
Perjeta[®] - Herceptin[®] Combo



Pertuzumab – Trastuzumab

420 mg/14mL – 440 mg

Concentrado para solución para perfusión – Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Combinación de anticuerpos monoclonales/Agentes antineoplásicos

1.2 Vía de administración

Perfusión Intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Perjeta

Concentrado para solución para perfusión

Herceptin i.v.

Polvo para concentrado para solución para perfusión

1.4 Composición Cualitativa y Cuantitativa

Perjeta

PERJETA (pertuzumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado basado en la secuencia de la estructura de la IgG1(κ) y es un inhibidor de dimerización del receptor 2 (HER) del factor de crecimiento epidérmico humano primero en su clase.

Un vial de 14 mL de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/mL. Después de la dilución, un mL de solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab para la dosis inicial y aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab para la dosis de mantenimiento.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

Herceptin

HERCEPTIN (trastuzumab) es un anticuerpo monoclonal producido por ingeniería genética usando células CHO [ovario de hámster chino].

Un vial de Herceptin para inyecciones múltiples contiene: liofilizado blanco para concentrado para infusión de 440 mg de trastuzumab.

Un vial de solvente contiene: Agua para preparaciones inyectables, alcohol bencílico al 1,1% como preservante (agua bacteriostática para preparaciones inyectables).

El concentrado reconstituido de Herceptin contiene 21 mg de trastuzumab por mL. Contiene alcohol bencílico por lo que no debe usarse en lactantes ni en niños prematuros.

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

PERJETA (pertuzumab) está indicado en combinación con HERCEPTIN (trastuzumab) y docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 – positivo quienes no han recibido previamente terapia anti – HER 2 o quimioterapia para enfermedad metastásica.

2.2 Posología y forma de administración

Los pacientes tratados con PERJETA deben tener estatus tumoral HER2 positivo, definido como una puntuación de 3+ por IHC o una ratio de ≥ 2.0 por ISH evaluado mediante un test validado.

No administrar como bolo intravenoso.

Dosis Recomendada y Ajuste de Dosis

Dosis Recomendada:

La dosis inicial recomendada de PERJETA es 840 mg administrados como infusión intravenosa por 60 minutos, seguido cada 3 semanas en lo sucesivo por una dosis de 420 mg administrados durante 30 a 60 minutos.

Al ser administrado con PERJETA, la recomendación es seguir un programa de 3 semanas para HERCEPTIN administrado como una perfusión IV con una dosis de carga inicial de 8 mg/kg seguida cada 3 semanas en lo sucesivo por una dosis de 6 mg/kg.

Al ser administrado con PERJETA, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m². La dosis puede ser escalada a 100 mg/m² si la dosis inicial es bien tolerada.

Los productos medicinales deben ser administrados secuencialmente. Cuando el paciente está recibiendo docetaxel, el docetaxel debe ser administrado después de PERJETA y HERCEPTIN. Es recomendado un período de observación de 30 a 60 minutos después de cada infusión de PERJETA y antes de comenzar cualquier infusión subsecuente de HERCEPTIN o docetaxel (*véase la sección 2.4*).

En el estudio clínico pivotal, para la dosis de carga de PERJETA en el Ciclo 1, esta fue administrada en el primer día; HERCEPTIN fue administrado al día siguiente y seguido por docetaxel en el mismo día. Si todos los medicamentos eran tolerados en el Ciclo 1, en los ciclos subsecuentes estos podían ser administrados en la misma secuencia, en el mismo día.

Duración del tratamiento:

Es recomendado que los pacientes sean tratados con PERJETA hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inmanejable.

Ajustes de dosis:

No son recomendadas reducciones de dosis de PERJETA.

Para HERCEPTIN no son recomendadas las reducciones de dosis, consulte la Ficha Técnica del producto HERCEPTIN.

Para las modificaciones de dosis de docetaxel, consulte la Ficha Técnica del producto docetaxel. Fue requerida una reducción de dosis de docetaxel en aproximadamente 25 % de los pacientes en ambos brazos de tratamiento en el estudio pivotal.

Reacción asociada con la infusión

La tasa de infusión de PERJETA puede ser disminuida o interrumpida si el paciente desarrolla una reacción asociada con la infusión. La infusión debe ser descontinuada si el paciente experimenta inmediatamente una reacción de hipersensibilidad seria (*véase la sección 2.4*).

Disfunción ventricular izquierda:

Suspenda la dosificación de PERJETA y HERCEPTIN por al menos 3 semanas por cualquiera de los siguientes:

- una caída en la fracción de eyección ventricular izquierda (LVEF-por sus siglas en inglés) a menos de 40 %
- una LVEF de 40 % - 45 % asociada con una caída de ≥ 10 % puntos por debajo del valor pre - tratamiento.

PERJETA y HERCEPTIN pueden ser reiniciados si la LVEF se ha recuperado a > 45 % o 40-45 % asociado con < 10 % puntos por debajo del valor pre - tratamiento.

Si después de una evaluación repetida dentro de aproximadamente 3 semanas, la LVEF no ha mejorado, o a declinado más aún, la discontinuación de PERJETA y HERCEPTIN debe ser firmemente considerada, a menos que se considere que los beneficios para el paciente individual superan los riesgos (*véase la sección 2.4*). Se debe consultar la Ficha Técnica del producto HERCEPTIN para mayor información.

Dosis Perdida

Dosis Retrasadas o Perdidas

Si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de PERJETA debe ser administrada. No espere hasta la siguiente dosis planificada. Si el tiempo entre dos infusiones secuenciales es 6 semanas o más, la dosis inicial de 840 mg de PERJETA debe ser readministrada como una infusión intravenosa por 60 minutos seguida cada 3 semanas en lo sucesivo por una dosis de 420 mg administrados durante 30 a 60 minutos.

Descontinuación del tratamiento:

PERJETA debe ser descontinuado si el tratamiento de HERCEPTIN es descontinuado.

Si docetaxel es descontinuado, el tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inmanejable.

Administración

Instrucciones para la dilución

PERJETA debe ser preparado por un profesional de la salud utilizando una técnica aséptica. Retire todo el concentrado líquido de PERJETA del vial y diluya dentro de bolsas de infusión de 250 mL de cloruro de sodio al 0.9 % de PVC o poliolefina no-PVC. La solución de dextrosa (5 %) no debe ser utilizada (*véase la sección 4.2*).

La bolsa debe ser invertida gentilmente para mezclar la solución con el objetivo de evitar la espuma. Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente por presencia de partículas y decoloración antes de la administración. Una vez preparada la infusión esta debe ser administrada inmediatamente (*véase la sección 4.4*).

2.3 Contraindicaciones

PERJETA (pertuzumab) está contraindicado en:

- Pacientes quienes son hipersensibles a este medicamento o a cualquier ingrediente en la formulación. Para una lista completa, véase la sección 4.1.
- Referirse a la Ficha Técnica de los productos HERCEPTIN y docetaxel para más información sobre las contraindicaciones de estos medicamentos.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias y Precauciones Serias

Toxicidad Embrio - Fetal

La exposición a PERJETA puede resultar en muerte embrio – fetal y defectos al nacer. Los estudios en animales han resultado en oligohidramnios, retraso en desarrollo renal, y muerte. Advertir a los pacientes de estos riesgos y de la necesidad de una anticoncepción efectiva.

PERJETA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. El tratamiento con pertuzumab de monos cynomolgus preñados resultó en oligohidramnios, desarrollo renal fetal retardado, y muerte embrio – fetal (*véase la sección 3.3*). Si PERJETA es administrado durante el embarazo, o si el paciente se embaraza mientras está recibiendo este medicamento, el paciente debe ser informado de la amenaza potencial para el feto (*véase la sección 2.6*).

