días, respectivamente [145]. Según el análisis farmacocinético poblacional, la biodisponibilidad absoluta fue de 0,771 y la constante de absorción de primer orden (K_a) es de 0,404 (1/día).

3.2.2 Distribución

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en el compartimiento central (V_{d_c}) del pertuzumab incluido en Phesgo en un paciente típico fue de 2,77 l.

Según el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en el compartimiento central (V_{d_c}) del trastuzumab s.c. en un paciente típico fue de 2,91 l

3.2.3 Metabolismo

No se ha estudiado directamente el metabolismo de Phesgo. El aclaramiento de los anticuerpos se produce principalmente por catabolismo.

3.2.4 Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento del pertuzumab incluido en Phesgo fue de 0,163 l/día, y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente 24,3 días.

Según el análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento lineal del trastuzumab s.c. fue de 0,111 l/día. Se estima que el trastuzumab alcanzará concentraciones $<1 \mu\text{g/ml}$ (aproximadamente el 3 % de la $C_{m\acute{i}n, eq}$ prevista en el modelo farmacocinético poblacional, o un lavado del 97 % aproximadamente) en al menos el 95 % de los pacientes 7 meses después de administrar la última dosis.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

Farmacocinética en poblaciones especiales*Población pediátrica*

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Phesgo en la población pediátrica.

Población geriátrica

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Phesgo en pacientes geriátricos.

En análisis farmacocinéticos poblacionales del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v., no se observó una influencia significativa de la edad en la farmacocinética del pertuzumab.

En análisis farmacocinéticos poblacionales del trastuzumab s.c. o i.v., se ha demostrado que la edad no tiene ningún efecto sobre la disposición del trastuzumab.

Disfunción renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de Phesgo en pacientes con disfunción renal.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales del pertuzumab incluido en Phesgo y del pertuzumab i.v., se ha demostrado que la disfunción renal no afecta a la exposición al pertuzumab; sin embargo, en los análisis farmacocinéticos poblacionales se incluyeron escasos datos de pacientes con disfunción renal grave.

En un análisis farmacocinético poblacional del trastuzumab s.c. e i.v., se demostró que la disfunción renal no afecta a la disposición del trastuzumab.

Disfunción hepática

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal de Phesgo en pacientes con disfunción hepática.

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

No se han realizado estudios específicos con la combinación de pertuzumab, trastuzumab y vorhialuronidasa α administrada por vía s.c.

Pertuzumab y trastuzumab subcutáneo e intravenoso

El pertuzumab s.c. (250 mg/kg/semana durante 4 semanas) y el pertuzumab i.v. (hasta 150 mg/kg por semana durante hasta 26 semanas) fue bien tolerado por el macaco cangrejero (especie con unión específica), excepto en lo que respecta a la aparición de diarrea [50]. Con dosis de pertuzumab i.v. de ≥ 15 mg/kg se observó diarrea leve intermitente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

asociada al tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (una dosis semanal durante 26 semanas) dio lugar a episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, que se controló con rehidratación mediante fluidoterapia i.v. [50]. El trastuzumab se toleró bien en el ratón (especie sin unión específica), el conejo (especie sin unión específica) y el macaco (macaco de la India y cangrejero, ambas especies con unión específica) en estudios de toxicidad tras dosis única (i.v.) y tras dosis múltiples (s.c. e i.v.) durante hasta 13 semanas (25 mg/kg dos veces por semana) o 26 semanas (25 mg/kg una vez por semana), respectivamente. No se encontró ningún indicio de toxicidad por exposición aguda o crónica.

Trastuzumab intravenoso***Lactancia***

En un estudio realizado en macacos cangrejeros que habían recibido trastuzumab en dosis 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab por vía i.v., del día 100 al 150 de la gestación, se demostró que el trastuzumab se secreta en la leche tras el parto. La exposición intrauterina al trastuzumab y la presencia de trastuzumab en el suero de los macacos lactantes no se asoció a efectos adversos en el crecimiento o el desarrollo desde el nacimiento hasta el primer mes de vida [157].

3.3.1 Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para determinar el potencial carcinógeno del pertuzumab o del trastuzumab incluidos en Phesgo.

3.3.2 Genotoxicidad

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial mutagénico del pertuzumab o del trastuzumab incluidos en Phesgo.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad**Pertuzumab intravenoso**

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad en animales para evaluar el efecto del pertuzumab. En estudios de toxicidad tras dosis múltiples de hasta 6 meses de duración realizados en el macaco cangrejero, no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos o femeninos.

