



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PERTUZUMAB
PERJETA 420 mg/14 mL. CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION
P.B.1.331.

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de HER2 (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

Código ATC: L01FD02.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que actúa específicamente en el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) del receptor proteínico HER2 (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) y que, por tanto, inhibe la heterodimerización de HER2 dependiente de ligandos con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la transmisión de señales intracelulares iniciada por ligandos a través de dos vías principales de transmisión de señales: la de la proteína-cinasa activada por mitógenos (MAPK) y la fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede detener el crecimiento celular y dar lugar a apoptosis, respectivamente. Además, pertuzumab interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA). Aunque pertuzumab en monoterapia inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab aumentó significativamente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos con sobre expresión de HER2.

Inmunogenicidad

En varios momentos del ensayo fundamental CLEOPATRA se llevaron a cabo determinaciones de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) contra pertuzumab. Se detectaron AcAT en el 6,7% (25/372) de los pacientes del grupo del placebo y en el 3,3% (13/389) de los pacientes del grupo tratado con Perjeta. En el ensayo BERENICE, se detectaron AcAT en el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta. Ninguno de estos pacientes presentó reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad relacionadas claramente con los AcAT. Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación

de las muestras, el calendario de recogida de estas, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo.

Por todo ello, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Perjeta con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas

3.2. Farmacocinética

En múltiples ensayos clínicos y en diversas indicaciones, no varió el aclaramiento del pertuzumab en dosis de 2 - 25 mg/kg. En un análisis de farmacocinética poblacional de 481 pacientes, la mediana del aclaramiento (CL) del pertuzumab fue de 0,235 L/día, y la mediana de la semivida fue de 18 días. El resultado del análisis de farmacocinética poblacional apuntaba a la ausencia de diferencias farmacocinéticas por razón de edad, sexo o etnia (japoneses en comparación con no japoneses). Las covariables principales que influían en el aclaramiento fueron la albúmina y el peso corporal magro al inicio del estudio. El aclaramiento disminuyó en los pacientes con concentraciones iniciales de albúmina más altas y aumentó en los pacientes con un peso corporal magro mayor. Ahora bien, los análisis de la sensibilidad, efectuados con la dosis y el esquema de pertuzumab recomendados revelaron que en los valores extremos de estas dos covariables no había ninguna repercusión importante en la capacidad de alcanzar las concentraciones en equilibrio deseadas, identificadas en modelos preclínicos de xenoinjertos tumorales. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis de pertuzumab en función de dichas covariables. Los resultados farmacocinéticos del pertuzumab en los estudios Neosphere y Aphinity concordaron con las predicciones realizadas a partir del modelo farmacocinético poblacional previo. No se observaron diferencias en la farmacocinética del pertuzumab en pacientes con cáncer de mama incipiente en comparación con los pacientes con cáncer de mama metastásico.

Distribución

En todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución en el compartimiento central (V_{dc}) y en el compartimiento periférico (V_{dp}) en un paciente típico fue de 3,11 litros y 2,46 litros, respectivamente.

Biotransformación

No se ha estudiado directamente el metabolismo del pertuzumab. Los anticuerpos se depuran principalmente por catabolismo.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de pertuzumab fue de 0,235 L/día y la mediana de la semivida fue de 18 días.

Insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio farmacocinético formal en pacientes con insuficiencia renal. De acuerdo con los resultados del análisis de farmacocinética poblacional, no es previsible que la insuficiencia renal influya en la exposición al pertuzumab, si bien los datos de pacientes con insuficiencia renal moderada y grave incluidos en dicho análisis eran limitados.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Carcinogenicidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinógeno del pertuzumab.

Genotoxicidad: No se han llevado a cabo estudios para determinar el potencial mutagénico del pertuzumab.

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

Toxicidad en la reproducción: Se han llevado a cabo estudios de toxicidad en la función reproductora en el macaco cangrejero con dosis iniciales de 30 -150 mg/kg y dosis de mantenimiento de 10 -100 mg/kg, que representan exposiciones clínicamente relevantes. Se observó que la administración IV del pertuzumab entre los días de gestación 19 y 50 (periodo de organogénesis) era embriotóxica y que aumentaban las muertes embriofetales entre los días de gestación 25 y 70 en función de la dosis. Se registró un retraso del desarrollo renal y oligohidramnios en el día de gestación 100.

