



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2473

BUENOS AIRES, 25 ABR 2013

VISTO el expediente N° 1-47-11941-12-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que mediante las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente disposición la firma PRODUCTOS ROCHE SAQ e I, solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial PERJETA y nombre genérico PERTUZUMAB.

Que la mencionada especialidad medicinal se encuentra indicada en combinación con "Trastuzumab" y "Docetaxel" en pacientes con cáncer de mama metastásico o local HER2 positivo recurrente o irreseccable, que no han recibido tratamiento previo o que hayan recaído después de un tratamiento adyuvante.

Que el artículo 1° de la Ley 16.463 establece que: "quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento,

GH



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que asimismo el artículo 3º del mencionado cuerpo legal prescribe que los productos comprendidos en la citada ley deberán reunir las condiciones establecidas en la Farmacopea Argentina, y en caso de no figurar en ella, las que surgen de los patrones internacionales y de los textos de reconocido valor científico, debiendo a la vez ser inscriptos por ante esta Administración Nacional de conformidad a lo establecido en el Decreto N° 150 /92 (T.O. 1993).

G
H



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Que el artículo 1º del Decreto N° 9763/64, reglamentario de la Ley 16463, establece que el ejercicio del poder de policía sanitaria referido a las actividades indicadas en el artículo 1º de la mentada ley, y a las personas de existencia visible o ideal que intervengan en las mismas, se hará efectivo por el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública de la Nación (hoy Ministerio de Salud), en las jurisdicciones que allí se indican.

Que por su parte el Decreto N° 1490/92, crea esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), como organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional, con un régimen de autarquía financiera y económica, con jurisdicción en todo el territorio nacional, asumiendo dichas funciones.

Que en virtud del artículo 3º, inciso a) del mencionado decreto, esta Administración Nacional tiene competencia, entre otras materias, en todo lo referente al control y fiscalización sobre la sanidad y la calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnologías biomédicas y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana.

Handwritten initials or signature.



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Que esta Administración Nacional es la autoridad reguladora de medicamentos, y está facultada para otorgar su registro sanitario, de acuerdo a los requisitos y procedimientos establecidos en cada caso.

Que el Decreto N° 150/92 (T.O. 1993), reglamentario de la Ley de Medicamentos N° 16.463, estableció una serie de definiciones, normas y procedimientos, que constituyen la base sobre la cual se sustenta todo lo relacionado con el registro, elaboración, fraccionamiento, expendio, comercialización, exportación e importación de medicamentos y especialidades medicinales.

Que de conformidad a las prescripciones de dicho decreto se entiende por medicamento a “toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra” (art 1º inciso a).

Que por su parte el inciso b) del citado artículo define principio activo o droga farmacéutica como “toda sustancia o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético que poseyendo un efecto farmacológico específico, se emplea en medicina humana”.

9 H



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Que asimismo el inciso c) define nombre genérico como "denominación de un principio activo o droga farmacéutica, o cuando corresponda, de una asociación o combinación de principios activos a dosis fijas, adoptada por la autoridad sanitaria nacional, o, en su defecto, la denominación común internacional de un principio activo recomendada por la Organización Mundial de la Salud".

Que finalmente el inciso d) define especialidad medicinal como "todo medicamento designado por su nombre convencional, sea o no una marca de fábrica o comercial, o por el nombre genérico que corresponda a su composición y contenido, preparado y envasado uniformemente para su distribución y expendio, de composición cuantitativa definida, declarada y verificable, de forma farmacéutica estable y acción terapéutica comprobable".

Que el concepto de medicamento comprende, entre otros, a aquellos de origen sintético, semisintético y a los de origen biológico, cuya diferencia consiste básicamente en que éstos últimos se encuentran compuestos por proteínas, ácidos nucleicos, azúcares o una combinación compleja de esas sustancias o son entidades vivientes tales como células o tejidos o son derivados de éstos, pudiendo ser aislados de una variedad de fuentes naturales de origen humano, animal o microorganismos, u obtenidos por métodos biotecnológicos u

g H



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

otras tecnologías, siendo por ende más complejos de caracterizar, requiriéndose para ello una descripción más detallada de su estructura y de su proceso de manufactura.

Que teniendo en cuenta lo expuesto precedentemente, se dictó la Disposición ANMAT N° 7075/11 la cual establece los requisitos y exigencias para el registro de especialidades medicinales de origen biológico; y su complementaria N° 3397/12, que aprueba los requisitos específicos para la presentación de solicitudes de autorización e inscripción de medicamentos biológicos y/o anticuerpos monoclonales obtenidos por los métodos de ADN recombinante allí descriptos.

Que por las características que presenta el producto PERJETA / PERTUZUMAB, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/12 y 3397/12.

Que a fs. 1186/1202 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado en forma conjunta por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), mediante el cual se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio,

9 H



DISPOSICIÓN N°

2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto PERJETA para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe enumeran, entre otras, las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea "bajo receta archivada"; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica nueva deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) de la DEM a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; y 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para

9/11



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que continuando con el proceso de implementación del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos iniciado por la Resolución M.S. N° 435/11 y Disposición ANMAT N° 3683/11, esta Administración Nacional dictó normativa complementaria, entre ellas la Disposición ANMAT N° 1831/12, la cual en lo pertinente estableció que: "ARTICULO 12.- Toda nueva especialidad medicinal que en el futuro se registre y que no tenga similar en el país, cualquiera sea su ingrediente farmacéutico activo (IFA), deberá cumplir con las exigencias previstas en la presente disposición".

9 H



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto PERJETA / PERTUZUMAB dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que con relación al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), se establece que la recurrente deberá presentarlo ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a los efectos de solicitar su evaluación, debiendo contar con su aprobación con anterioridad a la comercialización del producto en el mercado.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional ha tomado la intervención de su competencia.

Que por todo lo expuesto, corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 425/10.



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS,
ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PERJETA y nombre genérico PERTUZUMAB, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2 será importada por PRODUCTOS ROCHE SAQ y extiéndese el Certificado de Inscripción en el REM que obra en el Anexo I de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulos y prospectos de fs. 897 y 1077/1107 respectivamente, que obran en el Anexo II de la presente Disposición, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

DISPOSICIÓN N° 2473



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente y contar con el Plan de Gestión de Gestión de Riesgo (PGR) aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 5º- Establécese que la firma PRODUCTOS ROCHE SAQ e I deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT N° 3683/11 y sus complementarias.

g H



DISPOSICIÓN N° 2473

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ARTICULO 8°- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 5° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9°- Regístrese. Inscríbese en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II que forman parte integrante de la misma. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-47-11941-12-5

DISPOSICION N°: 2473


DR. CARLOS A. CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

CERTIFICADO DE INSCRIPCION EN EL REM

CERTIFICADO N° 57113.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante Disposición N° 2473, y de acuerdo a lo solicitado por PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I mediante trámite clasificado: BIOL.1.2., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de una nueva especialidad medicinal conteniendo una nueva entidad molecular con los siguientes datos identificatorios:

1. TITULAR DEL CERTIFICADO

PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I

2. REPRESENTANTE E IMPORTADOR EN LA REPUBLICA ARGENTINA

PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I

3. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial : PERJETA

Nombre genérico : Pertuzumab.

G H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

El pertuzumab (rhuMab 2C4) es el primer representante de un nuevo grupo de antineoplásicos dirigidos llamados inhibidores de la dimerización de HER2. El pertuzumab un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, obtenido en una línea celular CHO con transfección estable. Es una inmunoglobulina (Ig)G1κ, con dos cadenas pesadas (449 residuos de aminoácidos) y dos cadenas ligeras (214 residuos).

Entidad Molecular nueva: Si

Origen del Producto: Biotecnológico

Forma Farmacéutica : Concentrado para solución para infusión. Solución de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido

Concentración : 420 mg/14 ml (30 mg/ml). Cada vial de 20 ml de contiene 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg de pertuzumab .

Composición Quali- cuantitativa

Por vial de 14 ml de la solución contiene:

Ingrediente farmacéutico activo (IFA)	Contenido/ vial de solución	Unidad de medida
Pertuzumab	420	mg



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas, Regulación e
 Institutos
 A.N.M.A.T.

