

PHESGO: una combinación de PERJETA[®] (pertuzumab) y Herceptin[®] (trastuzumab) en una inyección única de *~5 minutos* debajo de la piel.*

PORQUE SU TIEMPO IMPORTA.

*Su primera dosis se administra en ~8 minutos. Esto no tiene en cuenta todos los aspectos del tratamiento. El tiempo real en la clínica puede variar.

¿Qué enfermedades pueden tratarse con PHESGO?

PHESGO[™] (pertuzumab, trastuzumab y hialuronidasa-zzxf) es un medicamento recetado aprobado para usarse en combinación con quimioterapia para:

- usar antes de la cirugía (tratamiento neoadyuvante) en adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa temprana (el tumor mide más de 2 cm de diámetro o tiene ganglios positivos). PHESGO se debe usar como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama en etapa temprana.
- usar después de la cirugía (tratamiento adyuvante) en adultos con cáncer de mama HER2 positivo en etapa temprana que tiene altas probabilidades de recurrencia.

PHESGO es un medicamento recetado aprobado para usarse en combinación con docetaxel en adultos que tienen cáncer de mama HER2 positivo que se ha diseminado a diferentes partes del cuerpo (metastásico) y que no han recibido terapia anti-HER2 o quimioterapia para el cáncer de mama metastásico.

Información importante de seguridad

¿Cuáles son los efectos secundarios más graves de PHESGO?

- PHESGO puede causar problemas cardíacos, incluidos los que no presentan síntomas (como disminución de la función cardíaca) y los que presentan síntomas (como insuficiencia cardíaca congestiva).
- Recibir PHESGO durante el embarazo puede provocar la muerte de un bebé en gestación y defectos de nacimiento.
- PHESGO puede causar problemas graves en los pulmones.

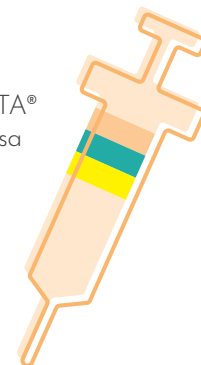
Consulte la Información importante de seguridad en las páginas 5-6 y la Información de prescripción completa, incluidos los efectos secundarios más graves.

¿Qué es PHESGO?

PHESGO es una inyección que se administra justo debajo de la piel. PHESGO contiene 2 medicamentos: PERJETA® (pertuzumab) y Herceptin® (trastuzumab). PHESGO también contiene una proteína denominada hialuronidasa que ayuda al cuerpo a absorber los 2 medicamentos y permite administrarlos en **una inyección única en alrededor de 5 minutos**.*

PHESGO se administra como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama HER2+ que incluye quimioterapia.

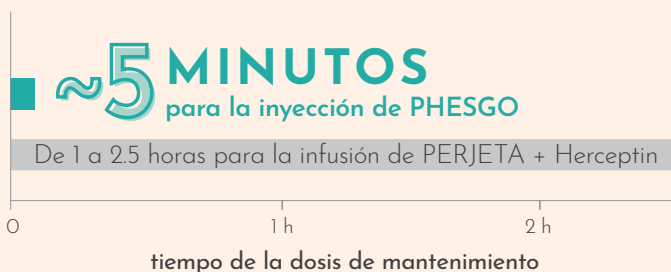
*Su primera dosis se administra en ~8 minutos. Esto no tiene en cuenta todos los aspectos del tratamiento. El tiempo real en la clínica puede variar.



Entonces, ¿la principal diferencia entre PHESGO y PERJETA + Herceptin es cómo se administra?

Sí. PERJETA y Herceptin se administran como 2 **infusiones** separadas, ya sea a través de una vía intravenosa (un método para administrar un fármaco mediante la inserción de una aguja en una vena) o a través de un puerto. PHESGO se administra como una **inyección** justo debajo de la piel.

Al administrársele PHESGO, usted está recibiendo los mismos medicamentos que en PERJETA y Herceptin; **simplemente se administran en menos tiempo**.



Esto no tiene en cuenta todos los aspectos del tratamiento. El tiempo real en la clínica puede variar.

¿Cómo funciona PHESGO?



