



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

DISPOSICIÓN Nº **1786**

BUENOS AIRES, **24 FEB 2015**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1266-14-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, concentración 420MG/14ML, autorizado por el certificado Nº 57.113.

Que el prospecto presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16463, Decreto Nº 150/92.

Que a fs. 536/37 de las actuaciones referenciadas obra un informe técnico de evaluación favorable sobre la aprobación de una nueva indicación y autorización de los prospectos presentados emanado de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos que considera aceptables las modificaciones solicitadas.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a certificado de Especialidad



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

DISPOSICIÓN N°

1786

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos y la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º- Autorízase a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I. el cambio de prospecto e información para el paciente presentado para la especialidad medicinal denominada PERJETA/PERTUZUMAB, forma farmacéutica CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION, concentración 420MG/14ML, autorizada por certificado N° 57.113 y Disposición N° 2473/13 cuyos textos constan a fojas 31-57, 58-84, y 85-111, desglosándose las fojas 31-57 y los textos que constan a fs.120-127, 128-135 y 136-143 desglosándose las fojas 120-127.

ARTÍCULO 2º- Sustitúyase en el Anexo de la Disposición autorizante ANMAT N°



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

DISPOSICIÓN N° 1786

2473/13 los prospectos autorizados por las fojas 31-57 Y 120-127, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integran el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.113 en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

ARTÍCULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con el prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1266-14-6

DISPOSICIÓN N°

1786

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **1786** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 57.113 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., la modificación de datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: PERJETA/PERTUZUMAB 420MG/14ML.

Forma farmacéutica: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION.

Disposición Autorizante N° 2473/13

Tramitado por expediente N° 1-47-11941-12-5

DATO CARACTERISTICO	DATO AUTORIZADO A LA FECHA	DATO MODIFICADO/ CORREGIDO DEBE DECIR:
PROSPECTOS	ANEXO DE DISPOSICION N° 7192/13	PROSPECTOS DE FOJAS 31-57, 58-84, y 85-111, DESGLOSANDOSE LAS FOJAS 31-57 Y LOS TEXTOS QUE CONSTAN A FOJAS 120-127, 128-135 Y 136-143 DESGLOSANDOSE LAS FOJAS 120-127

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q.e.I., titular del Certificado de Autorización N° 57.113 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **24 FEB 2015**

Expediente N° 1-47-1266-14-6

DISPOSICION N°

1786

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

1786

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)



1786
24 FEB 2015

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


Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

Perjeta está indicado en combinación con Herceptin® y docetaxel para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o temprano (tumor con un diámetro superior a los dos centímetros o con ganglios linfáticos positivos) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. Esta indicación se basa en la demostración de una mejoría en la tasa de respuesta patológica completa. No hay datos disponibles que demuestren mejoría en la sobrevida libre de eventos o en la sobrevida global (véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas; y Posología y formas de administración).

CR


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

Limitaciones en el uso:

No se ha determinado la seguridad de Perjeta como parte de un régimen que contenga doxorubicina, o administrado por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC13.

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

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 la detención del crecimiento celular y apoptosis, respectivamente. Además, Perjeta interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo (ADCC).

Mientras que Perjeta en monoterapia inhibió la proliferación de las células tumorales humanas, su administración 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 tres estudios Fase II (uno de rama única en pacientes con cáncer de mama metastásico y dos comparativos aleatorizados en los que se administró tratamiento en adyuvancia).


Cáncer de mama metastásico

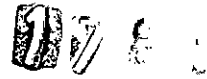
Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel

WO20698 (CLEOPATRA): es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, Fase III que incorporó a 808 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo metastásico o locamente recurrente irrecable, que no recibieron tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para su enfermedad metastásica. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (*véase Precauciones y advertencias*).

ch


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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



Debido a la exclusión de pacientes con metástasis óseas no existen datos disponibles de la acción de Perjeta sobre las mismas. Se dispone de escasa información en pacientes con enfermedad localmente recidivante irresecable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + Herceptin® + docetaxel o Perjeta + Herceptin® + docetaxel.

Se administró una dosis estándar de Perjeta y Herceptin® en una pauta cada 3 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 podía 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 objetiva, 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).

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.

La mayoría había recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11% de todas las pacientes fueron tratadas anteriormente con Herceptin®. Un total de 43% de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La FEVI mediana de los pacientes al inicio fue de 65,5% (rango 50% – 88%) en ambos grupos.

Al momento de realizar el análisis primario de eficacia, un total de 242 pacientes (59%) en el grupo tratado con placebo y 191 (47,5%) en el grupo tratado con Perjeta habían presentado enfermedad progresiva confirmada por un Centro de Revisión Independiente o habían fallecido dentro de las 18 semanas de su última evaluación tumoral.

ov

Solo
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

Los resultados de eficacia del ensayo WO20698 (CLEOPATRA) están resumidos en la Tabla 1. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión evaluada por un Centro de Revisión Independiente en el grupo tratado con Perjeta comparado con el grupo tratado con placebo (véase Figura 1). Los resultados de la supervivencia libre de progresión evaluada por el Investigador fueron similares a los de la observada por el Centro de Revisión Independiente.

Tabla 1. Resumen de eficacia en el estudio WO20698 (CLEOPATRA).

Parámetros	Placebo + Herceptin® + docetaxel n=406	Perjeta + Herceptin® + docetaxel n=402	HR (IC 95 %)	Valor de p
Sobrevivencia libre de progresión (revisión independiente) – variable principal				
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
Sobrevivencia global				
Nº de pacientes con un evento * Mediana, meses	154 (37,9%) 37,6	113 (28,1%) No alcanzada	0,66 [0,52;0,84]	0,0008*
Sobrevivencia 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 (TRO)[^]				
Nº de pacientes con enfermedad medible	336	343	Diferencia en TRO	0,0011
Pacientes con respuesta** IC del 95 % para la TRO	233 (69,3%) [64,1; 74,2]	275 (80,2%) [75,6; 84,3]	10,8%	
Respuesta completa (RC)	14 (4,2%)	19 (5,5%)	[4,2;17,5]	
Respuesta parcial (RP)	219 (65,2%)	256 (74,6%)		
Enfermedad estable (EE)	70 (20,8%)	50 (14,6%)		
Progresión de la enfermedad (PE)	28 (8,3%)	13 (3,8%)		
Duración de la respuesta^{† ^}				
n= Mediana, semanas IC del 95 % para la mediana	233 54,1 [46;54]	275 87,6 [71;106]		

* El valor de p es inferior al límite que se obtiene según el criterio de detención de O'Brien Fleming para la función Lan DeMets de reducción del valor alfa en análisis intermedios de la supervivencia global ($p \leq 0,0138$). El resultado es por tanto, estadísticamente significativo.