Excipientes	Contenido/ vial de solución	Unidad de medida
Ácido acético glacial	9.2	mg
L- histidina	43.5	mg
Sacarosa	575.1	mg
Polisorbato 20	2.8	mg
Agua para inyección	csp	csp

Después de la dilución, un ml de solución contiene 3,36 mg de Pertuzumab para la dosis inicial y 1,68 mg de Pertuzumab para la dosis de mantenimiento

Envase primario

Vial incoloro de vidrio de tipo I de 20 ml, precintado con tapón de goma DaikyoD777-1 engastado con precinto de aluminio y cápsula de cierre flip-off de plástico.

Presentación: 1 Vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para solución para infusión con 420 mg de Pertuzumab

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Incompatibilidades : No se han observado incompatibilidades entre PERJETA y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC incluyendo de polietileno. No debe utilizarse solución de glucosa (5 %) para diluir PERJETA porque es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Periodo de vida útil : 36 meses

Precauciones especiales de conservación

Conservación: 2°C y 8°C . No congelar. No agitar

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente.

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

9 A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de venta : bajo receta archivada

Origen de la elaboración Producto importado

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales.

Clasificación ATC : L01XC13.

4. DATOS CLINICOS

Indicación terapéutica autorizada

Pertuzumab está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico o local HER2 positivo recurrente o irreseccable, que no han recibido tratamiento previo o que hayan recaído después de un tratamiento adyuvante

Vía/s de administración- Posología

Infusión para vía endovenosa exclusivamente. No debe administrarse en bolo
La dosis inicial recomendada de PERJETA es 840 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de 420 mg administrada en un período de 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

g H



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Contraindicaciones

PERJETA no debe utilizarse en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Advertencias y precauciones

Daño embriofetal y defectos al nacer. No debe administrarse en mujeres embarazadas.

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia- Se ha asociado el tratamiento con PERJETA a las reacciones a la infusión y a las reacciones de hipersensibilidad . Si el paciente experimenta una reacción significativa relacionada con la infusión, deberá reducirse la velocidad o interrumpir la infusión y deberá administrarse un tratamiento médico adecuado.

Test para HER2: debe ser realizado en laboratorios con experiencia.

Reacciones adversas

Las reacciones más comunes mayor del 30 cuando se administra pertuzumab en combinación con trastuzumab y doxetacel fueron: diarrea , alopecia, neutropenia, náuseas , fatiga, rash y neuropatía periférica .

GA



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

Utilización en poblaciones especiales

Discontinuar en mujeres que amamantan teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. En las mujeres en edad fértil, prevenir el embarazo , usando un método de anticoncepción eficaz.

5. DATOS DE ESTABLECIMIENTOS RESPONSABLES DE LA FABRICACION, CONTROL Y LIBERACIÓN

- a) Elaboración del principio activo biológico: Genentech, Inc., 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688-9431. Estados Unidos
- b) Nombre y domicilio del fabricante responsable de la liberación de los lotes: Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, Mannheim, Alemania, D-68305
- c) Acondicionamiento secundario del producto terminado: F. Hoffmann-La Roche S.A., Wurmisweg, Kaiseraugst, Suiza, CH-4303
- d) Establecimiento importador y responsable del control de calidad en la República Argentina. Productos Roche S.A.Q. e I., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pdo. de Tigre, Buenos Aires, Argentina, B1610BAL. Control de Calidad Productos Roche S.A.Q. e I., Av. JG Lemos 2851 Villa de mayo. Malvinas Argentinas

9 H


DR CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

**TEXTO DE LOS ROTULOS Y PROSPECTOS AUTORIZADOS
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN Nº: 2473**


CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE
(Adaptado a la Disposición N° 5904/96)

Perjeta®
Pertuzumab
Roche

Concentrado para solución para infusión

Industria Alemana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de 20 ml, con 14 ml de concentrado para solución para infusión, contiene 420 mg de pertuzumab (30 mg/ml), en un excipiente compuesto por L-histidina 43,5 mg, ácido acético glacial 9,2 mg, sacarosa 575,1 mg, polisorbato 20: 2,8 mg y agua para inyectables c.s.p. 14 ml.

Un vial contiene 420 mg de pertuzumab en total. La concentración de la solución final de Perjeta debe ser aproximadamente de 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y de 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento (véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Acción terapéutica

Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

Indicaciones

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o localmente recurrente irsecable, que no han recibido tratamiento previos, o cuya enfermedad ha recurrido después de administrar terapia adyuvante.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC13.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico, anticuerpo monoclonal, inhibidor de la dimerización de HER2.

9
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO

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



Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Perjeta es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se dirige específicamente al dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y, de este modo, bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, entre ellos EGFR, HER3 y HER4. Como consecuencia, Perjeta inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización principales, la proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) y la fosfoinositida 3-quinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede inducir el arresto del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que Perjeta administrado en monoterapia inhibió la proliferación de las células tumorales humanas, la administración de Perjeta como tratamiento combinado con Herceptin® aumentó significativamente la actividad antitumoral en los modelos de xenoinjertos que sobreexpresan HER2.

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia de Perjeta en el tratamiento del cáncer de mama HER2 positivo se demostró en un ensayo comparativo aleatorizado fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico y en dos estudios fase II (un ensayo de rama única en pacientes con cáncer de mama metastásico y un ensayo comparativo aleatorizado en el que se administró tratamiento neo-adyuvante).

Cáncer de mama metastásico

Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel

WQ20698 (CLEOPATRA): es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, fase III que reclutó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 metastásico o localmente recurrente irreseccable. Las muestras tumorales extraídas de la mama debían exhibir una sobreexpresión de HER2 definida como un índice de 3+ por IHC o un ratio de amplificación ISH > 2.0 de acuerdo con las pruebas realizadas en laboratorio central. Los pacientes fueron distribuidos en forma aleatoria en una proporción de 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel. La distribución aleatoria se estratificó en función del tratamiento previo (tratamiento de novo o adyuvante/neoadyuvante previo) y por región geográfica (Europa, Norteamérica, Sudamérica y Asia). Los pacientes con tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo debían presentar un intervalo libre de enfermedad de al menos 12 meses antes del reclutamiento en el ensayo.

9

LUIS ALBERTO CUESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Perjeta se administró en una dosis inicial de 840 mg por vía intravenosa, seguida en adelante por una dosis de 420 mg administrada cada tres semanas. Herceptin® se administró por vía intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida en adelante por una dosis de 6 mg/kg administrada cada tres semanas. Los pacientes recibieron tratamiento con Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad, retiro de consentimiento o toxicidad no controlable. Docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² como infusión intravenosa cada 3 semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podría incrementarse a 100 mg/m² según el criterio del Investigador si se observaba buena tolerancia de la dosis inicial.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, el grupo tratado con placebo había recibido un promedio de 16,2 ciclos del tratamiento del estudio, mientras que el grupo tratado con Perjeta había recibido un promedio de 19,9 ciclos.

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión, de acuerdo con la evaluación de un centro de revisión independiente y definida como el período de tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria de los pacientes hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte (por cualquier causa) que hubiere ocurrido en las 18 semanas posteriores a la última evaluación tumoral. Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron la sobrevida global, la sobrevida libre de progresión (evaluada por el Investigador), la tasa de respuesta global, la duración de la respuesta, y el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, según el cuestionario para la calidad de vida (FACT B).

Las características demográficas fueron uniformes (la mediana de la edad fue 54 años, la mayoría de los pacientes eran caucásicos [59%] y todos eran mujeres con excepción de 2 pacientes). Aproximadamente la mitad de los pacientes de cada grupo de tratamiento había desarrollado enfermedad positiva para receptores hormonales (definida como receptor de estrógenos positivo y/o receptor de progesterona positivo) y aproximadamente la mitad de los pacientes en cada grupo de tratamiento había recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo (192 pacientes [47,3%] en el grupo tratado con placebo comparado con 184 pacientes [45,8%] en el grupo tratado con Perjeta).

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 pacientes (47,5%) en el grupo tratado con Perjeta habían presentado enfermedad progresiva confirmada por un centro de revisión independiente o habían fallecido.