General

La terapia con PERJETA solo debe ser iniciada bajo supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Con el objetivo de mejorar la rastreabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser registrado (o establecido) claramente en la historia clínica del paciente.

Cardiovascular

Disfunción ventricular izquierda

Han sido reportadas disminuciones en la LVEF con medicamentos que bloquean la actividad HER2, incluyendo PERJETA (pertuzumab). En el estudio pivotal WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA) PERJETA en combinación con HERCEPTIN y docetaxel no fue asociado con incrementos en la incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (LVSD- por sus siglas en inglés) sintomática o disminuciones en la LVEF comparado con placebo y HERCEPTIN y docetaxel (*véase la sección 2.8*). Sin embargo, los pacientes que han recibido previamente antraciclinas o radioterapia previa en el área torácica pueden estar en mayor riesgo de disminución de la LVEF.

PERJETA no ha sido estudiado en pacientes con: un valor de LVEF pre – tratamiento de $\leq 50\%$; una historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva (CHF); disminución en la LVEF de $< 50\%$ durante terapia adyuvante previa con HERCEPTIN; condiciones que pueden afectar la función ventricular izquierda tales como hipertensión no controlada, infarto al miocardio reciente, arritmia cardíaca seria requiriendo tratamiento, o una exposición a antraciclina previa acumulativa de $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Los candidatos para el tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN deben someterse a una evaluación cardíaca exhaustiva en la línea basal incluyendo historia y examen físico, electrocardiograma (ECG) y bien sea ecocardiograma 2D o exploración por adquisición de sincronización múltiple (MUGA-por sus siglas en inglés), para asegurar que la LVEF está dentro de los límites normales de la institución. Se debe hacer una evaluación cuidadosa de riesgo – beneficio antes de decidir el tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN. Las evaluaciones cardíacas, según fueron hechas en la línea basal, deben ser repetidas cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses luego de la discontinuación del tratamiento hasta 24 meses desde la última administración de PERJETA y/o HERCEPTIN.

Si la LVEF es $< 40\%$ o $40 - 45\%$ asociada con $\geq 10\%$ puntos más allá del valor pre - tratamiento, PERJETA y HERCEPTIN debe ser suspendido y se debe repetir la evaluación de la LVEF dentro de aproximadamente 3 semanas. Si la LVEF no ha mejorado, o a declinado más aún, debe ser considerada firmemente la discontinuación de PERJETA y HERCEPTIN, a menos que se considere que los beneficios del paciente individual superan los riesgos (*véase la sección 2.2*).

Inmune

Reacciones asociadas con la perfusión y reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia

PERJETA ha sido asociada con reacciones a la perfusión y reacciones de hipersensibilidad (*véase la sección 2.8*). Es recomendada la observación cercana del paciente por 60 minutos luego de la primera infusión, y por 30 minutos luego de las perfusiones subsecuentes, siguiendo la administración de PERJETA. Si ocurre una reacción asociada con la infusión significativa, la infusión debe ser disminuida o interrumpida, y deben ser administradas terapias médicas apropiadas. Los pacientes deben ser evaluados y monitoreados cuidadosamente hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Debe ser considerada la discontinuación permanente en pacientes con reacciones severas a la perfusión. Esta evaluación clínica debe estar basada en la severidad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (*véase la sección 2.8*).

Neutropenia Febril

Los pacientes tratados con PERJETA, HERCEPTIN y docetaxel están en riesgo incrementado de neutropenia febril, comparado con pacientes tratados con placebo, HERCEPTIN y docetaxel, especialmente durante los primeros 3 ciclos de tratamiento (*véase la sección 2.8*). Como el nadir del recuento de neutrófilos fue similar en pacientes tratados con PERJETA y en pacientes tratados con placebo, la mayor incidencia de neutropenia febril en pacientes tratados con PERJETA puede ser debida a la mayor incidencia de mucositis y diarrea en estos pacientes. Debe ser considerado el tratamiento sintomático para mucositis y diarrea. En el estudio pivotal, WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA), no fueron reportados eventos de neutropenia febril luego del cese de docetaxel. La mediana de la dosis total de docetaxel fue 941.4 mg y 1008.0 mg en los pacientes tratados con PERJETA y en los pacientes tratados con placebo,

respectivamente. La neutropenia febril ocurrió en 13.8 % de los pacientes tratados con PERJETA y 7.6 % de los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron muertes relacionadas con el tratamiento en 1.2 % de los pacientes en el grupo tratado con PERJETA y 1.5 % de los pacientes en el grupo tratado con placebo y fueron principalmente debido a neutropenia febril y/o infección.

Selección de los pacientes / Tests de Diagnóstico:

Los pacientes tratados con PERJETA deben tener estatus tumoral HER2 positivo, definido como puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC-por sus siglas en inglés) o una ratio de ≥ 2.0 por hibridación in situ (ISH-por sus siglas en inglés) evaluada por un test validado.

Poblaciones especiales

Pediátrica (< 18 años de edad):

La seguridad y eficacia de PERJETA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad no han sido establecidas.

Geriátrica (≥ 65 años de edad):

De 402 pacientes que recibieron PERJETA en el estudio aleatorizado, 60 pacientes (15 %) eran ≥ 65 años de edad y 5 pacientes (1 %) eran ≥ 75 años de edad. No fueron observadas diferencias en seguridad y eficacia de PERJETA entre pacientes adultos ≥ 65 y < 65 años de edad. No es requerido ajuste de dosis en la población anciana.

Insuficiencia Renal:

La seguridad y eficacia de PERJETA no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática:

La seguridad y eficacia de PERJETA no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática.

Raza:

En el estudio pivotal, WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA), fue observada una incidencia incrementada de neutropenia y neutropenia febril en pacientes asiáticos en ambos brazos del tratamiento con pacientes de otras razas o de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos no hubo diferencia en la incidencia de neutropenia entre el grupo tratado con PERJETA (57.8 %) y el grupo tratado con placebo (57.9 %). Sin embargo, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con PERJETA (26 %) comparado con el grupo tratado con placebo (12 %). La razón para esta diferencia es desconocida.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones entre fármacos

Un sub – estudio en 37 pacientes del estudio pivotal no mostró evidencia de interacción entre PERJETA y HERCEPTIN o entre PERJETA y docetaxel.

Cuatro estudios han evaluado los efectos de PERJETA sobre la farmacocinética de agentes citotóxicos coadministrados, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina, respectivamente. No hubo evidencia de ninguna interacción farmacocinética entre PERJETA y ninguno de estos agentes. La farmacocinética de PERJETA en estos estudios fue comparable con aquella observada en estudios de agente único.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres embarazadas:

No hay estudios de PERJETA en mujeres embarazadas. Basado en los hallazgos en estudios en animales, PERJETA puede causar daño fetal al ser administrado en una mujer embarazada. Los efectos de PERJETA es probable que se presenten durante todos los trimestres del embarazo. PERJETA administrado a monos cynomolgus durante la organogénesis llevó a oligohidramnios, desarrollo renal retardado y muerte embrio - fetal (*véase la sección 3.3*). Las mujeres con potencial de quedarse embarazadas deben utilizar anticonceptivos efectivos mientras están recibiendo PERJETA y por 6 meses después de la última dosis de PERJETA. Los pacientes masculinos con parejas femeninas con potencial de quedarse embarazadas también deben utilizar anticonceptivos efectivos mientras están recibiendo PERJETA y por 6 meses después de la última dosis.

Trabajo de Parto y Parto:

El uso seguro de PERJETA durante el trabajo de parto y el parto no ha sido establecido.