Posiblemente usted se pregunte cómo es posible que lo que requiere horas de infusión se pueda administrar en tan solo minutos. Bien, PHESGO está diseñado especialmente con **hialuronidasa**, una proteína natural que se encuentra en la mayoría de los tejidos del cuerpo.

La hialuronidasa ayuda a mejorar la forma en que el cuerpo absorbe los medicamentos inyectados debajo de la piel. Una vez que PHESGO es absorbido por el cuerpo, se cree que funciona de la misma manera que PERJETA + Herceptin para tratar el cáncer de mama HER2+.

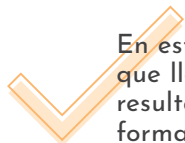
Pregúntele a su médico si comenzar tratamiento con PHESGO es adecuado para usted.

Consulte la Información importante de seguridad en las páginas 5-6 y la Información de prescripción completa, incluidos los efectos secundarios más graves.

¿PHESGO funciona tan bien como PERJETA + Herceptin?

PHESGO se estudió en comparación con PERJETA® (pertuzumab) + Herceptin® (trastuzumab) por vía intravenosa. Este estudio clínico incluyó 500 personas con determinados tipos de cáncer de mama HER2+ en etapa temprana. Todas las personas del estudio también recibieron quimioterapia como parte de un régimen de tratamiento completo.

El objetivo del estudio fue averiguar si había alguna diferencia entre PHESGO y PERJETA + Herceptin. Este estudio midió la cantidad de medicamento en el torrente sanguíneo, lo que generalmente se hace para verificar que la inyección funciona como la infusión. El estudio también analizó cuán seguro era el fármaco y si funcionaba bien en el cáncer.

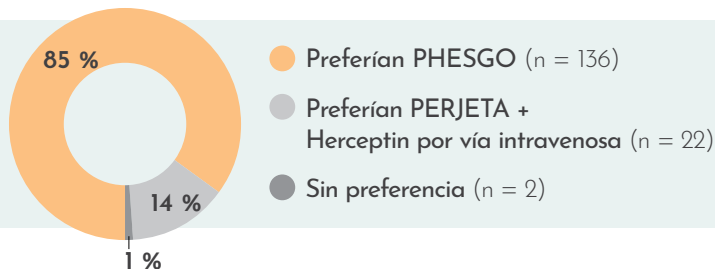


En este estudio, no se observó ninguna diferencia importante en la cantidad de medicamento que llegó al torrente sanguíneo con PHESGO en comparación con PERJETA + Herceptin. Los resultados combinados del estudio mostraron que no se espera ninguna diferencia importante en la forma en que funciona.

*Algunos pacientes del ensayo recibieron inyecciones de Herceptin HYLECTA™ (trastuzumab y hialuronidasa-oysk) en lugar de infusiones de Herceptin durante el tratamiento después de la cirugía.

Más personas prefirieron PHESGO que PERJETA + Herceptin

En otro estudio clínico, se interrogó a 160 personas con cáncer de mama HER2+ en etapa temprana para averiguar qué tratamiento preferían. Se les administró PERJETA + Herceptin + quimioterapia por vía intravenosa antes de la cirugía. Después de la cirugía, algunos recibieron 3 ciclos de PERJETA + Herceptin por vía intravenosa y luego 3 ciclos de PHESGO. Otros recibieron PHESGO primero y luego PERJETA + Herceptin por vía intravenosa. Todos completaron un total de 18 ciclos de tratamiento. Se les preguntó a los pacientes qué tratamiento preferían después de que completaron 6 ciclos.



El motivo más frecuente por el que las personas preferían PHESGO fue porque requería **menos tiempo de permanencia en la clínica.**

- El motivo más frecuente por el que las personas preferían PERJETA + Herceptin por vía intravenosa fue porque se sentían más cómodas durante la administración.

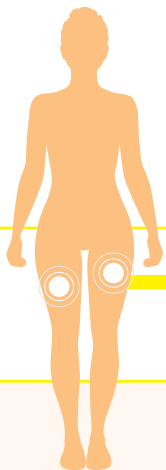
Información importante de seguridad (continuación)

¿Cuáles son otros posibles efectos secundarios graves?