El estudio W020698 (CLEOPATRA) demostró una mejoría estadísticamente significativa en la sobrevida libre de progresión evaluada por un centro de revisión independiente (hazard ratio [HR] = 0,62, IC 95% = 0,51, 0,75, p < 0,0001) en el grupo tratado con Perjeta en comparación con el grupo tratado con placebo, y un incremento en la mediana de la sobrevida libre de progresión de 6,1 meses (mediana de la sobrevida libre de progresión de 12,4 meses en el grupo tratado con placebo en comparación con 18,5 meses en el grupo tratado con Perjeta) (véase Figura 1).

LUIS ALBERTO PUESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 3.139.067
APODERADA

Los resultados de la sobrevida libre de progresión evaluada por el Investigador fueron similares a los de la sobrevida libre de progresión evaluada por el centro de revisión independiente (la mediana de sobrevida libre de progresión fue de 12,4 meses para el grupo tratado con placebo comparado con 18,5 meses en el grupo tratado con Perjeta) (véase Tabla 2). Se observaron resultados similares en los subgrupos preespecificados, incluso en los subgrupos estratificados por región geográfica y tratamiento de novo para cáncer de mama metastásico o adyuvante/neoadyuvante previo (véase Figura 2).

Tabla 2. Análisis de eficacia en el estudio WO20698 (CLEOPATRA).

Parámetro	Placebo + Herceptin® + docetaxel N=406	Perjeta + Herceptin® + docetaxel N=402	HR (IC 95%)	Valor de p
Criterio de valoración primario				
Sobrevida libre de progresión (revisión independiente)				
Nº de pacientes con un evento Mediana (meses)	242 (59%) 12,4	191 (47,5%) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	< 0,0001
Criterios de valoración secundarios				
Sobrevida global				
Nº de pacientes con un evento*	96 (23,6%)	69 (17,2%)	0,64 [0,47;0,88]	0,0053 NS*
Sobrevida libre de progresión (evaluación del Investigador)				
Nº 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^				
Nº de pacientes con un evento Pacientes respondedores** IC 95% para tasa de respuesta objetiva	336 233 (69,3 %) [64,1; 74,2]	343 275 (80,2 %) [75,6; 84,3]		
Respuesta completa	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta parcial	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Enfermedad estable	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Enfermedad progresiva	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.318.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Tabla 2. Análisis de eficacia en el estudio W020698 (CLEOPATRA). (Continuación).

Parámetro	Placebo + Herceptin® + docetaxel N=406	Perjeta + Herceptin® + docetaxel N=402	HR (IC 95%)	Valor de p
Duración de la respuesta †^				
N=	<u>233</u>	<u>275</u>		
Mediana (semanas)	<u>54,1</u>	<u>87,6</u>		
IC 95% para la mediana	<u>[46;54]</u>	<u>[71;106]</u>		

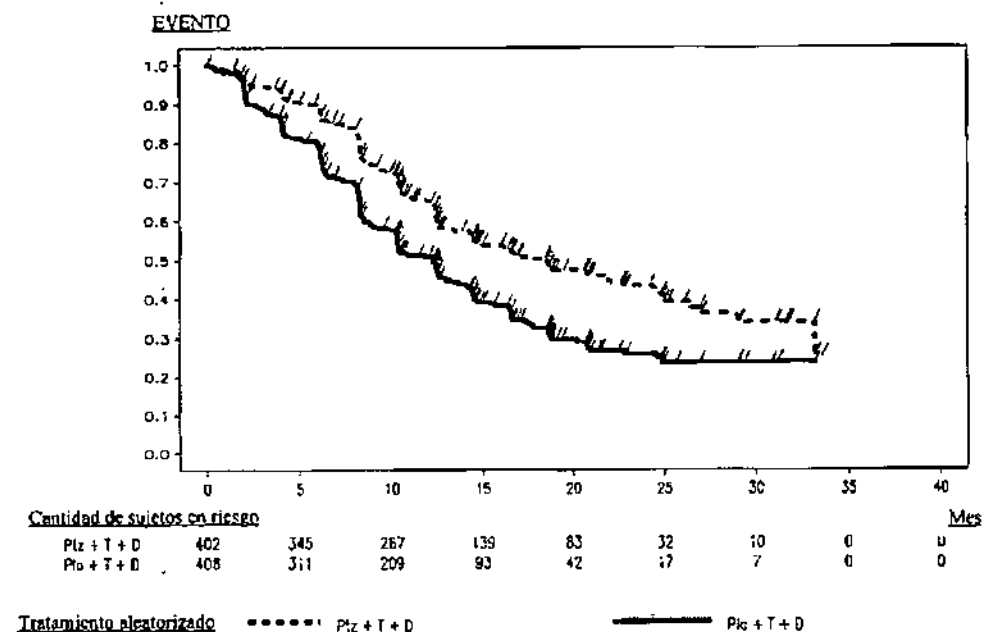
* NS; No significativo – El HR y el valor de p no cumplieron con el límite de detención O'Brien Fleming de la función alfa de LanDeMets en el análisis interino de la supervivencia global (HR < 0,603, p < 0,0012). Por lo tanto, el resultado no fue estadísticamente significativo y únicamente se consideró como exploratorio.

** Pacientes con mejor respuesta global confirmada (respuesta completa o respuesta parcial) por RECIST.

† Evaluada en pacientes con mejor respuesta global (respuesta completa o respuesta parcial).

^ Tasa de respuesta objetiva y duración de la respuesta según las evaluaciones tumorales de una revisión independiente.

Figura 1. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por una revisión independiente.

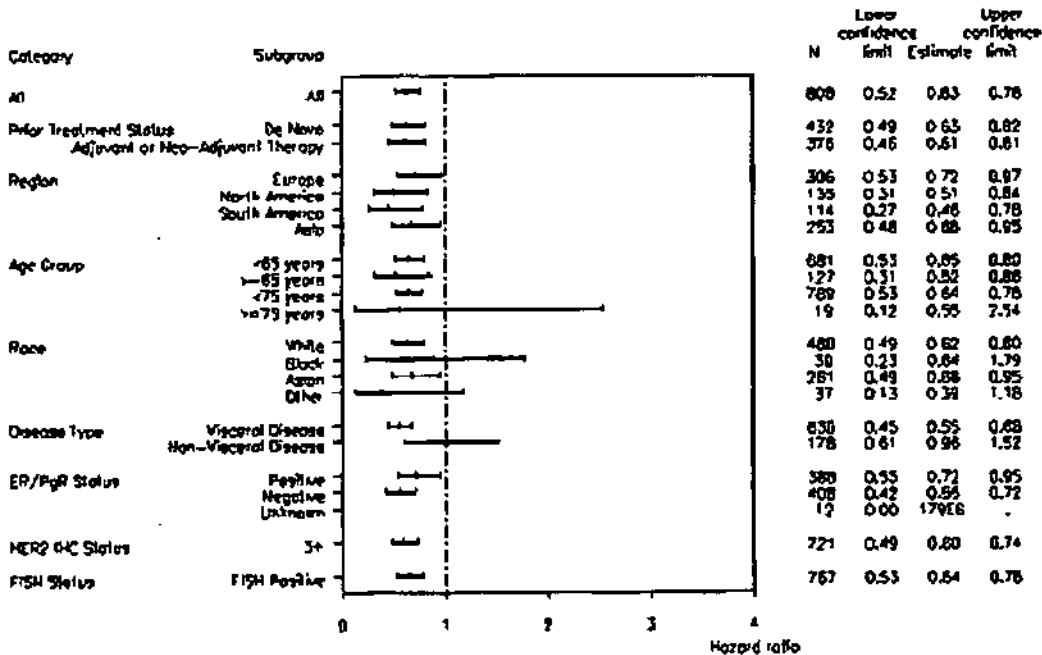


9

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.836.789
 DIRECTOR TÉCNICO

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

Figura 2. Sobrevida libre de progresión evaluada por un centro de revisión independiente por subgrupo de pacientes.