Mujeres Lactantes:

Dado que la IgG humana es secretada en la leche humana, y el potencial para absorción y daño para el infante es desconocido, se debe tomar una decisión de interrumpir la lactancia o el medicamento, tomando en consideración la importancia para la madre, y la vida media de eliminación de pertuzumab (véase la sección 3.2).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Interacciones entre Fármaco – Estilo de Vida

No han sido hechos estudios sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias.

2.8 Reacciones adversas

Visión General de Reacción Adversa al Medicamento

Reacciones Adversas al Medicamento en Estudio Clínico

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones muy específicas, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos pueden no reflejar las tasas reflejadas en la práctica y no deben ser comparadas con las tasas en los estudios clínicos de otros medicamentos. La información de reacción adversa al medicamento de los estudios clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el medicamento y para aproximación de tasas.

La seguridad de PERJETA (pertuzumab) ha sido evaluada en el estudio pivotal WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA) y en estudios fase I y II conducidos en más de 1400 pacientes con varias neoplasias tratadas con PERJETA en combinación con otros agentes antineoplásicos. La Tabla 1 resume las reacciones adversas al medicamento (RAM) del estudio clínico pivotal en el cual PERJETA fue administrado en combinación con HERCEPTIN y docetaxel vs placebo cono HERCEPTIN y docetaxel. Las reacciones adversas al medicamento más comunes (> 30 %) vistos en pacientes tratados con PERJETA en combinación con HERCEPTIN y docetaxel fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náusea, fatiga, rash y neuropatía periférica. Las reacciones adversas al medicamento más comunes NCI- CTCAE (versión 3) grado 3 - 4 (> 10 %) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. Las reacciones adversas serias más comunes fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea.

Tabla 1 – Resumen de RAM ocurriendo en ≥ 1 % del estudio clínico pivotal CLEOPATRA

Reacción Adversa al Medicamento (RAM) Sistema (MedDRA) Sistema Órgano Clase	Placebo + HERCEPTIN + docetaxel n =397 Tasa de Frecuencia %		PERJETA + HERCEPTIN + docetaxel n =407 Tasa de Frecuencia %	
	Todos los Grados	Grados 3 - 4	Todos los Grados	Grados 3 - 4
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Fatiga	36.8	3.3	37.6	2.2
Astenia	30.2	1.5	26.0	2.5
Edema periférico	30.0	0.8	23.1	0.5
Inflamación de mucosa / Mucositis	19.9	1.0	27.8	1.5
Pirexia	17.9	0.5	18.7	1.2
Escalofríos	3.8	-	8.1	-
Trastornos de piel y tejido subcutáneo				
Alopecia	60.5	0.3	60.9	-
Rash	24.2	0.8	33.7	0.7
Trastorno ungueal	22.9	0.3	22.9	1.2
Prurito	10.1	-	14.0	-
Eritema	4.8	-	5.4	-

Piel seca	4.3	-	10.6	-
Dermatitis acneiforme	2.0	-	2.7	-
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea	46.3	5.0	66.8	7.9
Nausea	41.6	0.5	42.3	1.2
Vómito	23.9	1.5	24.1	1.5
Constipación	24.9	1.0	15.0	-
Estomatitis	15.4	0.3	18.9	0.5
Dispepsia	12.1	-	12.0	-
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia	49.6	45.8	52.8	48.9
Anemia	18.9	3.5	23.1	2.5
Leucopenia	20.4	14.6	18.2	12.3
Neutropenia febril*	7.6	7.3	13.8	13.0
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica	20.2	1.8	21.1	2.7
Cefalea	16.9	0.5	20.9	1.2
Disgeusia	15.6	-	18.4	-
Neuropatía sensorial periférica	14.1	0.3	12.0	0.5
Mareos	12.1	-	12.5	0.5
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Mialgia	23.9	0.8	22.9	1.0
Artralgia	16.1	0.8	15.5	0.2
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	13.4	-	16.7	0.7
Nasofaringitis	12.8	0.3	11.8	-
Paroniquia	3.5	0.3	7.1	-
Trastornos respiratorios, torácicos y de mediastino				
Tos	18.6	0.3	21.4	0.5
Disnea	15.6	2.0	14.0	1.0
Efusión pleural	5.8	1.3	5.2	0.2
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Disminución de apetito	26.4	1.5	29.2	1.7
Trastorno ocular				
Lacrimación	13.9	-	14.0	-
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	13.4	-	13.3	-
Trastornos cardíacos				
Disfunción ventricular izquierda ¹	8.3	2.8	4.4	1.2
Trastornos del sistema inmune				
Hipersensibilidad	5.0	0.8	6.4	1.0
Hipersensibilidad al fármaco	3.8	1.5	4.4	0.5
Reacción anafiláctica	0.5	0.3	1.0	0.5
Reacciones asociadas con la infusión	14.6	-	19.2	-

* En esta tabla esto denota una reacción adversa que ha sido reportada en asociación con un resultado fatal

¹Incluyendo Disfunción Sistólica Ventricular Izquierda Sintomática (CHF) (1.0 % en el grupo tratado con PERJETA vs. 1.8 % en el grupo tratado con placebo)

Tabla 2 - Resumen de Eventos Adversos (EAs) con una incidencia ≥ 2 % mayor en el grupo tratado con PERJETA comparada con el grupo tratado con placebo del estudio clínico pivotal CLEOPATRA

Reacción Adversa al Medicamento (RAM) Sistema (MedDRA) Sistema Órgano Clase	Placebo + HERCEPTIN + docetaxel n =397 (100 %) Tasa de Frecuencia %		PERJETA + HERCEPTIN + docetaxel n =407 (100%) Tasa de Frecuencia %	
	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %	Todos los Grados %	Grados 3 - 4 %
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Escalofríos	3.8	-	8.1	-
Enfermedad semejante a influenza	2.0	-	4.9	0.2
Trastornos gastrointestinales				
Disfagia	0.3	-	2.9	0.2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor en extremidad	11.8	0.3	15.2	0.5
Espasmos musculares	3.8	-	7.1	0.2
Infecciones e infestaciones				
Faringitis	2.0	0.3	4.2	0.2
Cistitis	1.3	-	3.4	-
Rash pustular	-	-	2.2	0.2
Trastornos de metabolismo y nutrición				
Hipokalemia	4.8	1.3	9.1	1.2
Trastornos oculares				
Ojo seco	1.8	-	3.9	-
Investigaciones				
Disminución de peso	4.0	0.3	8.4	-
Trastornos renales y urinarios				
Disuria	2.3	-	5.4	-

Reacciones asociadas con la infusión

Una reacción a la infusión fue definida en el estudio pivotal como cualquier evento descrito como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión, o síndrome de liberación de citoquina, ocurriendo durante una infusión o en el mismo día que la infusión. En el estudio pivotal, la dosis inicial de PERJETA fue administrada el día antes de HERCEPTIN y docetaxel para permitir el examen de las reacciones asociadas a PERJETA. En el primer día, la frecuencia general de los eventos fue 9.8 % en el grupo tratado con placebo y 13.0 % en el grupo tratado con PERJETA, siendo la mayoría de las reacciones de intensidad leve o moderada. Las reacciones a la infusión más comunes en el grupo tratado con PERJETA (≥ 1.0 %) fueron pirexia, escalofrío, fatiga, cefaleas, astenia, hipersensibilidad, y vómito.

Durante el 2do ciclo todos los medicamentos fueron administrados en el mismo día, las reacciones a la infusión más comunes en el grupo tratado con PERJETA (≥ 1.0 %) fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómito.