Otros efectos: En el macaco cangrejero, la administración IV semanal de pertuzumab en dosis ≥ 150 mg/kg se toleró bien en general. Con dosis ≥ 15 mg/kg se observó diarrea leve intermitente asociada al tratamiento. En un subgrupo de macacos, la administración crónica (7 - 26 dosis semanales) se tradujo en episodios de deshidratación relacionada con la diarrea, la cual se controló con rehidratación mediante fluido terapia IV.

4. INDICACIONES

Tratamiento en combinación con trastuzumab y docetaxel para pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente recidivante, no resecable, que no hayan recibido previamente tratamiento o que hayan recaído tras un tratamiento adyuvante.

Pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia para el tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio o precoz (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema completo de tratamiento para el cáncer de mama precoz.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dosis inicial 840 mg en infusión intravenosa de 60 minutos, dosis de mantenimiento 420 mg en infusión endovenosa de 30 a 60 minutos cada 3 semanas.

Trastuzumab dosis recomendada: dosis inicial 8 mg/kg peso corporal, dosis de mantenimiento 6 mg/kg peso corporal cada 3 semanas en infusión intravenosa.

Docetaxel dosis recomendada: 75 mg/m² superficie corporal, puede elevarse escalonadamente hasta 100 mg/m² superficie corporal.

Dosis inicial 840 mg en infusión intravenosa de 60 minutos, dosis de mantenimiento 420 mg en infusión endovenosa de 30 a 60 minutos cada 3 semanas.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pertuzumab en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se pueden hacer recomendaciones posológicas en el caso de los pacientes con insuficiencia renal grave, dado que los datos farmacocinéticos disponibles son insuficientes.

Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de pertuzumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Pertuzumab no debe administrarse en inyección IV rápida o bolo IV

Reacciones relacionadas con la infusión

Si el paciente sufre una reacción relacionada con la infusión, se puede reducir la velocidad de la infusión o interrumpirla.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia: Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave, se suspenderá la infusión inmediatamente.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es menor de 6 semanas, la dosis de 420 mg de pertuzumab debe administrarse lo antes posible. No se debe esperar hasta la siguiente dosis programada.

Si el tiempo transcurrido entre dos infusiones consecutivas es de 6 o más semanas, se debe administrar de nuevo la dosis inicial de 840 mg de pertuzumab en infusión IV de 60 minutos y proseguir luego cada 3 semanas con una dosis de 420 mg en infusión IV de 30 - 60 minutos.

Pertuzumab debe retirarse si se suspende el tratamiento con trastuzumab (Herceptin). Si se suspende la administración de docetaxel, puede mantenerse el tratamiento con pertuzumab y trastuzumab (Herceptin) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no controlable.

No se recomienda reducir la dosis de trastuzumab (Ver ficha técnica de Herceptin). Por lo que respecta a modificaciones de la dosis de docetaxel, se debe ver la ficha técnica del docetaxel.

Disfunción ventricular izquierda

Se suspenderá la administración de pertuzumab y trastuzumab (Herceptin) durante al menos 3 semanas:

Si la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) cae hasta $< 40\%$;

En caso de una FEVI del 40 - 45% asociada a un descenso del 10% respecto al valor previo al tratamiento.

Se puede reanudar la administración de pertuzumab y trastuzumab (Herceptin) cuando la FEVI sea de nuevo $> 45\%$ o del 40 - 45% asociada con un descenso $< 10\%$ respecto al valor previo al tratamiento. Si tras repetir la evaluación, en un plazo de 3 semanas aproximadamente, la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo, se planteará decididamente la retirada de pertuzumab y trastuzumab (Herceptin), salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Reacciones adversas en pacientes tratados con pertuzumab en el marco del cáncer metastásico y del tratamiento neoadyuvante:

Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas, rinofaringitis.

Frecuentes: Paroniquia.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuentes: Neutropenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes: Hipersensibilidad/reacción anafiláctica. Reacción a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy Frecuentes: Disminución del apetito.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Disgeusia, cefalea, neuropatía periférica.

Frecuentes: Mareos, neuropatía sensitiva periférica.

Trastornos oculares

Frecuentes: Lacrimación aumentada (epifora).

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Disfunción del ventrículo izquierdo.

Poco frecuentes: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Tos

Frecuentes: Derrame pleural y disnea

Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial.