Al momento del análisis primario de eficacia, 165 pacientes habían fallecido, registrando un número mayor de muertes en el grupo tratado con placebo en comparación con el grupo tratado con Perjeta (96 muertes [23,6%] comparado con 69 muertes [17,2%], respectivamente). El hazard ratio (0,64, p = 0,0053 prueba de log-rank) para la sobrevida global no cumplió con el límite de detención preespecificado para el análisis interino y, por lo tanto, no se consideró estadísticamente significativo. La mediana del tiempo hasta la muerte no se había alcanzado al momento del análisis (véase Tabla 2). La información parcial referente a la sobrevida global demostró una tendencia sólida indicativa del beneficio de la sobrevida a favor del grupo tratado con Perjeta (véase Figura 3).

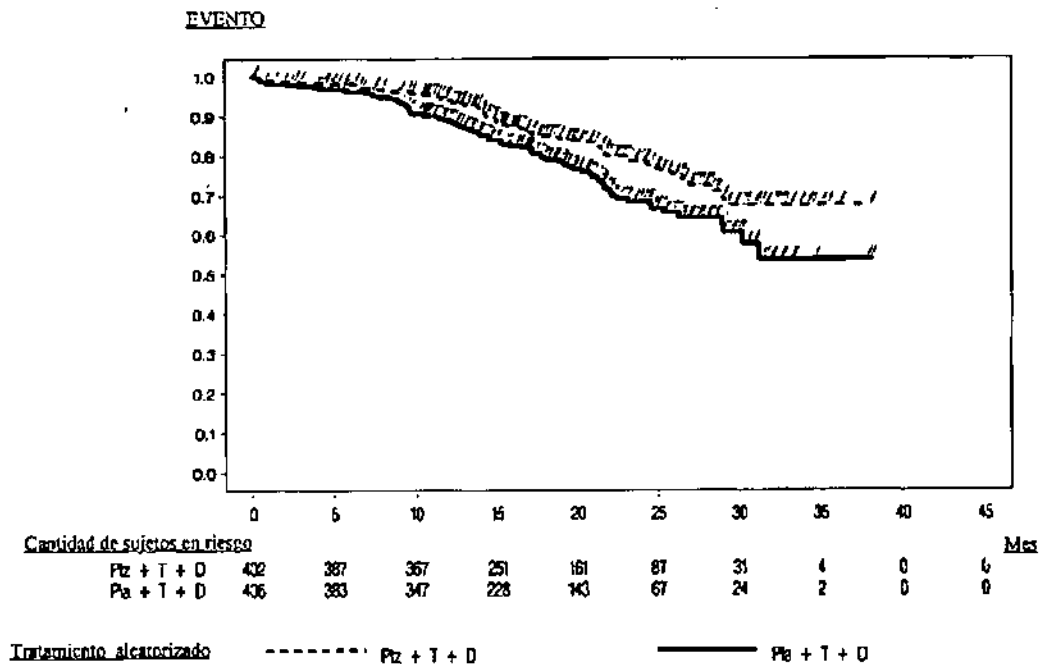
No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la calidad de vida relacionada con la salud, de acuerdo con los índices FACT-B TOI-PFB. No obstante, los pacientes del grupo tratado con Perjeta experimentaron un deterioro menor en el índice de la subescala de cáncer de mama en comparación con aquellos tratados solo con Herceptin® y docetaxel (HR = 0,78, IC 95% = 0,65; 0,94).

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.030.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA



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



Perjeta en combinación con Herceptin® – Estudio de rama única para cáncer de mama metastásico

BO17929: es un estudio de rama única, no aleatorizado, fase II con Perjeta en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que progresó durante el tratamiento previo con Herceptin®. El ensayo incluyó 3 cohortes.

Cohortes 1 y 2: 66 pacientes de las cohortes 1 y 2 recibieron por lo menos una dosis de Perjeta y Herceptin®, y todos los pacientes habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. El 71% había recibido quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. En el momento del análisis primario, la mediana de la duración del tratamiento en el estudio fue nueve ciclos (27 semanas).

Cohorte 3: 29 pacientes recibieron por lo menos un ciclo de Perjeta. De estos 29 pacientes, 12 sólo participaron en la fase con agente único, y 17 continuaron para recibir Perjeta y Herceptin® una vez que se hubiere documentado la progresión de la enfermedad con Perjeta en monoterapia. Los 29 pacientes habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica. Los pacientes tratados con Perjeta y Herceptin® recibieron una mediana de doce ciclos (36 semanas) en total.

LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA

La Tabla 3 presenta los datos de eficacia del estudio BO17929.


Tabla 3. Datos de eficacia del estudio BO17929.

<u>Respuesta</u> <u>n (%)</u>	<u>Cohortes 1 y 2</u> <u>Perjeta</u> <u>+ Herceptin®</u> <u>(n = 66)</u>	<u>Cohorte 3</u> <u>Perjeta</u> <u>(n = 29)</u>	<u>Cohorte 3</u> <u>Perjeta</u> <u>+ Herceptin®</u> <u>(n = 17)</u>
Tasa de respuesta objetiva	16 (24,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Tasa de respuesta de beneficio clínico (RC + RP + EE > 6 meses)	33 (50,0)	3 (10,3)	6 (35,3)
Respuesta completa (RC)	4 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Respuesta parcial (RP)	12 (18,2)	1 (3,4)	3 (17,6)
Enfermedad estable (EE) > 6 meses	17 (25,8)	2 (6,9)	3 (17,6)
Enfermedad progresiva (PD)	33 (50,0)	26 (89,7)	9 (52,9)
Ausente (sin evaluación de la respuesta)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)

Nota: > 6 meses = 8 ciclos de tratamiento.

Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel - Ensayo aleatorizado comparativo con tratamiento neoadyuvante

WO20697 (NEOSPHERE): es un estudio multicéntrico, multinacional, fase II con Perjeta que reclutó a 417 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado HER2 positivo diagnosticado recientemente, en el estadio temprano, inflamatorio, localmente avanzado, quienes no habían recibido tratamiento previo con Herceptin®. Antes de la cirugía, los pacientes fueron aleatorizados en uno de los cuatro grupos de tratamiento, como indica la Tabla 4. El criterio de valoración primario del estudio fue la tasa de respuesta completa patológica después de administrar tratamiento neoadyuvante. La Tabla 4 enumera los resultados de eficacia.


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.365.789
 DIRECTOR TÉCNICO



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



Tabla 4. Análisis primario de eficacia – Tasa de respuesta completa patológica (Población con intención de tratar) del estudio WO20697.

	Grupo A Herceptin® +docetaxel¹ (N=107)	Grupo B Perjeta + Herceptin® + docetaxel¹ (N=107)	Grupo C Perjeta + Herceptin®¹ (N=107)	Grupo D Perjeta + docetaxel¹ (N=96)
Evaluación de respuesta completa patológica disponible	103 (96.3%)	101 (94.4%)	96 (89.7%)	92 (95.8%)
Sujetos que presentaron respuesta²	31 (29.0%)	49 (45.8%)	18 (16.8%)	23 (24.0%)
Sujetos que no presentaron respuesta	76 (71.0%)	58 (54.2%)	89 (83.2%)	73 (76.0%)
IC 95% para tasas de respuesta³	[20.6; 38.5]	[36.1; 55.7]	[10.3; 25.3]	[15.8; 33.7]
Diferencias en las tasas de respuesta⁴		+16.8 %	-12.2 %	-21.8 %
IC 95% para la diferencia en las tasas de respuesta⁵		[3.5; 30.1]	[-23.8; -0.5]	[-35.1; -8.5]
Valor de p en CMH⁶		0.0094	0.0198	0.0010
Valor de p (Simes Corr. para prueba CMH)⁷		0.0141	0.0198	0.0030

¹ Herceptin®: dosis de carga de 8 mg/kg por vía i.v., luego 6 mg/kg cada 3 semanas durante 4 ciclos de tratamiento neoadyuvante y hasta 1 año entero después de la cirugía. Docetaxel: incrementar la dosis de 75 mg/m² a 100 mg/m² por vía i.v. en caso de observar tolerancia y administrar cada 3 semanas durante 4 ciclos. Perjeta: dosis de carga de 840 mg por vía i.v.; luego, 420 mg i.v. cada 3 semanas durante 4 ciclos.