Reacciones de hipersensibilidad / anafilaxia

En el estudio pivotal, la frecuencia general de los eventos de hipersensibilidad / anafilaxia fue 9.1 % en los pacientes tratados con placebo y 10.8 % en los pacientes tratados con PERJETA, de los cuales 2.5 % y 2 % fueron NCI-CTCAE (versión 3) grado 3 - 4, respectivamente. Dos (2) pacientes en el grupo tratado con placebo y 4 pacientes en el grupo tratado con PERJETA experimentaron anafilaxis (*véase la sección 2.4*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron leves o moderadas en severidad y se resolvieron tras el tratamiento.

Listado 1: Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas con una incidencia de < 1 % en el estudio clínico pivotal CLEOPATRA:

Trastornos Respiratorios, Torácicos y de Mediastino: Enfermedad Pulmonar Intersticial
Eventos Adversos (EAs) incluyendo RAMs reportados en pacientes que recibieron PERJETA y HERCEPTIN luego de la discontinuación de docetaxel

En el estudio pivotal, las RAMs fueron reportados menos frecuentemente después de la discontinuación del tratamiento con docetaxel. Todos los RAM en el grupo de tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN ocurrieron en <10% de los pacientes con la excepción de diarrea (19.1 %), infección del tracto respiratorio superior (12.8 %), rash (11.7%), cefalea (11.4 %) y fatiga (11.1 %).

Luego de la discontinuación del tratamiento, los EAs (independientemente de la causalidad) fueron reportados con una diferencia ≥ 2 % in pacientes en el brazo tratado con PERJETA comparado con el brazo tratado con placebo fueron diarrea, infección del tracto respiratorio superior, dolor en extremidad, prurito, disminución de apetito, neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica, estomatitis, espasmos musculares, paroniquia, onicólisis e hipokalemia.

Anomalías de Laboratorio

La incidencia de leucopenia NCI-CTCAE (versión 3) grado 3 - 4 fue mayor en el grupo tratado con PERJETA (64.5 % de los pacientes tratados con PERJETA y 60.5 % de los pacientes tratados con placebo, incluyendo 12.4 % y 13.2 % de leucopenia Grado 4, respectivamente).

La incidencia de neutropenia NCI-CTCAE (versión 3) grado 3 - 4 estuvo balanceada en los dos grupos tratados (85.9% de los pacientes tratados con PERJETA y 86.6 % de los pacientes tratados con placebo, incluyendo 61.0 % y 64.3 % de neutropenia Grado 4, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

Para el manejo de sospecha de sobredosis, favor contacte a su centro de salud más cercano inmediatamente.

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos en humanos. Las dosis únicas mayores de 25 mg/kg (1727 mg) no han sido analizadas.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, código ATC: L01XC20.

Mecanismo de acción

PERJETA (pertuzumab) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que específicamente tiene como objetivo el dominio de dimerización extracelular (Subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 – por sus siglas en inglés) y por lo tanto bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, incluyendo HER1 (EGFR), HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señal principales, quinasa de proteína activada por mitógeno (MAP- por sus siglas en inglés) y fosfoinositida 3 quinasa

(PI3K-por sus siglas en inglés). La inhibición de estas vías de señalización puede resultar en arresto del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Adicionalmente, PERJETA media la citotoxicidad mediada por célula dependiente de anticuerpo (ADCC-por sus siglas en inglés).

Mientras PERJETA solo inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de PERJETA y HERCEPTIN aumentó significativamente la actividad antitumoral en modelos xenogénicos sobre-expresando HER2.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

Estudio WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA)

WO20698/TOC4129g (CLEOPATRA) es un estudio clínico Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, conducido en 808 pacientes con cáncer de mama metastásico o irreseccable HER2 – positivo, quienes no había recibido terapia anti – HER2 previa o quimioterapia para enfermedad metastásica. Fueron requeridos especímenes de tumor de mama mostrando sobre - expresión HER2 definida como una puntuación de 3+ mediante IHC o ratio de amplificación de ISH ≥ 2.0 según lo determinado en un laboratorio central. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a recibir placebo + HERCEPTIN + docetaxel o PERJETA + HERCEPTIN + docetaxel. La aleatorización fue estratificada por estatus de tratamiento previo (de novo o terapia adyuvante / neoadyuvante previa) y región geográfica (Europa, Norte América, Sur América y Asia). Se requirió que los pacientes con terapia adyuvante o neoadyuvante previa tuvieran un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses antes del enrolamiento en el estudio.

PERJETA fue administrado por vía intravenosa como una dosis de carga inicial de 840 mg, seguido cada tres semanas en lo sucesivo por 420 mg. HERCEPTIN fue administrado por vía intravenosa como una dosis de carga inicial de 8 mg/kg, seguido cada tres semanas en lo sucesivo por 6 mg/kg. Los pacientes fueron tratados con PERJETA y HERCEPTIN hasta progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento, o toxicidad inmanejable. Docetaxel fue administrado como una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión IV cada 3 semanas por al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía ser escalada a 100 mg/m² a la discreción del investigador, si la dosis inicial era bien tolerada.

En el momento del análisis primario, la media del número de ciclos del tratamiento de estudio recibidos en el grupo de tratamiento con placebo fue 16.2 y en el grupo tratado con PERJETA fue 19.9.

El criterio de valoración primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión (PFS) según la evaluación por una instalación de revisión independiente (IRF) y definida como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) si la muerte ocurría dentro de 18 semanas desde la última evaluación del tumor.

Los criterios de valoración secundarios claves de eficacia fueron supervivencia global (OS- por sus siglas en inglés), supervivencia libre de progresión (evaluado por el investigador), tasa de respuesta objetiva.

Las características demográficas y las características en la línea basal de los pacientes estuvieron balanceadas entre los brazos de tratamiento. La mediana de la edad fue 54 (rango 22 a 89 años), 59 % eran Blancos, 32 % eran Asiáticos, y 4 % eran Negros. Todas eran mujeres con la excepción de 2 pacientes. Diez y siete por ciento de los pacientes fueron enrolados en Norte América, 14 % in South América, 38 % en Europa, y 31 % en Asia. Las características de pronóstico del tumor, incluyendo el estatus de receptor de hormona (positivo 48 %, negativo 50 %), presencia de enfermedad visceral (78 %) y solamente enfermedad no - visceral (22 %) fueron similares en los brazos del estudio. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibió terapia anti – HER2 adyuvante o neoadyuvante previa o quimioterapia (placebo 47 %, PERJETA 46 %). Entre los pacientes con tumores presentando receptor de hormona positivo, 45 % recibieron terapia hormonal adyuvante previa y 11 % recibieron terapia hormonal para enfermedad metastásica. Once por ciento de los pacientes recibieron trastuzumab adyuvante o neoadyuvante previamente.

En el momento del análisis primario de supervivencia libre de progresión, un total de 242 pacientes (59 %) en el grupo tratado con placebo y 161 pacientes (47.5 %) en el grupo tratado con PERJETA tenía enfermedad progresiva confirmada por la IRF o había muerto.

El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS evaluada por la IRF (cociente de riesgo [HR]= 0.62, 95 % CI = 0.51, 0.75, $p < 0.0001$) en el grupo tratado con PERJETA comparado con el grupo tratado con

placebo, y un incremento en la mediana de PFS de 6.1 meses (mediana de PFS de 12.4 meses en el grupo tratado con placebo + HERCEPTIN + docetaxel vs 18.5 meses en el grupo tratado con PERJETA) (consulte la Figura 1). Los resultados de la PFS evaluada por el investigador fueron comparables a aquellos observados para la PFS evaluada por la IRF.