** Pacientes cuya mejor respuesta global fue RC o RP, confirmadas según RECIST.

† Evaluada en las pacientes con mejor respuesta global de RC o RP.

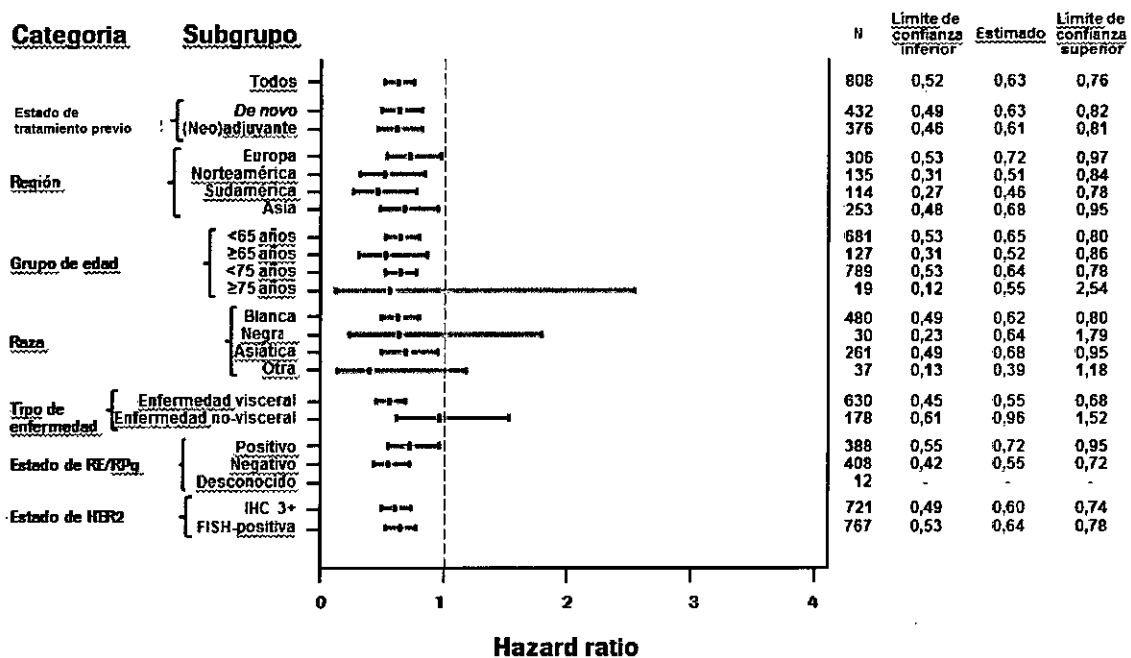
^ La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las evaluaciones del tumor por un Centro de Revisión Independiente.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

Se observaron resultados similares en todos 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 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes tratados previamente con Herceptin® (n=88), el *hazard ratio* para la sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía Herceptin® (n=288).

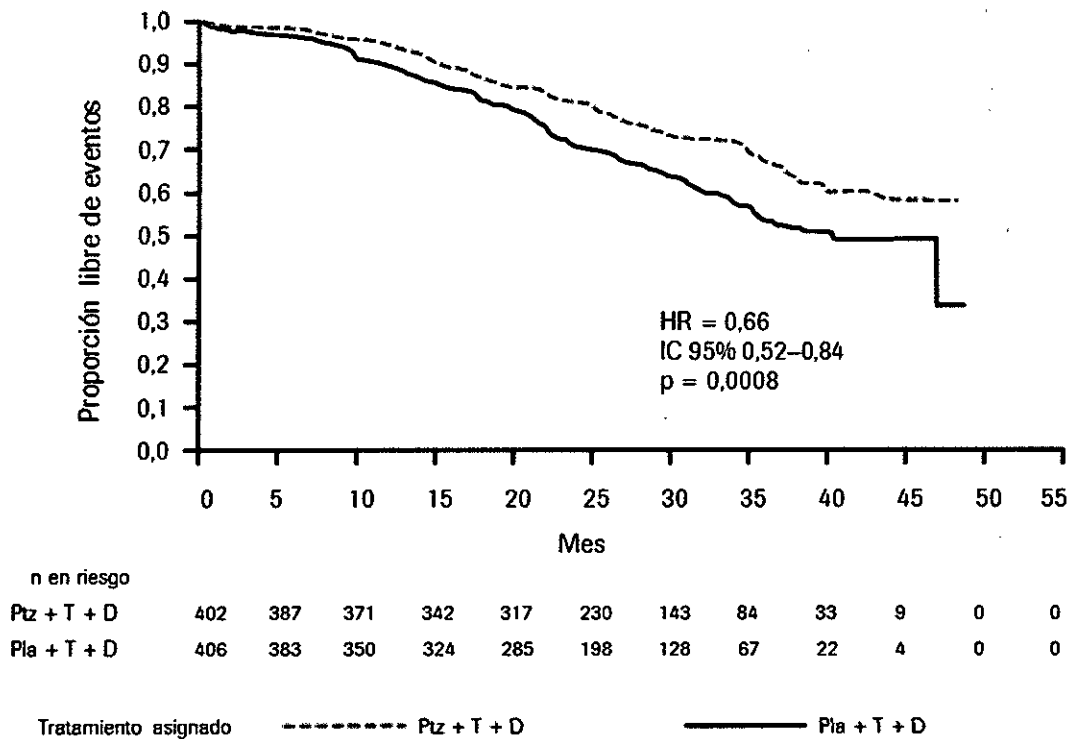
Figura 1. Sobrevida libre de progresión evaluada por el Centro de Revisión Independiente por subgrupo de pacientes.



En el análisis de sobrevida global realizado un año después del análisis primario de eficacia, habían fallecido 267 pacientes con más muertes ocurridas en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta. Se demostró un beneficio en la sobrevida global estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (véase Figura 2).

clv

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global.



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.

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BO17929 – Estudio de rama única para cáncer de mama metastásico

Ensayo de Fase II, no aleatorizado, realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante la terapia con Herceptin®. El tratamiento con Perjeta y Herceptin® tuvo una tasa de respuesta de 24,2%, y además un 25,8% de las pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró por lo menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo después de la progresión a Herceptin®.

CV

SANTIAGO GRAZIANO SOLA

FARMACEUTICO

D.N.I.: 25.070.815

CO-DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE

CO-DIRECTORA TECNICA

D.N.I.: 18.139.067

APODERADA

1786



Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

WO20697 (NeoSphere): ensayo de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, que incorporó 417 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, operable, localmente avanzado, o inflamatorio (T2-4d) asignados a terapia neoadyuvante. Las muestras del tumor de mama debían mostrar sobreexpresión de HER2 definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación por FISH ≥ 2.0 determinado en un laboratorio central. Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 1 de los 4 regímenes de tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, como se indica a continuación: Herceptin® más docetaxel, Perjeta más Herceptin® y docetaxel, Perjeta más Herceptin® o Perjeta más docetaxel. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y receptor de estrógeno (RE) o receptor de progesterona (RPg) positivos.