² Se considera como sujetos que presentan respuesta a los pacientes que alcanzaron respuesta completa patológica y como sujetos que no presentan respuesta a los pacientes que no alcanzaron respuesta completa patológica o cuya evaluación es inválida o no se ha realizado.

³ IC 95% para un binomio de muestra utilizando el método *Pearson-Clopper*.

⁴ Se compara al Grupo B de tratamiento con el Grupo A y al Grupo D con el Grupo B.

⁵ IC 95% aproximado para la diferencia de dos tasas de respuesta utilizando el método de *Hauck-Anderson*.

⁶ Valor de p de la prueba *Cochran-Mantel-Haenszel* estratificado según tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y estrógenos y/o progesterona positivos (positivo o ambos negativos).

⁷ Valor de p de la prueba *Cochran-Mantel-Haenszel*, con ajuste por multiplicidad de Simes.

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 19.139.067
APODERADA



Immunogenicidad

Se evaluó a los pacientes en el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) en múltiples intervalos de tiempo para detectar anticuerpos antiterapéuticos contra Perjeta. Se detectaron anticuerpos antiterapéuticos en aproximadamente el 6,2% (23/372 pacientes) de los pacientes tratados con placebo y el 2,8% (11/386 pacientes) de los pacientes tratados con Perjeta. Ninguno de estos 34 pacientes experimentó reacciones anafilácticas/hipersensibilidad relacionadas con los anticuerpos antiterapéuticos.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de múltiples factores, incluyendo la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el cronograma de recolección de muestras, la administración de medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por lo expuesto, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra Perjeta y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser inexacta.


Población pediátrica


La Agencia Europea de Medicamentos ha dispensado de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Perjeta en todos los subgrupos de pacientes pediátricos en cáncer de mama (véase Posología y formas de administración).

Propiedades farmacocinéticas

En múltiples ensayos clínicos con diferentes indicaciones, no se registraron cambios en el clearance de Perjeta con dosis de 2 - 25 mg/kg. De acuerdo al análisis farmacocinético de la población que incluyó a 444 pacientes, la mediana del clearance de Perjeta fue 0,239 l/día y la mediana de la vida media fue 17,2 días.

El análisis farmacocinético de la población no registró diferencias farmacocinéticas según edad, género y etnia (japoneses comparados con no japoneses). Los valores iniciales de albúmina y peso corporal magro fueron las covariables más significativas que influenciaron el clearance. El clearance se redujo en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina superiores y se incrementó en los pacientes con mayor peso corporal magro. No obstante, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis recomendada y el cronograma para Perjeta demostraron que con los valores extremos de estas dos covariables, no se produjo un impacto significativo en la posibilidad de alcanzar el objetivo de las concentraciones en estado estacionario identificadas en los modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por lo tanto, de acuerdo con estas covariables, no es necesario ajustar la dosis de Perjeta.


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


 ANDREA J. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139/367
 APODERADA



Absorción

Perjeta es administrado por vía intravenosa. No se llevaron a cabo ensayos con otras vías de administración.

Distribución

Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución del compartimiento central (3,07 litros), se aproxima al volumen sérico. Los valores del volumen del compartimiento central y del volumen del estado estacionario indican que la distribución está restringida al compartimiento sérico.

Metabolismo

El metabolismo de Perjeta no ha sido estudiado directamente. Los anticuerpos se eliminan principalmente por catabolismo.

Eliminación

El clearance de Perjeta es aproximadamente 0,239 l/día con una eliminación $t_{1/2}$ de aproximadamente 17,2 días.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Perjeta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo estudios específicos de Perjeta en pacientes de edad avanzada. En un análisis farmacocinético de población, se encontró que la edad no afecta de manera significativa la farmacocinética de Perjeta. En el análisis farmacocinético de población, el 32,5% (n = 143) fueron pacientes > 65 años de edad y el 9,1% (n = 40) fueron pacientes > 75 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal. Basado en el análisis farmacocinético de población, no se espera que la insuficiencia renal influya en la exposición a Perjeta; sin embargo, se incluyeron en el análisis de población datos limitados de pacientes con insuficiencia renal moderada y grave.

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

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



Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Perjeta.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico de Perjeta.

No se han realizado estudios específicos para evaluar el efecto de Perjeta en la fertilidad de los animales. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta seis meses de duración realizados en *monos cynomolgus*, no se observaron eventos adversos en los aparatos reproductivos de machos y hembras.

Se han realizado estudios de toxicología reproductiva en *monos cynomolgus* con dosis iniciales de 30 a 50 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10 a 100 mg/kg, alcanzando dosis clínicamente relevantes. Se ha demostrado que la administración intravenosa de Perjeta a partir del día de gestación 19 hasta el Día 50 (período de organogénesis) era embriotóxica, con un incremento dependiente de dosis en las muertes embrionario-fetales entre el día de gestación 25 y el día de gestación 70. Se detectó retraso en el desarrollo renal y oligohidramnios en el día de gestación 100.

En general, se observó buena tolerancia de los *monos cynomolgus* a la administración por vía intravenosa de Perjeta todas las semanas, con dosis de hasta 150 mg/kg/dosis. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observaron eventos de diarrea intermitente leve asociados al tratamiento. En un subgrupo de monos, la dosis crónica (7 a 26 dosis por semana) indujo deshidratación relacionada con diarrea que se controló mediante una terapia de reemplazo de líquido por vía intravenosa.

Posología y formas de administración

Perjeta está supeditado a prescripción médica limitada. El tratamiento con Perjeta debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHC) y/o una proporción > 2,0 por hibridización *in situ* (ISH) evaluada mediante un ensayo validado.

9

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

ANDREA B. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I. 18.139.067
APODERADA



Posología

La dosis inicial recomendada de Perjeta es 840 mg administrada como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de 420 mg administrada en un periodo de 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

Si se administra en combinación con Perjeta, se recomienda administrar Herceptin® en un régimen de 3 semanas en infusión intravenosa a una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por una dosis de 6 mg/kg administrada posteriormente cada 3 semanas.

Si se administra en combinación con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es 75 mg/m², administrada posteriormente en un régimen cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede incrementarse a 100 mg/m² en los siguientes ciclos si se observa buena tolerancia de la dosis inicial.

Los pacientes deben recibir tratamiento con Perjeta hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

Retraso u omisión de dosis

Si el periodo de tiempo entre dos infusiones secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta deberá administrarse tan pronto como sea posible. No debe esperarse hasta la próxima dosis programada.

Si el periodo de tiempo entre las dos infusiones secuenciales es de 6 o más semanas, la dosis inicial de 840 mg de Perjeta deberá readministrarse como infusión por vía intravenosa durante 60 minutos, seguida posteriormente por una dosis de 420 mg administrada durante 30 - 60 minutos cada 3 semanas.

Ajustes de la posología

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

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

Si se discontinúa el tratamiento con docetaxel, deberá continuarse administrando el tratamiento con Perjeta y Herceptin® hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

En el caso de Herceptin®, no se recomienda reducir la dosis (véase prospecto de envase del producto Herceptin®).

Para mayor información sobre los ajustes de la dosis de docetaxel véase prospecto de envase del producto docetaxel.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.335.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA



Insuficiencia ventricular izquierda

Deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® durante por lo menos 3 semanas en caso de:

- Una disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a un valor inferior a 40%.
- Una FEVI de 40% - 45% asociada con una reducción > 10% por debajo de los valores pretratamiento o incluso inferior.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a > 45% ó 40 - 45% asociado con < 10% de los puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Si después de una evaluación repetida aproximadamente dentro de 3 semanas no se ha observado una mejoría en la FEVI, o si ha disminuido nuevamente, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta y Herceptin®, a excepción que los beneficios que produce para el paciente sean superiores a los riesgos derivados (véase Precauciones y advertencias).

Reacciones relacionadas con la infusión

La velocidad de la infusión podrá reducirse o interrumpirse si el paciente experimenta una reacción relacionada con la infusión. La infusión deberá interrumpirse de inmediato si el paciente desarrolla una reacción seria de hipersensibilidad (véase Precauciones y advertencias).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha demostrado la seguridad y eficacia de Perjeta en la población de niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No se identificaron diferencias en la seguridad y la eficacia de Perjeta entre pacientes adultos > 65 y < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en la población de pacientes de edad avanzada.