Fueron observados resultados consistentes a lo largo de varios subgrupos de pacientes incluyendo edad (< 65 o ≥ 65 años), raza, región geográfica, terapia adyuvante / neoadyuvante anti – HER2 previa o quimioterapia (si o no), y trastuzumab adyuvante / neoadyuvante previo (si o no). En el subgrupo de los pacientes con enfermedad limitada a metástasis no viscerales (n = 178), la ratio de riesgo fue 0.96 (95 % CI: 0.61, 1.52) (véase la Figura 2).

En un segundo análisis de la supervivencia global hecho un año después del análisis primario de eficacia, 267 pacientes habían muerto, ocurriendo más muertes en el grupo tratado con placebo comparado con el grupo tratado con PERJETA (154 muertes (37.9 %) versus 113 muertes (28.1 %), respectivamente). Fue demostrado un beneficio en la supervivencia global estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con PERJETA (HR 0.66, test log – Rank ajustado (98.62 %) CI =0.49, 0.90, $p = 0.0008$). La mediana del tiempo para la muerte fue 37.6 meses en el grupo tratado con placebo pero aún no había sido alcanzada en el grupo tratado con PERJETA (consulte la Tabla 3 y Figura 3). Los resultados de la supervivencia global en los subgrupos de pacientes fueron consistentes con aquellos observados para todos los pacientes, con la excepción del subgrupo de los pacientes con enfermedad limitada a metástasis no viscerales [HR = 1.42 (95 % CI: 0.71, 2.84)].

La duración de la respuesta objetiva evaluada por la IRF fue evaluada en los 233 pacientes en el grupo tratado con placebo y 275 pacientes en el grupo tratado con PERJETA con una mejor respuesta general de CR o PR, según la evaluación por la IRF. La mediana de la duración de la respuesta fue 12.5 meses en los pacientes tratados con placebo, comparado con 20.2 meses en los pacientes tratados con PERJETA.

Los resultados de eficacia del estudio CLEOPATRA están resumidos en la Tabla 3:

Tabla 3: Resumen de eficacia del estudio CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + HERCEPTIN + docetaxel n = 406	PERJETA + HERCEPTIN + docetaxel n = 402	HR (95 % CI)	p-valor
Criterio de valoración primario:				
Supervivencia libre de progresión (Revisión de la IRF)				
Nro. de pacientes con un evento	242 (59 %)	191 (47.5 %)	0.62 [0.51;0.75]	< 0.0001
Mediana PFS (meses)	12.4	18.5		
Criterio de Valoración Secundario				
Supervivencia Global				
Nro. de pacientes con un evento*	154 (37.9 %)	113 (28.1 %)	0.66 [0.49;0.90]#	0.0008*
Mediana en meses	37.6	No alcanzado		
Tasa de respuesta objetiva (ORR) ^				
Nro. de pacientes con enfermedad medible	336	343		
ORR (CR+PR)	233 (69.3 %)	275 (80.2 %)		
Respuesta completa (CR)	14 (4.2 %)	19 (5.5 %)		
Respuesta parcial (PR)	219 (65.2 %)	256 (74.6 %)		

*Datos de OS basados en los datos con 1 año de seguimiento adicional luego del corto de datos primarios. El valor p cumplió la barrera de detención de O'Brien Fleming de la función de gasto alfa de Lan DeMets para el segundo análisis provisional de supervivencia ($p \leq 0.0138$). El resultado fue por lo tanto estadísticamente significativo.

CI ajustado presentado para la OS, para reflejar la barrera de detención de $p \leq 0.0138$. El intervalo representa el CI 98.62 %

^ La tasa de respuesta objetiva está basada en evaluaciones tumorales evaluadas por la IRF

Figura 1: Curva Kaplan - Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por la IRF