Perjeta fue administrado por vía intravenosa en una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada 3 semanas por 4 ciclos, trastuzumab por vía intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas por 4 ciclos y docetaxel en una dosis inicial de 75 mg/m² por infusión intravenosa cada 3 semanas por 4 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m² según el criterio de los Investigadores si la dosis inicial era bien tolerada. Luego de la cirugía, todos los pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirrubicina (90 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) por vía intravenosa cada 3 semanas y Herceptin® por infusión intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento. Después de la cirugía, los pacientes en el grupo Perjeta más Herceptin® recibieron docetaxel cada 3 semanas por 4 ciclos antes de recibir FEC.

El criterio de valoración primario del estudio aleatorizado fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en la mama (ypT0/is). La definición preferida por la FDA (Food and Drug Administration) para RpC es la ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios linfáticos (ypT0/is ypN0). Los criterios de valoración secundarios de eficacia fueron tasa de respuesta clínica, tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo T2-3), sobrevida libre de enfermedad y sobrevida libre de progresión. Tasas de respuesta patológica completa exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypTO/isNO e ypTONO).

Las características demográficas estuvieron equilibradas (la edad promedio fue de 49-50 años; la mayoría fueron caucásicas [71%]) y todas pacientes de sexo femenino. En total, el 7% padecía cáncer inflamatorio; el 32%, cáncer localmente avanzado y el 61%, cáncer operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía enfermedad con receptor hormonal positivo (definido como RE positivo y/o RPg positivo).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2. Las mejorías estadística y clínicamente significativas en las tasas de respuesta patológica completa (ypTO/is), según las definiciones del estudio y las preferidas por la FDA, se observaron en los pacientes tratados con Perjeta más Herceptin® y docetaxel en comparación con aquéllos que recibieron Herceptin® y docetaxel. Las tasas de respuesta patológica completa y la magnitud de las mejorías con Perjeta fueron menores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos en comparación con aquéllos con receptores hormonales negativos.

CW

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

Tabla 2. Resumen de eficacia en el estudio WO20697 (NeoSphere).

Criterios de valoración/población del estudio	Herceptin® + docetaxel	Perjeta + Herceptin® + docetaxel	Perjeta + Herceptin®	Perjeta + docetaxel
Población global con intención de tratar (ITT)	n = 107	n = 107	n = 107	n=96
Tasas de RpC¹; n (%) [IC del 95%]²	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,0; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]
Valor de p (con corrección de Simes para la prueba de CMH)³		0,0063 (vs. Herceptin® + docetaxel)	0,0223 (vs. Herceptin® + docetaxel)	0,0018 (vs. Perjeta + Herceptin® + docetaxel)
Subgrupo con receptor hormonal positivo	n = 50	n = 50	n = 51⁴	n = 46
Tasas de RpC¹; n (%) [IC del 95%]²	6 (12,0%) [4,5; 24,3]	11 (22,0%) [11,5; 36,0]	1 (2,0%) [0,1; 10,5]	4 (8,7%) [2,4; 20,8]
Subgrupo con receptor hormonal negativo	n = 57	n = 57	n = 55⁴	n = 50
Tasas de RpC¹; n (%) [IC del 95%]²	17 (29,8%) [18,4; 43,4]	31 (54,4%) [40,7; 67,6]	11 (20,0%) [10,4; 33,0]	13 (26,0%) [14,6; 40,3]

IC = Intervalo de confianza.

¹ ypTO/is ypNO (ausencia de cáncer invasivo en mama y ganglios linfáticos).

² IC 95% para una distribución binomial de la muestra utilizando el método de *Pearson-Clopper*.

³ Valor de p de la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)*, con ajuste por multiplicidad de *Simes*.

⁴ Una paciente presentó receptor hormonal desconocido y no alcanzó la RpC.

BO22280 (TRYPHAENA): es un estudio adicional de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, llevado a cabo con tratamiento neoadyuvante en 225 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d) diseñado principalmente para evaluar la seguridad cardíaca, en el cual todos los grupos incluyeron Perjeta. Las muestras del tumor de mama debían mostrar sobreexpresión de HER2 definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación por FISH $\geq 2,0$ determinado en un laboratorio central. Los criterios de valoración secundaria de eficacia fueron las tasas de respuesta patológica completa en la mama (ypTO/is), sobrevida libre de enfermedad, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Los pacientes fueron distribuidos al azar para recibir 1 de los 3 regímenes de tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía, de la siguiente manera: 3 ciclos de FEC seguidos por 3 ciclos de docetaxel, todos en combinación con Perjeta y Herceptin®, 3 ciclos de FEC solo seguidos por 3 ciclos de docetaxel y Herceptin® en combinación con Perjeta, o 6 ciclos de docetaxel, carboplatino y trastuzumab (DCH) en combinación con Perjeta. La aleatorización fue estratificada por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y receptor RE y/o receptor RPg positivos.

aw

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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

Perjeta fue administrado por infusión intravenosa en una dosis inicial de 840 mg, seguida por 420 mg cada 3 semanas y Herceptin® por infusión intravenosa en una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida por 6 mg/kg cada 3 semanas. Se administró por vía intravenosa 5-Fluorouracilo (500 mg/m²), epirrubicina (100 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas por 3 ciclos. En los grupos de Perjeta más Herceptin®, docetaxel y FEC, la dosis inicial de docetaxel fue de 75 mg/m² por infusión intravenosa cada 3 semanas por 3 ciclos, con la posibilidad de aumentarla a 100 mg/m² según el criterio del Investigador si la dosis inicial era bien tolerada. No obstante, en el grupo Perjeta más DCH, docetaxel fue administrado a una dosis inicial de 75 mg/m² (sin incrementos de dosis permitidos) y carboplatino (ABC 6) por infusión intravenosa cada 3 semanas por 6 ciclos. Luego de la cirugía, todos los pacientes recibieron Herceptin® por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

Las características demográficas estuvieron equilibradas (la edad promedio fue de 49-50 años; la mayoría fueron caucásicas [77%]) y todas pacientes de sexo femenino. En total, el 6% padecía cáncer inflamatorio; el 25% cáncer localmente avanzado y el 69%, cáncer operable. Aproximadamente, la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía enfermedad con RE positivo y/o RPg positivo.