2

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.338.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APCERACA

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios sobre la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática.

Formas de administración

Perjeta se administra como infusión por vía intravenosa. Perjeta no debe administrarse como pulso o bolo por vía intravenosa. Para mayor información sobre las instrucciones referentes a la preparación y el almacenamiento de Perjeta antes de su administración véase *Observaciones particulares, Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.*

Se recomienda administrar la primera dosis durante 60 minutos. Si se observa buena tolerancia a la primera infusión, las infusiones siguientes podrán administrarse durante un período de 30 - 60 minutos (véase *Precauciones y advertencias*).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre del producto, Perjeta, deberá escribirse legiblemente en la historia clínica del paciente. El reemplazo del producto por cualquier otro medicamento biológico está supeditado a la aprobación del médico que prescribe el tratamiento, y deberá procederse al registro pertinente del nombre del nuevo medicamento en la historia clínica del paciente.

La información incluida en este prospecto aplica únicamente para Perjeta.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 08.139.667
APODEFACA

Insuficiencia del ventrículo izquierdo

Se han notificado reducciones en la FEVI con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la administración combinada de Perjeta con Herceptin® y docetaxel no se asoció a aumento de la incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS) o a reducciones en FEVI en comparación con placebo y Herceptin® y docetaxel (véase Reacciones adversas). No obstante, el riesgo de desarrollar FEVI es mayor en aquellos pacientes que recibieron tratamiento previo con antraciclina o radioterapia en el área del tórax.

No se ha estudiado Perjeta en pacientes con: un valor de FEVI pretratamiento < 50%; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); reducciones en FEVI < 50% durante la administración de un tratamiento adyuvante previo con Herceptin®; afecciones que podrían incidir sobre la función del ventrículo izquierdo tales como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requirió tratamiento, o exposición acumulada a un tratamiento previo con antraciclina > 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Debe evaluarse FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y en intervalos regulares de tiempo (por ejemplo, cada tres meses) durante el tratamiento, a fin de garantizar que FEVI se encuentre dentro del rango normal de la institución. Si FEVI es < 40% ó 40 - 45% y se asocia con una reducción > 10% del valor pretratamiento, deberá interrumpirse la dosis de Perjeta y Herceptin® y realizar una evaluación repetida de FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Si no se observó mejoría de FEVI o si ha disminuido aún más, deberá considerarse seriamente la posibilidad de discontinuar el tratamiento con Perjeta y Herceptin®, a menos que los beneficios que produce para el paciente sean mayores a los riesgos derivados (véase Posología y formas de administración).

Reacciones asociadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Se ha asociado el tratamiento con Perjeta a las reacciones a la infusión y a las reacciones de hipersensibilidad (véase Reacciones adversas). Se recomienda mantener en observación al paciente durante la primera infusión y en los próximos 60 minutos, y durante las infusiones siguientes y en los próximos 30 minutos después de administrar Perjeta. Si el paciente experimenta una reacción significativa relacionada con la infusión, deberá reducirse la velocidad o interrumpir la infusión y deberá administrarse un tratamiento médico adecuado. Deberá evaluarse y controlarse estrictamente a los pacientes hasta observar la resolución completa de los signos y síntomas. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir permanentemente el tratamiento en pacientes que hubieren desarrollado reacciones graves a la infusión. Esta evaluación clínica deberá realizarse en función de la gravedad de la reacción anterior y de la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (véase Posología y formas de administración).

②
LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.836.789
DIRECTOR TÉCNICO

deef
ANDREA RÍ MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.657
APOTECARÍA



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. No se observaron eventos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en los estudios de toxicidad con dosis repetidas de hasta 6 meses de duración en monos *cinomolgus*.

Embarazo

El tratamiento con Perjeta no debe administrarse durante el embarazo a menos que el posible beneficio para la madre justifique el riesgo potencial para el feto. Las mujeres en edad fértil y las parejas mujeres de los pacientes hombres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Perjeta.

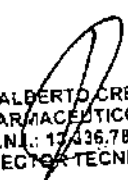
No se han realizado estudios sobre Perjeta en mujeres embarazadas. El tratamiento con Perjeta administrado a monos *cynomolgus* durante la organogénesis indujo oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal y muerte embrionaria-fetal (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).


Lactancia

Debido a que la IgG humana se secreta en la leche humana y a que se desconoce el potencial de absorción y de riesgo para el feto, deberá decidirse si es necesario discontinuar la lactancia o el tratamiento, en virtud del beneficio de la lactancia para el niño y del beneficio del tratamiento con Perjeta para las mujeres (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Interacciones

Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal WQ20698 (CLEOPATRA) demostró la ausencia de interacción farmacológica entre Perjeta y Herceptin® y entre Perjeta y docetaxel. Además, no se observó interacción farmacocinética clínica relevante entre docetaxel o Herceptin® y Perjeta de acuerdo con el análisis farmacocinético de la población.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 17.436.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.667
APC/ERACA

Cuatro estudios evaluaron los efectos de Perjeta en las propiedades farmacocinéticas de los agentes citotóxicos concomitantes, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina, respectivamente. No existió evidencia de ninguna interacción farmacocinética entre Perjeta y cualquiera de estos agentes. Las propiedades farmacocinéticas de Perjeta en estos estudios fueron similares a las observadas en estudios realizados con agente único.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.400 pacientes tanto en el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) como en los ensayos fase I y II realizados en pacientes con diferentes tumores malignos y que en su mayoría habían recibido tratamiento combinado con Perjeta y otros agentes antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), 407 pacientes recibieron al menos una dosis de Perjeta. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes (> 50%) observadas en el tratamiento combinado con Perjeta y Herceptin® y docetaxel fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las reacciones adversas medicamentosas grado 3 - 4 (> 10%) según NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia. La reacción adversa medicamentosa más grave y clínicamente relevante observada en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA) con una frecuencia < 10% fue la insuficiencia ventricular izquierda (8,3% en el grupo tratado con placebo y 4,4% en el grupo tratado con Perjeta), que incluye insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva: 1,8% en el grupo tratado con placebo y 1,0% en el grupo tratado con Perjeta).

Enumeración de las reacciones adversas

La Tabla 5 presenta las reacciones adversas medicamentosas observadas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), en el que se administró Perjeta como tratamiento combinado con docetaxel y Herceptin®. Debido a que Perjeta se administra con Herceptin® y docetaxel, es difícil determinar si la causa del evento adverso se relaciona con un medicamento específico. En general, la seguridad de Perjeta en los estudios fase I y II fue similar a la del ensayo WO20698 (CLEOPATRA), aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas más comunes difieren en función de la forma de administración de Perjeta, ya sea en monoterapia o como tratamiento combinado con agentes antineoplásicos.

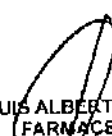
A continuación se enumeran las reacciones adversas medicamentosas relacionadas con el tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y las categorías correspondientes a la frecuencia: muy comunes ($\geq 1/10$) y comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$).

19
LUIS ALBERTO GRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.938.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andree
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 39.139.067
APCER, S.A.

Tabla 5. Enumeración de las reacciones adversas medicamentosas clínicamente relevantes observadas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEPATRA).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas medicamentosas (término preferido por MedDRA)</u>	<u>Clasificación según la frecuencia Perjeta + Herceptin® + docetaxel</u>
<u>Infecciones e infestaciones</u>	<u>Infección en las vías respiratorias</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Nasofaringitis</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Paroniquia</u>	<u>Común</u>
<u>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</u>	<u>Neutropenia</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Anemia</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Leucopenia</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Neutropenia febril*</u>	<u>Muy común</u>
<u>Trastornos del sistema inmunológico</u>	<u>Hipersensibilidad</u>	<u>Común</u>
	<u>Hipersensibilidad a los medicamentos</u>	<u>Común</u>
<u>Trastornos del metabolismo y alimenticios</u>	<u>Pérdida de apetito</u>	<u>Muy común</u>
<u>Trastornos psiquiátricos</u>	<u>Insomnio</u>	<u>Muy común</u>
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Neuropatía periférica</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Cefalea</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Disgeusia</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Neuropatía periférica sensorial</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Marcos</u>	<u>Muy común</u>
<u>Trastornos oculares</u>	<u>Aumento del lagrimeo</u>	<u>Muy común</u>
<u>Trastornos cardíacos</u>	<u>Insuficiencia ventricular izquierda</u>	<u>Común</u>
<u>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</u>	<u>Disnea</u>	<u>Muy común</u>
	<u>Efusión pleural</u>	<u>Común</u>


 LUIS ALBERTO CRÉSTA
 FARMACEÚTICO
 D.N.I. 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO



 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I. 18.139.067
 AFIDEECA

Tabla 5. Enumeración de las reacciones adversas medicamentosas clínicamente relevantes observadas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA). (Continuación).