- PHESGO no se debe utilizar en pacientes que son alérgicos al pertuzumab, al trastuzumab, a la hialuronidasa o a cualquiera de los ingredientes de PHESGO.
- Otros posibles efectos secundarios graves y, en ocasiones, mortales de la terapia con PHESGO incluyen:
 - Empeoramiento de los recuentos bajos de glóbulos blancos causados por la quimioterapia
 - Reacciones alérgicas graves (reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia) y reacciones relacionadas con la administración

Consulte la Información importante de seguridad en las páginas 5-6 y la Información de prescripción completa, incluidos los efectos secundarios más graves.

PHESGO™
pertuzumab/trastuzumab/hyaluronidase-zzxf
INYECCIÓN SUBCUTÁNEA / 1,200 mg/600 mg/30,000 unidades
600 mg/600 mg/20,000 unidades



¿Cómo se administra PHESGO?

PHESGO siempre es administrado por un profesional de la salud. PHESGO se administra mediante inyección lenta debajo de la piel del muslo. En cada visita, se debe alternar entre el muslo izquierdo y el derecho.

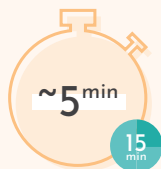
Sugerencia: Use pantalones cortos flojos o una falda para su cita, de manera que el proveedor de atención médica pueda acceder fácilmente a su muslo para la inyección. También es buena idea traer una manta para mantenerse abrigado.

Tiempo de inyección



1.ª inyección

Su equipo de atención médica esperará al menos 30 minutos después de la primera dosis, y al menos 15 minutos después de cada dosis siguiente, para verificar si presenta alguna reacción. Si se producen efectos secundarios, su proveedor de atención médica podrá ralentizar, retrasar o interrumpir su tratamiento.



Todas las otras inyecciones

Plan de tratamiento

Si está usando PHESGO para el **cáncer de mama en etapa temprana**, deberá recibirlo **cada 3 semanas** durante un total de 1 año (hasta 18 ciclos), a menos que los efectos secundarios se tornen demasiado difíciles de manejar o que el cáncer reaparezca más rápido. Según el plan de tratamiento que su médico cree para usted, podrá comenzar con PHESGO antes de la cirugía o después de la cirugía.

Si está usando PHESGO para el **cáncer de mama metastásico**, deberá recibirlo **cada 3 semanas** hasta que el cáncer progrese o los efectos secundarios se tornen demasiado difíciles de manejar.

También debe recibir quimioterapia como parte de un régimen de tratamiento completo con PHESGO. Hable con su médico para obtener más información sobre su plan de quimioterapia.

Consulte la Información importante de seguridad en las páginas 5-6 y la Información de prescripción completa, incluidos los efectos secundarios más graves.

Dado que es una inyección debajo de la piel, PHESGO

no requiere un puerto de acceso.

¿Qué ocurre si omito una inyección?

Si omite una dosis de PHESGO, **NO ESPERE** hasta su próximo tratamiento. Comuníquese con su médico o personal de enfermería de inmediato y coordine con ellos para reprogramar el tratamiento que omitió.

¿Puedo cambiar de PERJETA + Herceptin a PHESGO?



Sí, es posible que su médico pueda cambiar su tratamiento de PERJETA® (pertuzumab) + Herceptin® (trastuzumab) a PHESGO. Hable con su médico acerca de sus opciones.

PHESGOTM
pertuzumab/trastuzumab/hyaluronidase-zzxf
INYECCIÓN SUBCUTÁNEA / 1,200 mg/600 mg/30,000 unidades
600 mg/600 mg/20,000 unidades

Información importante de seguridad

¿Qué debo saber sobre los efectos secundarios de PHESGO?

- No todas las personas tienen efectos secundarios graves; sin embargo, es frecuente tener efectos secundarios con la terapia con PHESGO. Es importante saber qué efectos secundarios pueden ocurrir y a la aparición de qué síntomas debe estar atento.
- Su médico podrá interrumpir el tratamiento si ocurren efectos secundarios graves. Asegúrese de comunicarse con su equipo de atención médica de inmediato si tiene preguntas o si está preocupado acerca de cualquier efecto secundario.

¿Cuáles son los efectos secundarios más graves de PHESGO?