Las tasas de RpC (ypT0/is ypN0) fueron del 56,2% (IC del 95%: 44,1%, 67,8%), 54,7% (IC del 95%: 42,7%, 66,2%) y del 63,6% (IC del 95%: 51,9%, 74,3%) para las pacientes tratadas con Perjeta más Herceptin® y FEC seguido por Perjeta más Herceptin® y docetaxel, Perjeta más Herceptin® y docetaxel luego de FEC o Perjeta más DCH, respectivamente. Las tasas de RpC fueron menores en los subgrupos de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos: 41,0% (IC del 95%: 25,6%, 57,9%), 45,7% (IC del 95%: 28,8%, 63,4%) y 47,5% (IC del 95%: 31,5%, 63,9%) en comparación con los subgrupos de aquéllos con tumores con receptores hormonales negativos: 73,5% (IC 95%: 55,6%, 87,1%), 62,5% (IC 95%: 45,8%, 77,3%) y 81,1% (IC 95%: 64,8%, 92,0%), respectivamente.

Inmunogenicidad

Los pacientes del ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA) se sometieron a análisis de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra Perjeta en múltiples intervalos de tiempo. Aproximadamente, el 2,8% (11/386) de los pacientes tratados con Perjeta y el 6,2% (23/372) de los tratados con placebo dieron positivo para ATA. De estos 34 pacientes, ninguno tuvo reacciones severas (Grado 4 NCI-CTCAE) a la infusión o reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) claramente relacionadas con ATA. Sin embargo, en 2 de 366 pacientes tratados con Perjeta (0,5%) en ensayos de Fases I y II se registraron reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 relacionadas con ATA detectables. Actualmente no existen datos suficientes para evaluar los efectos de ATA en la eficacia de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel.

Población pediátrica

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

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

Propiedades farmacocinéticas

El análisis de farmacocinética poblacional se realizó en 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (Fases I, II y III), con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido Perjeta en monoterapia o en combinación, con un rango de dosis entre 2 y 25 mg/kg administrados en infusión intravenosa de 30-60 minutos cada 3 semanas.

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La mediana del clearance de Perjeta fue de 0,235 litros/día y la de la vida media de 18 días.

Linealidad/No linealidad

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

Farmacocinética en poblaciones especiales


Pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios para investigar la farmacocinética de Perjeta en esta población.

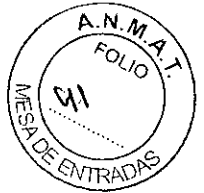
Pacientes de edad avanzada

Sobre la base del análisis de farmacocinética poblacional, no se observó una diferencia significativa de la farmacocinética de Perjeta entre los pacientes < 65 años (n=306) y aquellos ≥ 65 años (n=175).

CV


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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



Pacientes con insuficiencia renal

No se ha realizado un ensayo específico de Perjeta en insuficiencia renal. Sobre la base de los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, la exposición de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [CLCr] 60 a 90 ml/min, n=200) y con insuficiencia renal moderada (CLCr 30 a 60 ml/min, n=71) fue similar a la de aquéllos con función renal normal (CLCr mayor de 90 ml/min, n=200). No se observó relación entre el clearance y la exposición de Perjeta en el rango de CLCr (27 a 244 ml/min).

Otras poblaciones especiales

El análisis farmacocinético de la población no registró diferencias farmacocinéticas según edad, sexo y etnia (japoneses comparados con no japoneses). Los valores iniciales de albúmina y peso corporal magro fueron las covariables más significativas que influyeron sobre el clearance. Este 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 esquema de administración de 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.

Los resultados de farmacocinética de pertuzumab en el estudio WO20697 (NeoSphere) concordaron con los pronósticos previos del modelo de farmacocinética poblacional.

Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. En los estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados en *macacos cynomolgus*, no se puede obtener una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

Se han realizado estudios de toxicología para la reproducción en *macacos cynomolgus* embarazadas (desde el día de gestación (DG) 19 hasta el DG 50), con dosis iniciales de 30 a 150 mg/kg, seguidas de dosis de 10 a 100 mg/kg, dos veces por semana. En base a la $C_{m\acute{a}x}$, estos niveles de dosis produjeron exposiciones clínicamente relevantes de 2,5 a 20 veces mayor que con la dosis recomendada en humanos. La administración intravenosa de Perjeta desde el DG 19 hasta el DG 50 (período de organogénesis) fue embriotóxica, con aumentos dosis-dependiente de las muertes embriofetales entre el DG 25 y el DG 70. Las incidencias de pérdidas embriofetales fueron de 33, 50, y 85% para las hembras de *macacos* embarazadas, tratadas dos veces por semana con dosis de Perjeta de 10, 30 y 100 mg/kg, respectivamente (en base a la $C_{m\acute{a}x}$ son 2,5 a 20 veces mayores que con la dosis recomendada en humanos). En la cesárea del DG 100, en todos los grupos que recibieron dosis de Perjeta se identificaron oligohidramnios, disminución relativa del peso de los pulmones y riñones, y evidencia microscópica de hipoplasia renal consecuyente con el retraso del desarrollo de los riñones. Además, consecuentemente con las limitaciones en el crecimiento fetal, también se observaron oligohidramnios menos importante, hipoplasia pulmonar (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg y 1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg), comunicación interventricular (1 de 6 en el grupo de 30 mg/kg), estrechamiento de la pared del ventrículo (1 de 2 en el grupo de 100 mg/kg) y anomalías menores en el esqueleto (externo – 3 de 6 en el grupo de 30 mg/kg). Se notificó exposición a pertuzumab en la descendencia de todos los grupos de tratamiento, con valores del 29 al 40% de los niveles de suero materno en el DG 100.

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

En *macacos cynomolgus*, la administración intravenosa semanal de Perjeta en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea leve e intermitente asociada con el tratamiento. En un subgrupo de *macacos*, la administración crónica (7 a 26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con tratamiento de soporte, incluyendo terapia de reemplazo de líquido por vía intravenosa.

Posología y formas de administración

Perjeta está supeditado a prescripción médica limitada y el tratamiento sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de medicamentos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se disponga inmediatamente del servicio de reanimación.

Los pacientes que reciben tratamiento con Perjeta deben presentar tumor HER2 positivo, definido como un índice de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) y/o una relación mayor o igual a 2,0 por hibridación *in situ* (HIS) evaluada mediante un ensayo validado.

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

Posología


Cáncer de mama metastásico (CMM)

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

Cuando se administre con Perjeta, la dosis de carga inicial recomendada de Herceptin® es de 8 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administre con Perjeta, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo 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 medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y Herceptin® se pueden aplicar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y Herceptin®. Se recomienda un período de observación de 30 a 60 minutos después de cada infusión de Perjeta y antes del comienzo de la infusión posterior de Herceptin® o docetaxel (*véase Precauciones y advertencias*).