<u>Clasificación por órganos y sistemas</u>	<u>Reacciones adversas medicamentosas (término preferido por MedDRA)</u>	<u>Clasificación según la frecuencia Perjeta + Herceptin® + docetaxel</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	Diarrea	Muy común
	Náusea	Muy común
	Vómitos	Muy común
	Constipación	Muy común
	Estomatitis	Muy común
<u>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</u>	Alopecia	Muy común
	Erupección cutánea	Muy común
	Trastorno en las uñas	Muy común
	Prurito	Muy común
	Piel seca	Muy común
<u>Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo</u>	Mialgia	Muy común
	Artralgia	Muy común
<u>Trastornos generales y reacciones en el sitio de administración</u>	Fatiga	Muy común
	Astenia	Muy común
	Edema periférico	Muy común
	Inflamación de la mucosa	Muy común
	Pirexia	Muy común

* En esta tabla, este símbolo hace referencia a una reacción adversa considerada fatal.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13/336.789
 DIRECTOR TECNICO

Andree

ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TECNICA
 D.N.I.: 18.1391067
 APODERADA

Reacciones adversas medicamentosas experimentadas por pacientes que recibieron Perjeta y Herceptin® después de discontinuar el tratamiento con docetaxel

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), los pacientes experimentaron reacciones adversas medicamentosas con menor frecuencia después de discontinuar el tratamiento con docetaxel. Después de discontinuar el tratamiento con docetaxel, todas las reacciones adversas medicamentosas observadas en el grupo que recibió tratamiento con Perjeta y Herceptin® ocurrieron en < 10% de los pacientes con la excepción de los pacientes que experimentaron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefaleas (11,4%) y fatiga (11,1%).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el ensayo pivotal se consideró como reacción asociada a la infusión a cualquier reacción adversa medicamentosa experimentada por un paciente durante una infusión o en el transcurso del mismo día en que se hubiere administrado la infusión. En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la dosis inicial de Perjeta se administró el día previo a la dosis de Herceptin® y docetaxel a fin de poder evaluar las reacciones asociadas a Perjeta. El primer día en que sólo se administró Perjeta, la frecuencia global de las reacciones asociadas a la infusión fue 14,2% en el grupo tratado con placebo y 19,2% en el grupo tratado con Perjeta, en donde la mayoría de las reacciones asociadas a la infusión fueron leves o moderadas. Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión (> 1,5%) en el grupo tratado con Perjeta fueron náuseas, pirexia, diarrea, escalofríos, fatiga y cefaleas.

Durante el segundo ciclo en el que se administraron todos los medicamentos en el mismo día, las reacciones más comunes relacionadas con la infusión (> 1,5%) en el grupo tratado con Perjeta fueron alopecia, náuseas, pérdida de apetito, fatiga, constipación, diarrea, estomatitis e hipersensibilidad al medicamento.

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la frecuencia global de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia fue 9,1% en el grupo de pacientes tratados con placebo y 10,8% en el grupo de pacientes tratados con Perjeta, de los cuales el 2,5% y el 2% fueron eventos grado 3 - 4 según NCI-CTCAE, respectivamente. En general, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con Perjeta experimentaron anafilaxia (véase Precauciones y advertencias).

En general, la gravedad de la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fue leve o moderada y las reacciones se resolvieron al administrar tratamiento. En función de las modificaciones realizadas en el tratamiento del estudio, se determinó que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 17.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO

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



Anomalías de laboratorio

La incidencia de reducciones en el recuento de neutrófilos grado 3 - 4, NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos que recibieron tratamiento.

Sobredosificación

Se desconoce cuál es la dosis máxima tolerada de Perjeta. En los ensayos clínicos, no se evaluaron dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

En caso de sobredosis, deberá controlarse estrictamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y deberá administrarse tratamiento sintomático apropiado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

Observaciones particulares

Incompatibilidades

No se registraron incompatibilidades entre Perjeta y las bolsas de cloruro de polivinilo (PVC), polietileno o de poliolefina sin PVC. No debe utilizarse una solución con dextrosa (5%) para diluir Perjeta debido a que es química y físicamente inestable en estas soluciones.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en "Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones".


Período de validez


36 meses.

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión.

Se recomienda que la solución para infusión de Perjeta diluida en una bolsa de PVC o en bolsas de poliolefina sin PVC con una inyección de 0,9% de cloruro sódico sea utilizada de inmediato.

Se ha demostrado una estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de 30° C una vez abierto el envase. Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso de no administrarse de inmediato, la persona que administre el medicamento será responsable de los tiempos y las condiciones de almacenamiento del medicamento una vez abierto que, en general, no deberían exceder las 24 horas a una temperatura de 2° C a 8° C, a menos que el procedimiento de reconstitución/dilución se realice mediante técnicas asepticas controladas y aprobadas.


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


ANDREA H. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
ACERADA

22



Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C.

Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.

No congelar. No agitar.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su dilución, véase "Periodo de validez".

Naturaleza y contenido del envase

Vial de 20 ml de vidrio clase I y tapa (caucho butilo), con 14 ml de concentrado para solución para infusión contiene 420 mg de pertuzumab.

Envase para 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta debe ser preparado por un profesional de la salud empleando técnicas asépticas para asegurar la esterilidad de la disolución preparada.

Retirar el concentrado líquido de Perjeta del vial y diluir en 250 ml de una bolsa para infusión de PVC o poliolefina sin PVC con 0,9% de cloruro sódico. La concentración de la solución final de Perjeta debe mantenerse a aproximadamente 3,36 mg/ml (840 mg/250 ml) para la dosis inicial y 1,68 mg/ml (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento.

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

Deberá procederse a la inspección ocular de los productos farmacológicos parenterales para detectar la presencia de partículas o alteraciones en el color antes de su administración. Una vez preparada la infusión, la misma deberá administrarse de inmediato, véase "Periodo de validez".

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

9

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.036.789
DIRECTOR TÉCNICO

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

Presentación

Vial de 20 ml con 14 ml de concentrado para
solución para infusión con 420 mg (30 mg/ml) envase con 1

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°:

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

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Julio 2012.
NP + CDS: LOC

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 18.736.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.667
APODERADA



INFORMACION PARA EL PACIENTE
Perjeta® 420 mg concentrado para solución para infusión
Pertuzumab

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Esta información puede ser importante para usted.

- Conserve esta Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado o no en esta Información para el paciente.

Contenido de la Información para el paciente

1. Qué es Perjeta y para qué se utiliza.
2. Qué información necesita saber antes de recibir Perjeta.
3. Cómo es el tratamiento con Perjeta.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de Perjeta.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUE ES PERJETA Y PARA QUE SE UTILIZA

¿Qué es Perjeta?

Perjeta contiene el principio activo pertuzumab.

¿Para qué se utiliza Perjeta?

Perjeta está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama cuando:

- El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metástasis) o ha recurrido.
- Existe una gran cantidad de células cancerosas HER2 positivas – el médico realizará una evaluación para identificarlas.

Además de Perjeta, usted recibirá Herceptin® y el medicamento de quimioterapia docetaxel. La información sobre estos medicamentos se encuentra en otros prospectos de envase. Para mayor información sobre estos medicamentos, consulte a su médico.

LUIS ALBERTO CHESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.057
APODERADA

¿Cuál es el mecanismo de acción de Perjeta?

Perjeta es un tipo de medicamento conocido como "anticuerpo monoclonal" que se une a objetivos específicos en su cuerpo.