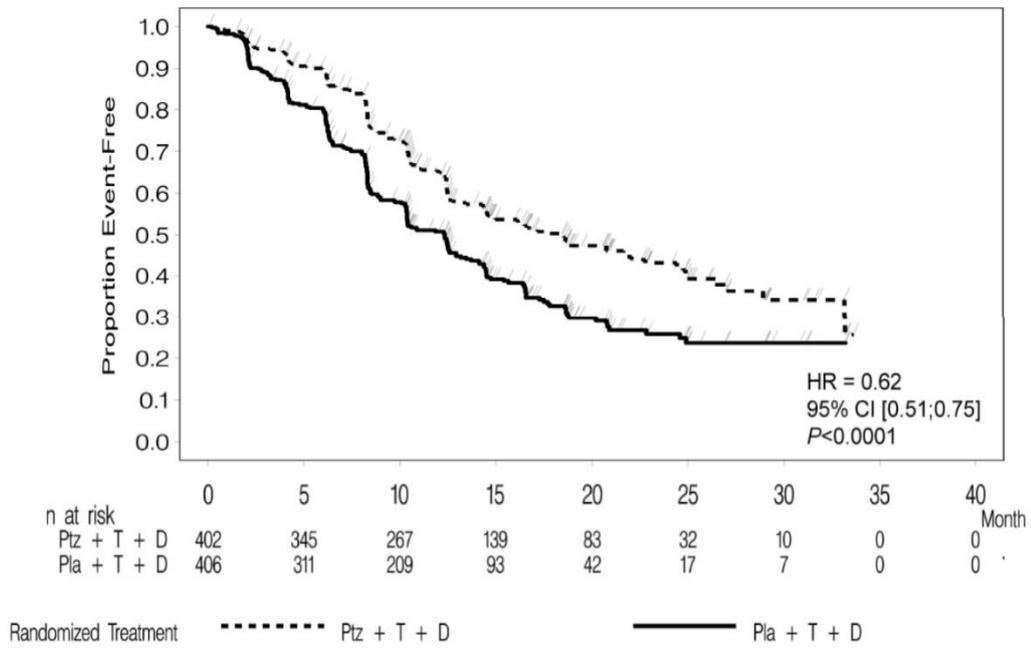


Figura 2: PFS evaluada por la IRF por subgrupos de pacientes

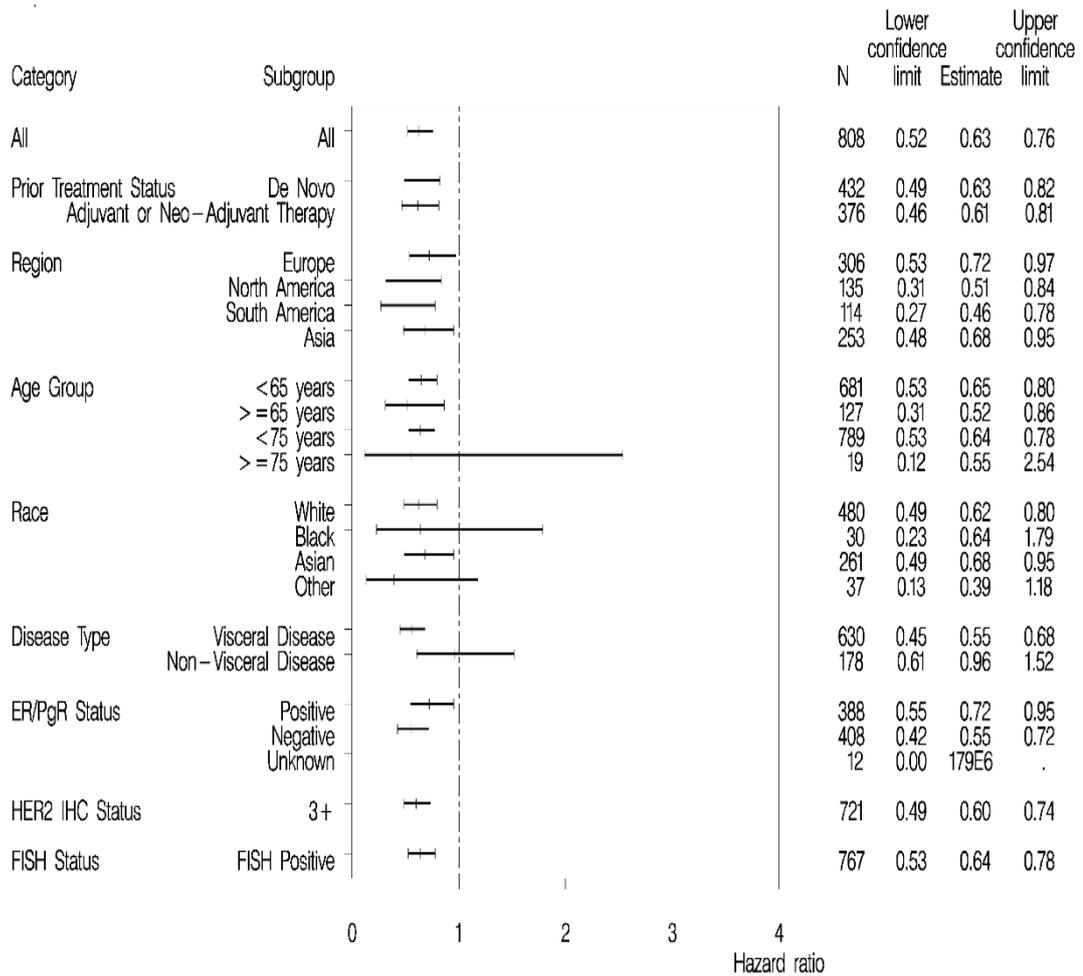
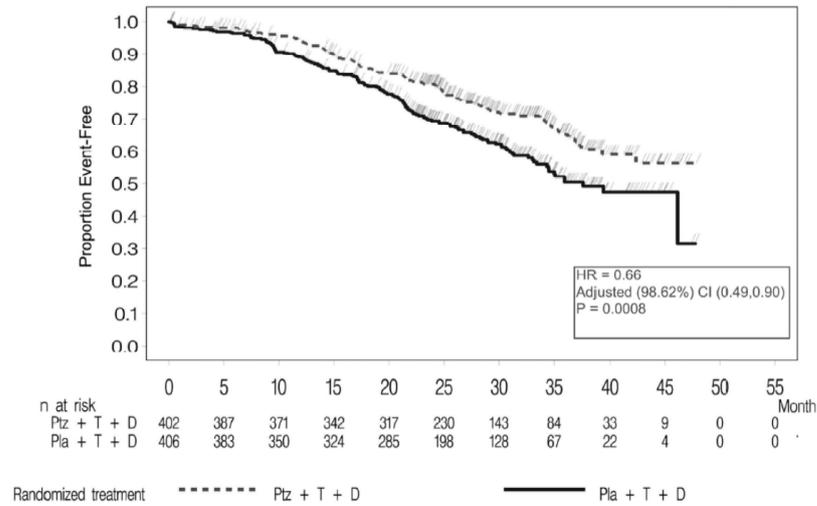


Figura 3: Curva Kaplan - Meier de supervivencia



Estudio BO17929

BO17929 es un estudio fase II, de brazo único, no aleatorizado con PERJETA, y fue conducido en pacientes con MBC HER2 positivo que habían recibido tratamiento previo con una terapia basada en HERCEPTIN. El estudio fue dividido en 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2: Sesenta y seis pacientes en las cohortes 1 y 2 recibieron al menos una dosis de PERJETA y HERCEPTIN. Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para enfermedad metastásica; la mitad estaba recibiendo tratamiento de segunda línea para enfermedad metastásica, mientras que 35 % estaban recibiendo tratamiento de tercera línea y más allá. Adicionalmente, 71 % había recibido quimioterapia neoadyuvante. En el momento del análisis primario, la mediana de la duración del tratamiento en el estudio fue nueve ciclos (27 semanas). La ORR y CBR en el momento del análisis primario se presentan en la Tabla 4. La mediana de PFS y el tiempo para la progresión (TTP) fueron 24 semanas. La mediana del tiempo para la respuesta fue 11 semanas, y en aquellos pacientes con una respuesta, la mediana de la duración de la respuesta fue 25 semanas. Los pacientes que tuvieron una CR tuvieron tendencia a presentar duración más larga de la terapia previa con Herceptin (28 meses (rango 8 - 76) versus 9 meses (rango 2 - 35) para aquellos sin CBR). La suma de la carga tumoral medible fue menor en el grupo con CR (mediana de 27mm, rango 11-46 para el grupo CR; 73mm, rango 17 - 168 para los pacientes sin CBR) aunque los rangos fueron amplios. Los pacientes con CR tuvieron la tendencia a presentar 4 menos lesiones, y en correspondencia tuvieron menos sitios de lesión. Cuatro de este grupo tuvieron lesiones con objetivos y sin objetivos solamente en nódulos linfáticos, y el quinto tenía lesiones target solamente dentro del pulmón. Los pacientes quienes no experimentaron CBR generalmente tenían un mayor número general de lesiones en múltiples sitios.

Cohorte 3: Veinte y nueve pacientes recibieron al menos un ciclo de PERJETA. De estos 29 pacientes, 12 participaron solamente en la fase de agente único, y 17 avanzaron para recibir tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN cuando tuvieron progresión documentada con PERJETA sola. Todos los 29 pacientes habían progresado en terapia de primera línea en el escenario metastásico, y 41.4 % también habían progresado luego de terapia de segunda línea. Todos los pacientes en la Cohorte 3 recibieron al menos una dosis completa de PERJETA. Los pacientes en tratamiento con PERJETA y HERCEPTIN recibieron una mediana de 12 ciclos en general. La Tabla 4 muestra que PERJETA solo tuvo una actividad modesta en pacientes luego de la falla de HERCEPTIN (columna media). Sin embargo, cuando Herceptin fue agregado de nuevo, hubo un incremento en la respuesta. Estas respuestas ocurrieron en pacientes cuya enfermedad había progresado recientemente con cada anticuerpo administrado separadamente. Adicionalmente 3 pacientes tenían enfermedad estable durando seis meses o más para una tasa de beneficio clínico total de 35.3 %.

Tabla 4: Estudio BO17929: Datos Descriptivos de Eficacia

	Cohortes 1 y 2 PERJETA + HERCEPTIN) (n = 66)	Cohorte 3 PERJETA solo (n = 29)	Cohorte 3 PERJETA + HERCEPTIN) (n = 17)
Respuesta	n (%)	n (%)	n (%)
Respuesta completa (CR)	4 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
Respuesta parcial (PR)	12 (18.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	16 (24.2)	1 (3.4)	3 (17.6)
Enfermedad estable (SD) ≥ 6 meses	17 (25.8)	2 (6.9)	3 (17.6)
Tasa de respuesta de Beneficio clínico (CBR) (CR + PR + SD ≥ 6 meses)	33 (50.0)	3 (10.3)	6 (35.3)
Enfermedad progresiva (PD)	33 (50.0)	26 (89.7)	9 (52.9)
Faltante (sin evaluación de respuesta)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.8)

NOTA: > 6 meses = 8 ciclos de terapia

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética

A través de múltiples estudios clínicos en varias indicaciones no hubo cambios relacionados con la dosis en la farmacocinética de pertuzumab a dosis en el rango de 2 - 25 mg/kg. En siete estudios clínicos donde fueron obtenidos parámetros farmacocinéticos, la media estimada de la depuración (CL) estuvo en el rango de 0.232 - 0.329 L/día, el volumen de distribución en el estado estable (Vss) de 3.53 - 7.05 L, y la vida media de 11.1 - 22.3 días.

Absorción: Pertuzumab es administrado como una infusión IV. No han sido hechos estudios con otras rutas de administración.