Trastuzumab intravenoso

Se han llevado a cabo estudios de la reproducción femenina en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab i.v., sin que se apreciaran indicios de trastornos de la fecundidad. Además, en estudios de toxicidad tras dosis múltiples de hasta 6 meses de duración realizados en el macaco cangrejero, no se observó ningún efecto adverso sobre los órganos sexuales masculinos o femeninos.

3.3.4 Toxicidad para la función reproductora**Pertuzumab intravenoso**

Se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la función reproductora en el macaco cangrejero con dosis de carga de 30–150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10–100 mg/kg, que representan exposiciones de trascendencia clínica. Se observó que la administración i.v. de pertuzumab entre los días de gestación (DG) 19 y 50 (periodo de organogénesis) era embriotóxica y que las muertes embriofetales aumentaban entre los DG 25 y 70 de forma dependiente de la dosis. Se identificó un retraso del desarrollo renal y oligohidramnios en el DG 100.

Trastuzumab intravenoso

Se han realizado estudios de la reproducción en el macaco cangrejero con dosis hasta 25 veces superiores a la dosis de mantenimiento semanal en el ser humano, de 2 mg/kg de trastuzumab i.v., sin que se apreciaran indicios de daño fetal. Se ha observado que el trastuzumab atraviesa la barrera placentaria durante el periodo de desarrollo fetal temprano (días 20–50 de la gestación) y tardío (días 120–150 de la gestación).

3.3.5 Otros efectos**Trastuzumab intravenoso**

La administración de trastuzumab s.c. con vorhialuronidasa α se toleró bien en un estudio de tolerabilidad local en el conejo (especie sin unión específica) y en un estudio de toxicidad tras dosis múltiples de 13 semanas realizado en el macaco cangrejero (especie con unión específica).

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 CONSERVACIÓN****Viales**

Consérvese a 2–8 °C.

El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz.

No debe congelarse.

Periodo de validez

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

4.2 UNA VEZ TRANSFERIDO DEL VIAL A LA JERINGA, EL MEDICAMENTO ES FÍSICA Y QUÍMICAMENTE ESTABLE DURANTE 28 DÍAS A 2 °C - 8 °C PROTEGIDO DE LA LUZ, Y DURANTE 24 HORAS (TIEMPO ACUMULADO EN EL VIAL Y LA JERINGA) A TEMPERATURA AMBIENTE (MÁXIMO 30 °C) EN LUZ DIURNA DIFUSA. INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

La solución de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab y la de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab son soluciones listas para usar que no es preciso mezclar con otros fármacos ni diluir.

Antes de administrar Phesgo, se examinará visualmente para comprobar que no se observan partículas ni cambios de color. No se debe agitar.

La solución inyectable de Phesgo es de un solo uso únicamente y debe prepararla un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

Desde el punto de vista microbiológico, después de la transferencia del vial a la jeringa, el medicamento debe usarse inmediatamente, dado que no contiene conservantes antimicrobianos. Si no se fuera a usar de inmediato, la preparación debe realizarse en condiciones asépticas controladas y validadas. Una vez transferido del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2–8 °C o 24 horas a 9–30 °C.

Después de transferir la solución a la jeringa, se recomienda sustituir la aguja utilizada por un capuchón de jeringa para evitar que la solución se seque en la aguja y para que la calidad del medicamento no se vea afectada. Identifique la jeringa con la etiqueta adhesiva desprendible. La aguja de inyección hipodérmica debe colocarse en la jeringa inmediatamente antes de la administración, y a continuación se ajustará el volumen hasta llegar a 10 ml (600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab) o 15 ml (1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab).

No se han observado incompatibilidades entre Phesgo y el polipropileno, el policarbonato, el poliuretano, el polietileno, el cloruro de polivinilo y el etileno-polipropileno fluorado.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica.

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes medicinales, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas utilizadas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PHESGO 600/600 SOLUCIÓN INYECTABLE**

El medicamento que no se haya utilizado y el material de desecho deben eliminarse de acuerdo con las normas locales.

4.3 PRESENTACIÓN

Viales de 15 mL con 1200 mg pertuzumab - 600 mg trastuzumab 1

Viales de 10 mL con 600 mg pertuzumab - 600 mg trastuzumab 1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Diciembre de 2019