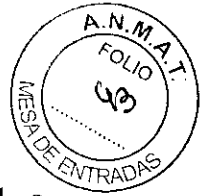


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO



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

7786



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

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

Perjeta debe administrarse cada 3 semanas por 3 a 6 ciclos como parte de uno de los siguientes regímenes de tratamiento para el cáncer de mama temprano (véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas):

- Cuatro ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel seguidos por 3 ciclos posoperatorios de fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC).
- Tres ciclos preoperatorios de FEC solo seguidos por 3 ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel y Herceptin®.
- Seis ciclos preoperatorios de Perjeta en combinación con docetaxel, carboplatino y trastuzumab (DCH) (no se recomienda incrementar la dosis de docetaxel por encima de 75 mg/m²).

Luego de la cirugía, los pacientes deberán continuar recibiendo Herceptin® para completar 1 año de tratamiento. No se dispone de evidencia suficiente para recomendar el uso continuo de Perjeta por más de 6 ciclos para el cáncer de mama temprano. Tampoco, para aconsejar la administración concomitante de una antraciclina con Perjeta, ni datos de seguridad para respaldar el uso consecutivo de doxorubicina con Perjeta.

Retraso u omisión de dosis

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es inferior a 6 semanas, la dosis de 420 mg de Perjeta debe administrarse lo antes posible, independientemente de la siguiente dosis prevista.

Si el intervalo entre dos infusiones consecutivas es de 6 semanas o más, la dosis de carga inicial de 840 mg de Perjeta debe readministrarse como infusión intravenosa durante 60 minutos, seguida en lo sucesivo por una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos, cada 3 semanas.

Modificación de la dosis

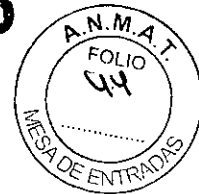
No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento durante períodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia, pero deben ser monitoreados estrechamente por si existen complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para mayor información sobre las modificaciones de la dosis de docetaxel, véase el prospecto de envase de este fármaco.

CM


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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



No se recomienda reducir la dosis de Herceptin®; véase prospecto de envase del producto.

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

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

Insuficiencia ventricular izquierda

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

- Signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva (Perjeta se debe interrumpir si se confirma insuficiencia cardíaca sintomática).
- 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 $\geq 10\%$ puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Podrá reiniciarse la dosis de Perjeta y Herceptin® si la FEVI se ha restablecido a $> 45\%$ ó a un valor de 40 - 45% asociado con $< 10\%$ 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 interrupción de 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 (véase *Reacciones adversas*). La infusión puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos intravenosos rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Deberá interrumpirse de inmediato la infusión si el paciente desarrolla una reacción Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (véase *Precauciones y advertencias*).

CV


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

1788



Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Perjeta en niños y adolescentes menores de 18 años. No existe una recomendación de uso específica para Perjeta en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico.

Pacientes de edad avanzada

Se dispone de pocos datos sobre la seguridad y eficacia de Perjeta en pacientes ≥ 65 años de edad. No se observaron diferencias significativas en la seguridad y eficacia de Perjeta entre pacientes de edad avanzada de 65 a 75 años de edad y adultos < 65 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en ancianos ≥ 65 años de edad. Se dispone de muy pocos datos de los mayores de 75 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en aquéllos con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Perjeta en pacientes con insuficiencia hepática. No se puede hacer una recomendación específica de las dosis.

Formas de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante infusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, *véase Observaciones particulares*.

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.

CV

SL
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

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 fármaco en la historia clínica del paciente.

La información incluida en este prospecto corresponde únicamente a Perjeta.

Insuficiencia del ventrículo izquierdo (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)


Se han notificado reducciones en la FEVI con medicamentos que bloquean la acción de HER2, entre ellos, Perjeta. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la región torácica pueden tener un mayor riesgo de disminución de la FEVI. En el ensayo pivotal de Fase III WO20698 (CLEOPATRA), la administración combinada de Perjeta con Herceptin® y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico no se asoció con una mayor incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (ISVIS [insuficiencia cardíaca congestiva]) ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y Herceptin® y docetaxel (véase *Reacciones adversas*).

En los pacientes que recibieron Perjeta neoadyuvante (NeoSphere) la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo fue mayor en los grupos tratados con Perjeta que en aquéllos con Herceptin® y docetaxel. Se observó un incremento en la incidencia de la disminución de FEVI en los pacientes tratados con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel. Se recuperó la FEVI a $\geq 50\%$ en todos los pacientes.

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con un valor de FEVI pretratamiento $\leq 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); reducciones en FEVI a $< 50\%$ 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 requiere tratamiento, o exposición acumulada a una terapia previa con antraciclinas $> 360 \text{ mg/m}^2$ de doxorubicina o su equivalente.

Debe evaluarse la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Perjeta y en intervalos regulares (por ejemplo, cada tres meses en el contexto de metástasis y cada seis meses en el de adyuvancia) durante el tratamiento para garantizar que la FEVI se encuentra dentro de los límites aceptables. Si la FEVI es $< 40\%$ ó $40 - 45\%$ y se asocia con una reducción $\geq 10\%$ puntos 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*).

on


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: B.139.067
APOVERADA

Reacciones relacionadas con la infusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la infusión (*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 – 60 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 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 suspender permanentemente el tratamiento en pacientes que hubieren desarrollado reacciones severas 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*).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados por reacciones de hipersensibilidad. En aquellos tratados con Perjeta durante los ensayos clínicos, se observaron reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en pacientes que hubieren desarrollado reacciones de hipersensibilidad Grado 4 NCI-CTCAE (anafilaxia), broncospasmo o síndrome de distress respiratorio agudo (*véase Posología y formas de administración*). Los medicamentos y el equipo de emergencia para tratar tales reacciones deberán estar disponibles para su uso inmediato. Perjeta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes (*véase Contraindicaciones*).

Neutropenia febril

Los pacientes tratados con Perjeta, Herceptin® y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con aquéllos que reciben placebo, Herceptin® y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (*véase Reacciones adversas*). Como el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en los pacientes tratados con Perjeta y los tratados con placebo, la incidencia mayor de neutropenia febril en aquéllos a los que se administró Perjeta se puede asociar con la incidencia mayor de mucositis y diarrea en dichos pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), no se notificaron eventos de neutropenia febril después de la suspensión de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Sobre la base de las reacciones adversas notificadas, no se espera que Perjeta tenga influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe aconsejar a los pacientes que tengan reacciones a la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

ON


 SANTIAGO GRAZIANO SOLA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 25.070.815
 CO-DIRECTOR TECNICO


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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos de fertilidad en animales para evaluar el efecto de Perjeta. Sólo hay disponibles datos muy limitados de los estudios de toxicidad con dosis repetidas con respecto al riesgo de reacciones adversas en el sistema reproductor masculino. No se observaron reacciones adversas en hembras de *macacos cynomolgus* sexualmente maduras que habían sido expuestas a Perjeta.