Perjeta reconoce y se une a un objetivo en su cuerpo que se denomina "factor del crecimiento epidérmico humano 2" o HER2. HER2 se encuentra en la mayoría de las células cancerosas en donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta se une al HER2 en las células cancerosas, puede retrasar o impedir el crecimiento de las células cancerosas, e incluso puede eliminarlas.

2. QUE INFORMACION NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR PERJETA

No debe administrarse Perjeta si:

- Usted es alérgico (hipersensible) a pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (enumerados en la Sección 6, Composición de Perjeta). Si usted desconoce si es alérgico, consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta.

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta si:

- Usted padece problemas cardíacos (tales como insuficiencia cardíaca, tratamiento para ritmo cardíaco irregular grave, presión arterial elevada no controlada, paro cardíaco reciente) – su médico le realizará exámenes para verificar el funcionamiento adecuado de su corazón.
- Usted ha padecido afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.
- Usted ha recibido una clase de medicamentos de quimioterapia que se conocen con el nombre de antraciclina, por ejemplo doxorubicina. Estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco e incrementar el riesgo de afecciones cardíacas con Perjeta.

En caso de padecer alguno de los anteriores (o si no está seguro), consulte a su médico antes de recibir Perjeta.

Reacciones relacionadas con la infusión

Usted podría experimentar reacciones relacionadas con la infusión (incluso las reacciones alérgicas o anafilácticas). Su médico lo controlará para detectar efectos adversos durante la infusión y en los próximos 30 a 60 minutos. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la infusión, consulte en la Sección 4, Posibles efectos adversos.

9
LUIS ALBERTO ORESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.366.789
DIRECTOR TÉCNICO

Andrea R. Margaride
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA



2473

Problemas cardíacos

El tratamiento con Perjeta puede afectar el corazón. Por lo tanto, se controlará la función cardíaca antes y durante el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre los signos de las afecciones cardíacas, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.

Uso en la población de pacientes pediátricos

No se recomienda administrar Perjeta a menores de 18 años de edad ya que no existen datos suficientes sobre este medicamento en este grupo etario.

Interacción farmacológica entre otros medicamentos y Perjeta

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los medicamentos de venta libre y las hierbas medicinales.

Perjeta puede tardar hasta 6 meses en eliminarse. Por lo tanto, usted debe informar a su médico que ha recibido Perjeta si inicia tratamiento con un medicamento nuevo en los 6 meses posteriores a la interrupción del tratamiento.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos


Antes de iniciar el tratamiento, usted deberá informar a su médico si está embarazada o si se encuentra en período de lactancia, si cree que podría estar embarazada o si tiene la intención de quedar embarazada. El médico le proporcionará información sobre los beneficios y riesgos que el tratamiento con Perjeta puede producir para usted y para su bebé durante el embarazo.


- Informe a su médico de inmediato si queda embarazada durante el tratamiento con Perjeta o en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento.
- Consulte a su médico si puede amamantar durante o después del tratamiento con Perjeta.

Perjeta puede producir un daño al feto en crecimiento. Usted debe utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Perjeta y en los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. Consulte a su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted.

Conducción y uso de máquinas

Se desconoce si Perjeta incide sobre su capacidad para conducir o utilizar máquinas.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.36.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 8.139.067
APODERADA



2473

3. COMO ES EL TRATAMIENTO CON PERJETA

Al recibir el tratamiento

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

- El medicamento se administra por goteo en una vena (infusión intravenosa) una vez cada tres semanas.
- La cantidad de medicamento que recibirá y la duración de la infusión serán diferentes para la primera y la segunda dosis, y para las dosis posteriores.
- La cantidad de infusiones dependerá de su respuesta al tratamiento.
- Perjeta se administra junto con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel).

En la primera infusión:

- Usted recibirá 840 mg de Perjeta durante 60 minutos.
- Usted recibirá además Herceptin® y docetaxel.

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

- Usted recibirá 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos.
- Usted también recibirá Herceptin® y docetaxel.

Para mayor información sobre el uso de Herceptin® y docetaxel (ambos medicamentos también pueden causar efectos adversos), por favor consulte los prospectos de envase de estos medicamentos. En caso de duda sobre estos medicamentos, por favor consulte a su médico.

Si usted omite la dosis de Perjeta

Si usted se olvida u omite la visita programada para recibir Perjeta, programe otra visita tan pronto como sea posible. Si han transcurrido 6 o más semanas desde la última visita:

- Recibirá una dosis superior de Perjeta de 840 mg.
- También recibirá Herceptin® y docetaxel.

Si interrumpe el tratamiento con Perjeta

Informe a su médico antes de interrumpir el tratamiento.

Si tiene alguna duda acerca del uso de este medicamento, consulte a su médico.

9

LUIS ALBERO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TECNICO

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



4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Efectos adversos serios

En caso de experimentar alguno de los efectos adversos que se enumeran a continuación, informe a su médico de inmediato:

- Los efectos adversos más comunes son: diarrea, pérdida de cabello y reducción en la cantidad de glóbulos blancos con o sin fiebre (detectados en un análisis de sangre).
- Usted puede experimentar reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas y anafilácticas. Estas incluyen inflamación de rostro y garganta con dificultad para respirar, sensación de mareo (náuseas), fiebre, escalofríos, cansancio, cefaleas, pérdida de apetito, constipación y úlceras bucales.
- Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) pueden incluir tos, insuficiencia respiratoria al dormir en posición horizontal e inflamación (retención de líquidos) en piernas o brazos.

En caso de experimentar alguno de los efectos adversos mencionados, informe a su médico de inmediato.

Otros efectos adversos:

Muy comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Mareos.
- Fiebre (sola).
- Insuficiencia respiratoria.
- Aumento de lagrimeo.
- Trastornos del sueño.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos - detectada en un análisis de sangre.
- Dolor de garganta, inflamación de la mucosa nasal, síntomas similares a la gripe y fiebre.
- Debilidad, sensación de hormigueo, escozor o pinchazos, principalmente en pies y piernas.
- Problemas en las uñas.
- Pérdida o alteración del gusto.
- Sensación de malestar o náuseas.
- Pérdida de apetito.
- Erupción cutánea, resequedad, prurito o piel similar al acné.

7

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

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

- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Inflamación de la mucosa que reviste el intestino (estomatitis).
- Inflamación en tobillos y otras partes del cuerpo por retención de líquidos.

Comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Líquido en los pulmones que dificultan la respiración.
- Inflamación de la cutícula donde se produce la unión de la uña y la piel.
- Afección que produce la insuficiencia del ventrículo izquierdo del corazón con o sin síntomas.

Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si experimenta algún efecto adverso que no se hubiere incluido en esta Información para el paciente.

Si experimenta alguno de los síntomas mencionados después de interrumpir el tratamiento con Perjeta, debe consultar a su médico de inmediato y explicarle que ha recibido tratamiento previo con Perjeta.

Algunos de los efectos adversos que usted podría experimentar pueden originarse como consecuencia del cáncer de mama. Si usted recibe tratamiento combinado con Perjeta y Herceptin® y docetaxel, usted puede experimentar algunos efectos adversos como consecuencia de la administración de estos medicamentos.

5. CONSERVACION DE PERJETA

Un profesional de la salud será el responsable de conservar Perjeta en el centro de salud (hospital, clínica, etc.). A continuación se presentan las instrucciones para su conservación:

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y en la etiqueta, después de "VEN". La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
- Conservar los viales en heladera a una temperatura entre 2° C a 8° C.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para proteger su contenido de la luz.
- No congelar o agitar Perjeta.
- No utilizar este medicamento si observa partículas en el líquido o alteraciones en el color (por favor, consulte Contenido del envase e información adicional).
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.338.769
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.007
APOCERADA



6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Perjeta?

- El principio activo es pertuzumab. Cada vial contiene un total de 420 mg de pertuzumab.
- Los otros ingredientes son L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Aspecto de Perjeta y contenido del envase

Perjeta es un líquido estéril, claro a levemente perlado (opalescente), incoloro a amarillo pálido para infusión intravenosa (i.v.). Se suministra en un vial de dosis única con un concentrado para solución para infusión de 14 ml sin conservantes, con una concentración de 30 mg/ml.

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

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Julio 2012.
NP + CDS: 1.0C

9

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

ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 78.139.067
APODERADA