Distribución: Luego de la administración intravenosa, la media del Vss a través de dos grupos estuvo en el rango de 3.53 – 4.12 L en pacientes con cáncer de mama metastásico (Estudio BO16934), de 4.89 – 7.05 L en pacientes con tumores sólidos avanzados (a lo largo de 12 grupos de dosis en los Estudios TOC2297g, JO17076, BO17003 y BO17021), 4.45 – 5.23 L a lo largo de dos grupos de dosis en pacientes con cáncer de próstata resistente a hormonas (Estudio BO17004) y 4.9 L en un grupo de dosis en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (Estudio WO20024).

Metabolismo: El metabolismo de pertuzumab no ha sido estudiado directamente. Los anticuerpos son depurados principalmente por catabolismo.

Excreción: La media de la CL de pertuzumab estuvo en el rango de 0.247 – 0.270 L/día a lo largo de dos grupos de dosis en pacientes con cáncer de mama metastásico (Estudio BO16934), de 0.232 – 0.329 L/día en pacientes con tumores sólidos avanzados (a lo largo de 12 grupos de dosis en los Estudios TOC2297g, JO17076, BO17003 y BO17021), 0.253 – 0.270 L/día a lo largo de dos grupos de dosis en pacientes con cáncer de próstata resistente a hormonas (Estudio BO17004) y 0.240 L/día en un grupo de dosis en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (Estudio WO20024).

La media de la vida media de pertuzumab estuvo en el rango de 11.4 – 12.2 días en pacientes con cáncer de mama metastásico (Estudio BO16934), 11.1 – 22.3 días en pacientes con tumores sólidos avanzados (Estudios TOC2297g, JO17076, BO17003 y BO17021), 13.7 – 19.3 días en pacientes con cáncer de próstata resistente a hormonas (Estudio BO17004) y 17.9 días en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (Estudio WO20024).

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

TOXICOLOGÍA

General

En monos cynomolgus, la administración IV semanal de pertuzumab en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis fue generalmente bien toleradas. Con dosis de 15 mg/kg y mayores, fue notada diarrea leve intermitente asociada con el tratamiento. También fueron observados en los estudios de dosis repetida ligeros incrementos en BUN (los cuales no empeoraron con la dosificación crónica, y no fueron asociados con ningún hallazgo renal macroscópico o microscópico). Estas anomalías en BUN ocurrieron en la ausencia de otras anomalías de laboratorio renal (p. ej. creatinina, electrolitos). La dosificación crónica (7 a 26 dosis semanales) resultó en episodios de deshidratación relacionada con diarrea en un subconjunto de monos, los cuales fueron manejados con terapia de sustitución de fluido intravenoso. En un estudio de toxicidad crónica, la pobre condición de 3 animales, uno de los cuales tuvo que ser sometido a eutanasia, fue atribuida a deshidratación y azotemia pre-renal secundaria a diarrea frecuente. Aunque no hubo una correlación consistente, los ligeros incrementos en BUN pueden ser, al menos en parte, debidos a diarrea frecuente en estos estudios. La presencia de diarrea fue un factor de confusión que previno la determinación de un efecto renal directo o indirecto con el tratamiento de pertuzumab. Basado en los datos preclínicos disponibles hasta la fecha, y el rol potencial de HER2 en la función renal, un efecto renal directo causado por el tratamiento con pertuzumab no pudo ser descartado de los estudios preclínicos.

En el estudio de toxicidad embrio-fetal, todos los fetos, en todos los niveles de dosis, exhibieron cambios histopatológicos renales adversos (i.e., hipoplasia de glomérulo, túbulos renales, túbulos colectores y pelvis renal) demostrando que HER2 juega un rol en el desarrollo renal.

Los hallazgos de los estudios de toxicidad de dosis repetida están resumidos en la Tabla 5.

Tabla 5: Estudios de Toxicidad de Dosis Repetida

N° de Estudio	Tipo de Estudio	Especies y Cepa	N°/Sexo/Grupo	Método de administración	Dosis de Pertuzumab (mg/Kg) ^a	Duración de dosificación
99-520-1820	Toxicidad de Dosis Repetida	Mono Cynomolgus	2/M, 2/F	IV	10, 50, <u>100</u>	4 semanas ^b
Comentarios: Pertuzumab fue bien tolerado a dosis de hasta 100 mg/kg administradas dos veces por semana.						
00-377-1821	Toxicidad de Dosis Repetida	Mono Cynomolgus	4-6/M 4-6/F	IV	15, 50, <u>150</u>	una dosis semanal por 7 semanas
Comentarios: Pertuzumab fue generalmente bien tolerado hasta la dosis más alta analizada de 150 mg/kg. Fue notado un incremento en diarrea relacionado con pertuzumab así como la persistencia de diarrea a dosis >15 mg/kg. Este hallazgo no afecta adversamente la salud de los animales y mostró evidencia de reversibilidad.						
00-604-1560	Toxicidad de Dosis Repetida	Mono Cynomolgus	3/F	SC	<u>250</u>	una dosis semanal por 4 semanas
Comentarios: Pertuzumab fue bien tolerado en dosis subcutánea de 250 mg/kg/semana y no afectó significativamente el recuento de plaquetas en sangre periférica, morfología, o tiempos de coagulación en Monos Cynomolgus. No hubo observaciones significativas de incidencia incrementada de diarrea relacionada con pertuzumab en este estudio.						
01-458-1821	Toxicidad de Dosis Repetida	Mono Cynomolgus	4-6/M 4-6/F	IV	^c 15, 50, 150	una dosis semanal por 26 semanas
Comentarios: Pertuzumab administrado IV por 26 semanas fue generalmente bien tolerado hasta 150 mg/kg. Fue notado un incremento relacionado con pertuzumab en diarrea, así como la persistencia de diarrea en dosis ≥ 15 mg/kg. La causa de morbilidad llevando a eutanasia temprana para un mono recibiendo 50 mg/kg/dosis no fue determinada; sin embargo, los hallazgos fueron consistentes con un desbalance de electrolitos y deshidratación secundaria a diarrea recurrente y persistente. Basado en la incidencia y persistencia de diarrea y ligeras						

elevaciones en nitrógeno de urea en todos los niveles de dosis, no fue determinado un nivel de efecto adverso no observable.

^aA menos que se especifique de otro modo. Para Toxicidad de Dosis Repetida, el mayor Nivel de Efecto Adverso No Observado (NOAEL- por sus siglas en inglés) está subrayado.

^b2 dosis semanales por 4 semanas.

^cNOAEL no determinado

Carcinogenicidad

No han sido hechos estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de pertuzumab.

Mutagenicidad

No han sido hechos estudios para evaluar el potencial mutagénico de pertuzumab.

Deterioro de Fertilidad

No han sido hechos estudios de fertilidad específicos en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. No fueron observados efectos adversos en órganos reproductivos en machos y hembras en estudios de toxicidad de dosis repetida con duración hasta seis meses en Monos Cynomolgus. Los hallazgos de los estudios de Toxicidad de Dosis Repetida con pertuzumab están resumidos en la Tabla 5 anterior.

Teratogenicidad

Han sido conducidos estudios de toxicología reproductiva en Monos Cynomolgus a dosis de carga de 30 a 150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10 a 100 mg/kg alcanzando exposiciones clínicamente relevantes. La administración intravenosa de pertuzumab desde el Día de Gestación (GD) 19 hasta el 50 (período de organogénesis) ha demostrado ser embriotóxica con un incremento dependiente de la dosis en muertes embrio – fetales entre los GD 25 a 70. En la Cesárea el GD100, fueron identificados oligohidramnios, disminución de pesos relativos pulmonares y renales, y evidencia microscópica de hipoplasia renal consistente con retardo de desarrollo renal, en todos los grupos de dosis de pertuzumab. Los hallazgos de los estudios de toxicología reproductiva con pertuzumab están resumidos en la Tabla 6.