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 materna y a que se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, deberá decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento, teniendo en cuenta la importancia para la madre y la vida media de eliminación de Perjeta (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*).

Interacciones

Un subestudio realizado en 37 pacientes en el ensayo pivotal WO20698 (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. Esta ausencia de interacción medicamentosa fue confirmada por los datos farmacocinéticos del estudio WO20697 (NeoSphere).

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 fármacos. Las propiedades farmacocinéticas de Perjeta en estos estudios fueron similares a las observadas en ensayos realizados con agente único.

CV

Sb
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

Reacciones adversas

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Perjeta se ha evaluado en más de 1.600 pacientes tanto en el ensayo pivotal, Fase III, WO20698 (CLEOPATRA), como en los ensayos de Fases I y II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros agentes antineoplásicos. En general, la seguridad de Perjeta en los estudios de Fases I y II fue similar a la del ensayo WO20698 (CLEOPATRA), aunque la incidencia y las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes variaron en función de la forma de administración de Perjeta, ya sea en monoterapia o en combinación con agentes antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), 407 pacientes recibieron al menos una dosis de Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel. Las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes (> 50%) fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las reacciones adversas medicamentosas de Grados 3 – 4 del NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes (> 10%) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y las reacciones adversas más graves fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 1,2% de los pacientes del grupo tratado con Perjeta y en 1,5% de los del grupo tratado con placebo y fueron principalmente debido a la neutropenia febril y/o infección. Después de 1 año de seguimiento adicional, la insuficiencia ventricular izquierda ocurrió con una frecuencia < 10%, en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), 5,4% en el grupo tratado con Perjeta y 8,6% en el tratado con placebo, que incluye disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática en 1,2% en el grupo tratado con Perjeta y 3,3% de los tratados con placebo.


Enumeración de las reacciones adversas

La Tabla 3 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. El perfil de seguridad de Perjeta permanece sin cambios con un año de seguimiento adicional (mediana total de seguimiento de 30 meses).

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 frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

CV


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TÉCNICO




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

Tabla 3. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA)**.

Clasificación por órganos y sistemas	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores, nasofaringitis	Paroniquia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril*, neutropenia, leucopenia, anemia		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/ Reacción anafiláctica°, reacción a la infusión/ síndrome de liberación de citoquinas°°		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito†		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, cefalea†, mareo, disgeusia		
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo		
Trastornos cardíacos		Disfunción ventricular izquierda† (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea†, tos†	Derrame pleural	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea†, vómitos†, estomatitis, náuseas†, estreñimiento†, dispepsia		

CV


 SANTIAGO BRAZIANO SOLA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 25.070.815
 CO-DIRECTOR TECNICO



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

Tabla 3. Resumen de la reacciones adversas medicamentosas en el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA)**. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia, exantema†, alteraciones de las uñas, prurito, piel seca		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia, artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis/inflamación de las mucosas, dolor†, edema†, fiebre, cansancio†, astenia†	Escalofríos	

* Se incluyen reacciones adversas con un desenlace mortal.

† Excepto neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, aumento del lagrimeo, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia y alopecia, todos los acontecimientos de esta Tabla se notificaron también en por lo menos un 1 % de los pacientes que participaban en ensayos con Perjeta en monoterapia, aunque no necesariamente el Investigador los consideró relacionados causalmente con Perjeta. Los acontecimientos muy frecuentes (notificados en $\geq 1/10$ de los pacientes tratados con Perjeta en monoterapia) incluidos en la Tabla están marcados con †.

° Reacción anafiláctica/hipersensibilidad: se basa en un grupo de condiciones.

°° Reacción a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas: incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, véase *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*.

** El perfil de las reacciones adversas medicamentosas y las categorías de frecuencias son compatibles en los grupos que recibieron Perjeta en los estudios de tratamiento neoadyuvante: WO20697 (NeoSphere) y BO22280 (Tryphaena).

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. A partir de ese momento, 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 aquéllos que tuvieron diarrea (19,1%), infección en las vías respiratorias superiores (12,8%), erupción cutánea (11,7%), cefalea (11,4%) y fatiga (11,1%).

CV

SANTIAGO GRAZIANO SOLA

FARMACEUTICO

D.N.I.: 25.070.815

CO-DIRECTOR TECNICO

ANDREA R. MARGARIDE

CO-DIRECTORA TÉCNICA

D.N.I.: 18.139.067

APODERADA

Tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama

Resumen del perfil de seguridad

Estudio WO20697 (NeoSphere)

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en el tratamiento con Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel administrados durante 4 ciclos fueron comparables a las observadas en el grupo tratado con Perjeta en el estudio WO20698 (CLEOPATRA). Los eventos adversos más frecuentes (> 30%) fueron alopecia, neutropenia, diarrea y náuseas; mientras que los de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) (> 2%) fueron neutropenia, neutropenia febril, leucopenia y diarrea. En este último grupo, un paciente discontinuó en forma definitiva el tratamiento neoadyuvante debido a un evento adverso.

BO22280 (Tryphaena)

Cuando Perjeta se administró en combinación con Herceptin® y docetaxel por 3 ciclos luego de 3 ciclos de FEC, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, náuseas, alopecia, neutropenia, vómitos y fatiga. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, leucopenia, neutropenia febril, diarrea, disfunción ventricular izquierda, anemia, disnea, náuseas y vómitos.

De manera similar, cuando Perjeta se administró asociado con docetaxel, carboplatino y Herceptin® (DCH) por 6 ciclos, las reacciones adversas más frecuentes (> 30%) fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, vómitos, anemia y trombocitopenia. Los eventos adversos más frecuentes de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fueron neutropenia, neutropenia febril, anemia, leucopenia, diarrea, trombocitopenia, vómitos, fatiga, aumento de la ALT, hipopotasemia e hipersensibilidad.

Las tasas de eventos adversos que llevaron a la discontinuación definitiva de algún componente del tratamiento neoadyuvante fueron del 6,7% para los pacientes que recibieron Perjeta en combinación con Herceptin® y docetaxel luego de FEC y de 7,9% para aquéllos tratados con Perjeta más DCH.


Descripción de reacciones adversas seleccionadas


Insuficiencia del ventrículo izquierdo

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el de Perjeta (8,3% y 4,4%, respectivamente). La incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática también fue menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo placebo, en comparación con 1,0% en el de Perjeta) (véase *Precauciones y advertencias*).