Trastornos gastrointestinales

Muy Frecuentes: Diarrea, estomatitis, náuseas, vómitos, estreñimiento, dispepsia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Alopecia, exantema, trastorno ungueal.

Frecuentes: Prurito, sequedad cutánea.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy Frecuentes: Mialgias y artralgias.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Fatiga, mucositis/inflamación de las mucosas, astenia, pirexia, edema periférico.

Frecuentes: Escalofrío.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Un sub-estudio en 37 pacientes del estudio fundamental Cleopatra no mostró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre pertuzumab y trastuzumab (Herceptin) ni entre pertuzumab y el docetaxel. Según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacológicas clínicamente importantes del docetaxel o trastuzumab (Herceptin) coadministrados y pertuzumab. La ausencia de interacciones entre los productos fue confirmada por la data farmacocinética del estudio Neosphere.

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

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Pertuzumab no debe ser administrado de forma concurrente con un tratamiento a base de antraciclinas, sino secuencialmente, luego de completar las antraciclinas.

Disfunción ventricular izquierda

Se han notificado casos de reducción de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluido pertuzumab. En el ensayo clínico fundamental de fase III Cleopatra, que se llevó a cabo con pacientes con cáncer de mama metastásico, el uso de pertuzumab junto a trastuzumab (Herceptin) y docetaxel no se asoció a un aumento de la incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DVI [insuficiencia cardiaca congestiva]) sintomática ni a una disminución de la FEVI en comparación con el placebo en combinación con trastuzumab (Herceptin) y docetaxel. No obstante, los pacientes que han recibido anteriormente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI. En pacientes bajo tratamiento neoadyuvante (estudio Neosphere), la incidencia de DVI fue mayor en los grupos tratados con pertuzumab que en el grupo tratado con trastuzumab (Herceptin)



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

y docetaxel. Se observó un aumento de la incidencia de reducción de la FEVI en pacientes tratadas con pertuzumab en combinación con trastuzumab (Herceptin) y docetaxel; la FEVI se recuperó hasta alcanzar valores $< 50\%$ en todas las pacientes. No se ha estudiado el uso de pertuzumab en pacientes con: FEVI anterior al tratamiento $< 50\%$; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); disminución de la FEVI a $< 50\%$ durante el tratamiento adyuvante anterior con trastuzumab (Herceptin); enfermedades que puedan afectar a la función del ventrículo izquierdo, como la hipertensión arterial no controlada, el infarto de miocardio reciente, arritmias cardíacas graves que requieran tratamiento o exposición acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente. Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con pertuzumab y a intervalos regulares durante el mismo (por ejemplo: cada 3 meses en el tratamiento del cáncer metastásico y cada 6 semanas en el marco del tratamiento neoadyuvante) para comprobar si la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. Si la FEVI es $< 40\%$ o del 40 - 45% y se asocia a una disminución del 10% respecto al valor anterior al tratamiento, se interrumpirá la administración de pertuzumab y trastuzumab (Herceptin) y se volverá a evaluar la FEVI en un plazo de 3 semanas aproximadamente. Si la FEVI no ha mejorado o incluso ha seguido disminuyendo, se planteará decididamente la retirada de pertuzumab y trastuzumab (Herceptin), salvo que se considere que los beneficios para el paciente son superiores a los riesgos.

Precaución en pacientes con Infarto miocárdico reciente y arritmias cardíacas severas

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

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Se han registrado casos de hipersensibilidad grave, incluida la anafilaxia, en ensayos clínicos con el tratamiento con pertuzumab. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso.

Podría ocurrir síndrome de lisis tumoral (TLS) en pacientes susceptibles cuando son tratados con pertuzumab. TLS es una seria complicación potencial del tratamiento anticanceroso que es muy rara en pacientes con cáncer de mama. Las pacientes pueden estar en un mayor riesgo de TLS cuando son tratadas con pertuzumab, en particular cuando existen factores adicionales de riesgo tales como disfunción renal, deshidratación, pobre ingesta oral o edad avanzada. Además, los profesionales de



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

atención en salud pueden asociar TLS fundamentalmente con malignidades hematológicas.

Las pacientes tratadas con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento.

En el ensayo Cleopatra en cáncer de mama metastásico, el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con pertuzumab y las pacientes tratadas con placebo. La incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con pertuzumab se asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

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

8.2. Embarazo

Hay datos limitados sobre el uso de pertuzumab en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad pertuzumab no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

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

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2020