PHESGO puede causar problemas cardíacos, incluidos los que no presentan síntomas (como disminución de la función cardíaca) y los que presentan síntomas (como insuficiencia cardíaca congestiva).

- El riesgo de sufrir estos problemas cardíacos y su gravedad son más altos en las personas que recibieron PHESGO y un determinado tipo de quimioterapia (antraciclina).
- Su médico estará atento a la aparición de signos de problemas cardíacos antes, durante y después del tratamiento con PHESGO. De acuerdo con los resultados de las pruebas, su médico puede suspender o interrumpir el tratamiento con PHESGO.
- Comuníquese inmediatamente con un profesional de la salud si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas: nueva aparición o empeoramiento de la falta de aire, tos, hinchazón de los tobillos/las piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más de 5 libras (2.5 kg) en 24 horas, mareos o pérdida del conocimiento.

Recibir PHESGO durante el embarazo puede provocar la muerte de un bebé en gestación y defectos de nacimiento.

- Se deben utilizar anticonceptivos mientras se recibe PHESGO y durante 7 meses después de la última dosis de PHESGO. Si usted es una madre en período de lactancia, debe hablar con su médico sobre si debe dejar de amamantar o si debe interrumpir el uso de PHESGO.
- Si piensa que puede estar embarazada, debe comunicarse con su proveedor de atención médica de inmediato.
- Si se expone a PHESGO durante el embarazo o si queda embarazada mientras recibe PHESGO o en el plazo de 7 meses después de la última dosis de PHESGO, se le sugiere que reporte a Genentech sobre la exposición a PHESGO, llamando al 1-888-835-2555.

PHESGO puede causar problemas pulmonares graves.

- Su médico podrá verificar la presencia de signos de problemas pulmonares, que incluyen los siguientes:
 - Falta de aire grave
 - Líquido en los pulmones o alrededor de estos
 - Debilitamiento de la válvula entre el corazón y los pulmones
 - Escasa cantidad de oxígeno en el cuerpo
 - Hinchazón de los pulmones
 - Tejido cicatricial en los pulmones

¿Quiénes no deben recibir PHESGO?

- PHESGO no se debe utilizar en pacientes que son alérgicos al pertuzumab, al trastuzumab, a la hialuronidasa o a cualquiera de los ingredientes de PHESGO.

Continúa en la página siguiente.

PHESGO[™] 
pertuzumab/trastuzumab/hyaluronidase-zzxf
INYECCIÓN SUBCUTÁNEA / 1,200 mg/600 mg/30,000 unidades
600 mg/600 mg/20,000 unidades

Información importante de seguridad (continuación)

¿Cuáles son otros posibles efectos secundarios graves?

- **PHESGO puede empeorar los recuentos bajos de glóbulos blancos causados por la quimioterapia:** los recuentos bajos de glóbulos blancos pueden poner en riesgo la vida y se observaron más frecuentemente en los pacientes que recibían Herceptin® (trastuzumab) más quimioterapia que en los pacientes que recibían quimioterapia sola. Su médico podrá verificar la presencia de signos de recuentos bajos de glóbulos blancos cuando lo examine.
- **PHESGO puede causar reacciones relacionadas con la administración:** PHESGO se administra en forma de inyección. Los ingredientes activos de PHESGO se han asociado con reacciones graves de la administración, que incluyen hipersensibilidad o anafilaxia, las cuales pueden ser mortales. Hable con su médico si siente algún síntoma. Los síntomas más frecuentes incluyen mareos, náuseas, escalofríos, fiebre, vómitos, diarrea, urticaria, angioedema, problemas para respirar o dolor en el pecho.

¿Cuáles son los efectos secundarios más frecuentes?

Los efectos secundarios más frecuentes de PHESGO cuando se administra con quimioterapia como parte de un régimen para el cáncer de mama en etapa temprana son los siguientes:

- Pérdida del cabello
- Náuseas
- Diarrea
- Niveles bajos de glóbulos rojos
- Debilidad

Los efectos secundarios más frecuentes de PHESGO cuando se administra con docetaxel para el tratamiento del cáncer de mama que se ha diseminado a otras partes del cuerpo (metastásico) son los siguientes:

- Diarrea
- Pérdida del cabello
- Niveles bajos de glóbulos blancos con o sin fiebre
- Náuseas
- Sensación de cansancio
- Erupción
- Daño en los nervios (entumecimiento, hormigueo, dolor en las manos/los pies)

Se recomienda que reporte los efectos secundarios a Genentech y a la FDA. Puede reportar efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch. También puede reportar efectos secundarios a Genentech llamando al 1-888-835-2555.