En el estudio WO20697 (NeoSphere) la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo durante el período total de tratamiento fue mayor en los grupos que recibieron Perjeta (4,2%) que en el tratado con Herceptin® y docetaxel (1,9%). Se registró un caso de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática en el grupo tratado con Perjeta y Herceptin®.

CH


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

5786



En el estudio BO22280 (Tryphaena) la incidencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo durante el período de tratamiento global fue similar en los grupos tratados con antraciclinas y Perjeta (8,8%) y en el de Perjeta en combinación con DCH (7,9%). La incidencia de insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 0,7% en los grupos tratados con antraciclinas y Perjeta y del 1,3% en el que recibió Perjeta sin antraciclinas.

Reacciones relacionadas con la infusión

En el ensayo pivotal se definió como reacción relacionada con la infusión a cualquier acontecimiento (independientemente de su causalidad) descrito como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citoquinas ocurrido durante una infusión o en el transcurso del mismo día en que se hubiere administrado la misma. En el ensayo pivotal, Fase III, 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 con Perjeta. En el primer día en que sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de las reacciones vinculadas con la infusión fue del 9,8% en el grupo tratado con placebo y del 13,0% en el grupo tratado con Perjeta, en donde la mayoría fueron leves o moderadas. Los eventos más frecuentes relacionados con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo en el que se administraron todos los medicamentos en el mismo día, las reacciones más frecuentes relacionadas con la infusión ($\geq 1,0\%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron cansancio, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

En los estudios WO20697 (NeoSphere) y BO22280 (Tryphaena), Perjeta se administró el mismo día que los otros fármacos para el tratamiento del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión fueron compatibles con las observadas en el estudio WO20698 (CLEOPATRA), en donde la mayoría fueron leves o moderadas.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad/anafilaxia (no incluyen reacciones a la infusión/síndrome de liberación de citoquinas) durante el período entero de tratamiento fue del 9,1% en el grupo de pacientes tratados con placebo y del 11,0% en el grupo tratado con Perjeta, de los cuales el 2,5% y el 2% fueron de Grados 3 - 4 del NCI-CTCAE (versión 3), respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 del grupo tratado con Perjeta experimentaron acontecimientos descritos como anafilaxia por el Investigador (véase *Precauciones y advertencias*).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fue de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del 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.

CW


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

07/08



En los estudios WO20697 (NeoSphere) y BO22280 (Tryphaena), los eventos de hipersensibilidad/anafilaxia coincidieron con los observados en el estudio WO20698 (CLEOPATRA). En el estudio WO20697 (NeoSphere), un paciente del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentó anafilaxia. En el estudio BO22280 (Tryphaena), la frecuencia global de hipersensibilidad/anafilaxia fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y DCH (13,2%), de los cuales 2,6% fueron de Grados 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3).

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron por lo menos un acontecimiento de leucopenia (62,4% de los tratados en el grupo de Perjeta y 58,2% de los del grupo de placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia. La neutropenia febril ocurrió en el 13,8% de los pacientes tratados con Perjeta y 7,6% de los tratados con placebo. En ambos grupos de tratamiento, el porcentaje más elevado de pacientes que tuvo una neutropenia febril fue en el primer ciclo de tratamiento, y a partir de ese momento disminuyó regularmente. Se observó un aumento en la incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos en ambos grupos de tratamiento, comparados con aquéllos de otras etnias y de otras regiones geográficas. Entre los pacientes asiáticos, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en el grupo tratado con Perjeta (26%) que en el de placebo (12%).

Diarrea

En el ensayo pivotal WO20698 (CLEOPATRA), experimentaron diarrea el 66,8% de los pacientes tratados con Perjeta y el 46,3% de los tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada y ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento. La incidencia de diarrea de Grados 3 - 4 según el NCI-CTCAE fue del 7,9% en los pacientes tratados con Perjeta en comparación con el 5% en los tratados con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 17 días en los pacientes tratados con Perjeta y de 8 días en los tratados con placebo. Los acontecimientos de diarrea respondieron bien al uso proactivo de fármacos antidiarreicos.


Exantema

El exantema ocurrió en un 45,2% de los pacientes tratados con Perjeta, comparado con un 36,0% de los tratados con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grados 1 ó 2 de gravedad, se manifestaron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándares, tales como, terapia tópica u oral del acné.

Anomalías de laboratorio

En el ensayo clínico pivotal WO20698 (CLEOPATRA), la incidencia de reducciones en el recuento de neutrófilos Grados 3 - 4, NCI-CTCAE (versión 3), fue similar entre los dos grupos que recibieron tratamiento (85,9% de los pacientes tratados con Perjeta y 86,6% de los tratados con placebo, que incluyeron un 61,0% y 64,3% de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

av


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

Sobredosificación

No se ha determinado 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 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

Solución diluida

Se ha demostrado estabilidad química y física de 24 horas a una temperatura de hasta 30°C

Desde el punto de vista microbiológico, el medicamento debe administrarse de inmediato. En caso contrario, la persona que lo administre 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 asépticas controladas y validadas.

Precauciones especiales de conservación

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

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

No congelar. No agitar.

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

CV

S/S
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

7786



Naturaleza y contenido del envase

Cada 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 con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por lo tanto, debe garantizarse la esterilidad de las soluciones para infusión, las cuales deben ser preparadas por un profesional de la salud.

Perjeta es de un solo uso y se administra por vía intravenosa mediante infusión.

No se debe agitar el vial. Deben ser retirados del vial 14 ml de Perjeta concentrado líquido y diluidos en bolsas para infusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para infusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%). Después de la dilución, 1 ml de la solución contiene aproximadamente 3,36 mg de Perjeta (840 mg/250 ml) para la dosis inicial, donde se requieren 2 viales, y aproximadamente 1,68 mg de Perjeta (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento, donde se requiere 1 vial.

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

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

Presentación

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

envase con 1


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

1786



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.113.

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

Por: Roche Diagnostics GmbH
Mannheim, Alemania

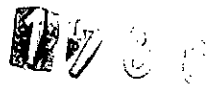
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Enero 2014.
NI + FDA + PFGE + CDS: 3.0C.

CV

Sb
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

Andreea
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APC DERADA



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Perjeta® 420 mg concentrado para solución para infusión
Pertuzumab
(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)

Lea todo el Prospecto Información para el paciente detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve este Prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Informe a su médico si experimenta algún efecto adverso mencionado o no en este Prospecto 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. QUÉ ES PERJETA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Perjeta contiene el principio activo pertuzumab y se utiliza para tratar a pacientes adultos con cáncer de mama cuando:

- Se ha identificado que el cáncer es del tipo “HER2-positivo”, su médico le realizará exámenes para verificar si este diagnóstico es correcto.
- El cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (metástasis) y no ha sido tratado previamente con un medicamento para el cáncer (quimioterapia) u otros fármacos que se unen al HER2, o bien si el cáncer ha progresado después de un tratamiento previo.