Los datos de estudios de toxicología adicionales están resumidos en la Tabla 7.

Tabla 6: Toxicidad Reproductiva y de Desarrollo

N° de Estudio	Tipo de Estudio	Especies y Cepa	N°/Sexo/ Grupo	Método de administración	Dosis de Pertuzumab (mg/Kg) ^a	Duración de dosificación
07-0925	Toxicidad Reproductiva y de Desarrollo	Mono Cynomolgus	12/F	IV	^a 30/10, 100/33.3, 150/100	Carga: GD19 Mantenimiento: GD26-50(dos semanalmente)

Comentarios: La administración de pertuzumab a Monos Cynomolgus preñados entre GD 19 y 50 fue generalmente bien tolerada por las madres pero fue asociada con alta letalidad embrionaria y fetal, y oligohidramnios acompañados por retardos de desarrollo de los riñones fetales, así como algunas anomalías externas, viscerales, y esqueléticas secundarias a concentraciones clínicamente relevantes. No fue determinado un nivel de efecto fetal no observable

^a Dosis de Carga / Mantenimiento.

Tabla 7: Otros Estudios de Toxicidad

N° de Estudio	Tipo de Estudio	Especies y Cepa	N° / Sexo / Grupo	Método de administración	Dosis de Pertuzumab (mg/Kg) ^a	Duración de dosificación
00-562-1821	Potencial Hemolítico & Compatibilidad sanguínea	Mono Cynomolgus y sangre, suero y plasma humano	NA	<i>In vitro</i>	21.6, 10.8, o 5.4 mg/mL	NA

Comentarios: A concentraciones de hasta 21.6 mg/mL pertuzumab no causó hemólisis de eritrocitos de Mono Cynomolgus o humanos y fue compatible con suero y plasma de Mono Cynomolgus y humano.						
01-014-1821	Reactividad Tisular Cruzada	Tejido Humano	NA	<i>In vitro</i>	1.0 o 10.0 µg/mL	NA
Comentarios: La reactividad cruzada a pertuzumab fue demostrada en un patrón membranoso con tejidos normales de amígdala humana, glándula paratiroidea, glándula mamaria, piel con bello, uréter, vejiga urinaria, placenta, y renal.						
01-015-1821	Tisular Reactividad Cruzada	Tejido de Mono Cynomolgus	NA	<i>In vitro</i>	1.0 o 10.0 µg/mL	NA
Comentarios: La reactividad cruzada a pertuzumab fue demostrada en un patrón membranoso con epitelio normal de transpiración de Mono Cynomolgus y glándulas sebáceas, glándula mamaria, placenta, riñón, uréter, vejiga urinaria, y glándula prostática.						

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Perjeta

- L-histidina
- Ácido acético glacial
- Sacarosa
- Polisorbato 20
- Agua estéril para inyectables

Herceptin

Polvo liofilizado:

- clorhidrato de L-histidina
- L-histidina
- α,α-trehalosa dihidrato
- polisorbato 20
- Agua estéril para inyectables

Solvente:

- alcohol bencílico y agua para inyectables.

4.2 Incompatibilidades

Perjeta

No han sido observadas incompatibilidades entre PERJETA y las bolsas de polivinil cloruro, polietileno, o bolsas de poliolefina distintas de PVC.

La solución de dextrosa (5 %) no debe ser utilizada para diluir PERJETA ya que el fármaco es química y físicamente inestable en tales soluciones.

PERJETA no debe ser mezclado o diluido con otros fármacos.

Herceptin

No se ha descrito ninguna incompatibilidad entre Herceptin y las bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

No debe usarse solución de glucosa (5 %), dado que produce agregación de proteínas.

Herceptin no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

4.3 Periodo de validez

Perjeta

24 meses

Herceptin

48 meses

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Perjeta

Almacene los viales en un refrigerador a 2- 8 °C.

PERJETA no debe ser utilizado después de la fecha de expiración (EXP) mostrada en el vial y en la caja. Mantenga el vial en el cartón externo con el objetivo de protección contra la luz.

NO CONGELAR. NO AGITAR.

El producto farmacológico PERJETA no contiene ningún preservativo antimicrobiano; por lo tanto, se debe tener cuidado para asegurar la esterilidad de la solución preparada.

La solución de PERJETA para infusión, diluida en bolsas de poliolefina distintas de PVC o bolsas de polivinil cloruro (PVC) de la Farmacopea de Estados Unidos (USP) contentivas de Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9 % puede ser almacenada a 2 – 8 °C por hasta 24 horas antes del uso. PERJETA diluido ha demostrado ser estable por hasta 24 horas (hasta 30 °C). Sin embargo, ya que PERJETA diluido no contiene preservantes, este debe ser utilizado inmediatamente. Si no es utilizado inmediatamente la solución diluida debe ser refrigerada (2 – 8 °C) y utilizada dentro de 24 horas.

Herceptin

Los viales de HERCEPTIN deben conservarse en refrigerador entre 2 y 8 °C.

Estabilidad de la solución reconstituida y de la solución para perfusión

Cualquier cantidad remanente de la solución reconstituida y de la solución para perfusión que no se haya preparado en condiciones asépticas controladas y validadas debe eliminarse.

Herceptin para inyecciones múltiples.

El contenido de un vial de Herceptin reconstituido con agua bacteriostática para preparaciones inyectables que se suministra se puede conservar hasta 28 días a una temperatura entre 2 y 8°C. La solución reconstituida contiene un conservante y por lo tanto se presta para administraciones repetidas. Todo residuo se debe desechar después de 28 días.

Para administrar Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico [véase la sección 2.4: Herceptin para inyecciones múltiples (alcohol bencílico)]. Herceptin se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables y solo se debe tomar una dosis de Herceptin de cada vial. La solución reconstituida debe usarse inmediatamente. Cualquier residuo no utilizado debe ser desechado.

No congelar la solución reconstituida.

Herceptin solución para perfusión:

En bolsas de policloruro de vinilo, de polietileno o polipropileno que contiene una solución de cloruro de sodio al 0.9%, se ha demostrado la estabilidad fisicoquímica de la solución para perfusión durante un máximo de 24 horas entre 2 °C y 8 °C, luego durante 24 horas adicionales a una temperatura que no exceda los 30 °C. La solución de Herceptin para perfusión debe usarse inmediatamente por razones microbiológicas. Si la preparación se realizó en condiciones asépticas, puede almacenarse en el refrigerador entre 2 y 8 °C durante 24 horas.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada kit contiene un vial de 420 mg de PERJETA y un vial de 440 mg de HERCEPTIN liofilizado, polvo estéril, y un vial de 20 mL de Agua Bacteriostática para Inyección (BWFI) conteniendo alcohol bencílico al 1.1 %. Para información sobre la preparación para la administración de HERCEPTIN referirse a la Ficha Técnica del empaque dentro de la caja de HERCEPTIN. PERJETA, HERCEPTIN o Agua Bacteriostática para Inyección (BWFI- por sus siglas en inglés) no deben ser utilizados luego de la fecha de expiración (EXP) mostrada en el vial.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Desecho de medicinas no utilizadas / expiradas

La liberación de productos farmacéuticos en el ambiente debe ser minimizada. Las medicinas no deben ser desechadas vía aguas negras y debe ser evitado el desecho en la basura del hogar. Use “sistemas de recolección” establecidos, si están disponibles en su ubicación.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Octubre 2020

Producto biológico: Guárdese fuera del alcance de los niños
--