Además de Perjeta, usted recibirá Herceptin® y el quimioterápico docetaxel. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Para mayor información sobre estos otros productos consulte con su médico.

Handwritten signature or mark.

Handwritten signature of Santiago Graziانو Sola
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 25.070.815
 CO-DIRECTOR TECNICO

Handwritten signature of Andrea R. Margartide
 ANDREA R. MARGARTE
 CO-DIRECTORA TECNICA
 D.N.I.: B.139.067
 ABOGADA

7788



¿Cómo actúa Perjeta?

Perjeta es un tipo de medicamento conocido como “anticuerpo monoclonal” que se une a objetivos específicos dentro del cuerpo y a las células cancerosas.

Perjeta reconoce y se une a un objetivo en su cuerpo que se denomina “receptor del factor del crecimiento epidérmico humano 2” o HER2. HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta se une al HER2 en las células cancerosas, puede retrasar o impedir su crecimiento, e incluso puede eliminarlas.

2. QUÉ INFORMACIÓN 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 con su médico antes de iniciar el tratamiento con Perjeta.

Precauciones y advertencias

Consulte con 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 experimentado afecciones cardíacas durante el tratamiento previo con Herceptin®.
- Usted ha recibido alguna vez quimioterápicos que se conocen con el nombre de antraciclinas, como por ejemplo doxorubicina o epirubicina. 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 con su médico antes de recibir Perjeta.

Reacciones relacionadas con la infusión

Usted podría experimentar reacciones relacionadas con la infusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico lo controlará para detectar efectos adversos durante la infusión y en los próximos 30 a 60 minutos. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Para mayor información sobre las reacciones relacionadas con la infusión durante y después de la infusión, *consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.*

SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

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

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 síntomas de las afecciones cardíacas, consulte en la Sección 4. Posibles efectos adversos.

Neutropenia febril (nivel bajo de glóbulos blancos sanguíneos y fiebre)

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (Herceptin® y docetaxel), el número de glóbulos blancos en sangre puede disminuir y aparecer fiebre (aumento de la temperatura). Si tiene inflamación del tubo digestivo, por ejemplo dolor de boca o diarrea, puede tener más probabilidad de sufrir este efecto adverso.

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.

Uso de Perjeta con otros medicamentos

Informe a su médico si usted está recibiendo, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos en el futuro. Ello incluye los fármacos 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 su interrupción.

Embarazo, lactancia y métodos anticonceptivos


Antes de iniciar el tratamiento, usted deberá comunicar 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 estarlo. 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 su finalización.
- Consulte con 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 su finalización. Consulte con su médico sobre los métodos anticonceptivos adecuados para usted.



SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO



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

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Perjeta afecte su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, si tiene reacciones a la infusión, manifestaciones alérgicas o anafilácticas, espere a que estas desaparezcan para conducir o usar máquinas.

3. CÓMO 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 durante la primera dosis y las siguientes dosis.
- 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. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Se le administrará además Herceptin® y docetaxel.

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

- Usted recibirá 420 mg de Perjeta durante 30 a 60 minutos. Su médico comprobará si aparecen efectos adversos durante la infusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Usted también recibirá Herceptin® y docetaxel.

Para mayor información sobre el uso de Herceptin® y docetaxel (que también pueden causar efectos adversos), ver el prospecto de envase de estos productos para comprender el uso de los mismos. En caso de duda sobre estos medicamentos, consulte con su médico.

W

SG
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

Andrea R. Margatide
ANDREA R. MARGATIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

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 se le administrará Herceptin® y docetaxel.

Si interrumpe el tratamiento con Perjeta

Informe a su médico antes de interrumpir el tratamiento. Es importante que se le administren todas las dosis que están recomendadas.

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

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Perjeta 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 frecuentes que pueden ocurrir en 2 de cada 3 pacientes son: diarrea, pérdida de cabello y reducción en la cantidad de glóbulos blancos con o sin fiebre (detectados en un análisis de sangre).
- En aproximadamente 13 de cada 100 pacientes pueden manifestarse reacciones relacionadas con la infusión, que incluyen náuseas, fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, pérdida de apetito.

Pueden presentarse reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) en 1 de cada 10 pacientes. Entre ellas se incluyen inflamación de rostro y garganta con dificultad para respirar.

- Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) se han observado en 5 de cada 100 pacientes y pueden incluir tos, insuficiencia respiratoria al dormir en posición horizontal e hinchazón (retención de líquidos) en piernas o brazos.

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

en

Sg
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 25.070.815
 CO-DIRECTOR TECNICO

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

Otros efectos adversos:

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

- Sensación de mareo.
- Fiebre.
- Insuficiencia respiratoria.
- Aumento del lagrimeo.
- Trastornos del sueño.
- Disminución en la cantidad de glóbulos rojos – detectada en un análisis de sangre.
- Dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o mucosidad nasal, síntomas seudogripales y fiebre.
- Sensación de debilidad, entumecimiento, escozor o pinchazos, principalmente en pies y piernas.
- Problemas en las uñas.
- Pérdida o alteración del gusto.
- Náuseas o vómitos.
- Disminución del apetito.
- Erupción cutánea, resequedad, prurito o piel similar al acné.
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular.
- Dolor (dolor de huesos, cuello, pecho, abdomen).
- Inflamación del tubo digestivo, por ejemplo dolor de boca.
- Hinchazón en tobillos u otras partes del cuerpo por retención de líquidos.

Frecuentes (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.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Síntomas en el pecho, como tos seca o dificultad al respirar (signos posibles de enfermedad pulmonar intersticial, una afección de daño en los tejidos que se encuentran alrededor de los sacos de aire en los pulmones).

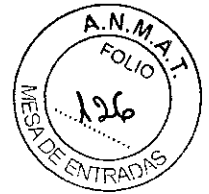
Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico, incluso si se trata de algún efecto adverso que no se hubiere incluido en este Prospecto Información para el paciente.

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

MW

SG
SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO

clay
ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 11.139.067
APODERADA



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, puede sufrir algunos efectos adversos como consecuencia de la administración de estos medicamentos.

5. CONSERVACIÓN DE PERJETA

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

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

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene Perjeta?

- El principio activo es pertuzumab. Cada vial contiene un total de 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml.
- Los otros ingredientes son: L-histidina, ácido acético glacial, sacarosa, polisorbato 20 y agua para inyectables.

Aspecto de Perjeta y contenido del envase

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

Ch


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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

7786



Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.


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: Enero 2014.
NI + FDA + PFGE + CDS: 3.0C.

CV


SANTIAGO GRAZIANO SOLA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 25.070.815
CO-DIRECTOR TECNICO


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