Hable con un profesional de la salud para recibir más información sobre los beneficios y riesgos de PHESGO.

Consulte la Información de prescripción completa adjunta para conocer información adicional importante sobre seguridad, incluidos los efectos secundarios más graves.

Si no puede pagar su medicamento, visite genentech-access.com/patient para obtener información sobre asistencia financiera.

PHESGO™ 
pertuzumab/trastuzumab/hyaluronidase-zzxf
INYECCIÓN SUBCUTÁNEA / 1,200 mg/600 mg/30,000 unidades
600 mg/600 mg/20,000 unidades

Inicie la conversación con su equipo de atención médica sobre PHESGO

Para comprender mejor PHESGO, y un posible plan de tratamiento con PHESGO, es de ayuda tener una conversación detallada con su equipo de atención médica.

Estas son algunas preguntas para ayudarle a comenzar.

1. ¿El tratamiento con PHESGO es adecuado para mí?
2. ¿Qué puedo esperar durante el tratamiento con PHESGO?
3. ¿En qué se diferencia PHESGO de PERJETA® (pertuzumab) + Herceptin® (trastuzumab)?
4. ¿Puedo cambiar de PERJETA + Herceptin a PHESGO?
5. ¿Debo recibir PHESGO con quimioterapia?
6. ¿Dónde recibiré mi tratamiento?
7. ¿Cómo me preparo para mi tratamiento?
8. ¿Qué ropa debo usar los días de tratamiento?
9. ¿Cuánto tiempo recibiré PHESGO?
10. ¿Cuánto tiempo recibiré quimioterapia?
11. ¿Qué efectos secundarios posibles debería esperar o conocer?
12. ¿En qué podrían variar mis efectos secundarios una vez que finalice la quimioterapia, cuando solo esté recibiendo PHESGO?
13. ¿Cómo sabrá mi médico si mi tratamiento está funcionando bien?

Notas

A quién llamar: _____

Cómo comunicarse: _____

Cuándo llamar: _____

Consulte la Información importante de seguridad en las páginas 5-6 y la Información de prescripción completa, incluidos los efectos secundarios más graves.

EL MOMENTO ES AHORA.

**Hable con su médico
acerca de sus opciones**

hoy.

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar PHESGO de manera segura y eficaz. Consulte la Información completa de prescripción de PHESGO.

Inyección de PHESGO (pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa-zxxf) para uso subcutáneo
Aprobación inicial de los EE. UU.: 2020

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR Consulte la Información completa de prescripción de las advertencias completas.

Miocardopatía: La administración de PHESGO puede provocar insuficiencia cardíaca subclínica y clínica que se manifiesta como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y una disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), con mayor riesgo cuando se administra de forma concomitante con antraciclinas. Evaluar la función cardíaca antes y durante el tratamiento. Descontinuar la administración de PHESGO por miocardopatía. (2.3, 5.1)

Toxicidad embriofetal: La exposición a PHESGO puede provocar la muerte embriofetal y defectos congénitos. Aconseje a los pacientes acerca de estos riesgos y la necesidad de un método anticonceptivo eficaz. (5.2, 8.1, 8.3)

Toxicidad pulmonar: Descontinuar la administración de PHESGO por anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda. (5.3)

INDICACIONES Y USO

PHESGO es una combinación de pertuzumab y trastuzumab, antagonistas del receptor HER2/neu e hialuronidasa, una endoglicosidasa, indicada para:

- Utilizar en combinación con quimioterapia como:
 - Tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa inicial (de diámetro superior a 2 cm o con ganglio linfático positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano. (1.1)
 - Tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia (1.1).
- Uso en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) HER2 positivo que no han recibido tratamiento previo contra HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. (1.2)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Para uso subcutáneo solo en el muslo.
- PHESGO tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración que el pertuzumab intravenoso y los productos de trastuzumab.
- No lo administre por vía intravenosa. (2.2)
- Realizar análisis de HER2 utilizando pruebas aprobadas por la FDA por parte de laboratorios con destreza demostrada. (1, 2.1)
- La dosis inicial de PHESGO es de 1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 30,000 unidades de hialuronidasa administradas por vía subcutánea durante aproximadamente 8 minutos, seguidas cada 3 semanas por una dosis de 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa administradas por vía subcutánea durante aproximadamente 5 minutos. (2.2)
- Neoadyuvante: administrar PHESGO mediante inyección subcutánea cada 3 semanas y quimioterapia mediante infusión intravenosa preoperatoria durante 3 a 6 ciclos. (2.2)
- Adyuvante: administrar PHESGO mediante inyección subcutánea cada 3 semanas y quimioterapia mediante infusión intravenosa durante un total de 1 año (hasta 18 ciclos). (2.2)
- Cáncer de mama metastásico (CMm): administrar PHESGO mediante inyección subcutánea y docetaxel mediante infusión intravenosa cada 3 semanas. (2.2)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Inyección:
- 1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 30,000 unidades de hialuronidasa/15 ml (80 mg, 40 mg y 2,000 unidades/ml) de solución en un vial de dosis única. (3)
 - 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa/10 ml (60 mg, 60 mg y 2,000 unidades/ml) de solución en un vial de dosis única. (3)

CONTRAINDICACIONES

- PHESGO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, o trastuzumab o hialuronidasa, o a alguno de sus excipientes. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia. (5.4)
- Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (RRA): Monitorear a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad sistémicas. Descontinuar permanentemente el tratamiento con PHESGO en pacientes que experimenten anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama

- Las reacciones adversas más frecuentes (>30 %) con PHESGO fueron alopecia, náuseas, diarrea, anemia y astenia. (6.1)

Cáncer de mama metastásico (basado en pertuzumab intravenoso)

- Las reacciones adversas más frecuentes (>30 %) con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel fueron diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, erupción cutánea y neuropatía periférica. (6.1)

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Genentech llamando al 1-888-835-2555 o a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visitando www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres y hombres con capacidad de reproducción: Verificar el estado del embarazo de las mujeres antes del inicio de PHESGO. (8.3)

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN SOBRE EL ASESORAMIENTO DEL PACIENTE.

Revisado: 06/2020

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR

1 INDICACIONES Y USO

- Cáncer de mama temprano (CMT)
- Cáncer de mama metastásico (CMM)

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Selección de pacientes
- Información importante sobre dosificación y administración
- Dosis y programas recomendados
- Modificación de la dosis
- Preparación para la administración

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Miocardopatía
- Toxicidad embriofetal
- Toxicidad pulmonar
- Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia
- Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (RRA):

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Inmunogenicidad
- Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y hombres con capacidad de reproducción
- Uso pediátrico
- Uso geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- Cáncer de mama neoadyuvante y adyuvante
- Cáncer de mama metastásico
- Experiencia del paciente

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- Presentación
- Almacenamiento

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

*No se incluyen las secciones o subsecciones omitidas de la Información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: MIOCARDIOPATÍA, TOXICIDAD EMBRIOFETAL Y TOXICIDAD PULMONAR

Miocardopatía

La administración de PHESGO puede provocar insuficiencia cardíaca subclínica y clínica. La incidencia y la gravedad fueron mayores en los pacientes que recibieron PHESGO con regímenes de quimioterapia con antraciclinas.

Evaluar la función cardíaca antes y durante el tratamiento con PHESGO. Descontinuar el tratamiento con PHESGO en pacientes que reciben tratamiento adyuvante y suspender el tratamiento con PHESGO en pacientes con enfermedad metastásica por disminución clínicamente significativa de la función ventricular izquierda [ver Posología y administración (2.3) y Advertencias y precauciones (5.1)].

Toxicidad embriofetal

La exposición a PHESGO puede provocar la muerte embriofetal y defectos congénitos, incluidos oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Aconsejar a los pacientes acerca de estos riesgos y la necesidad de un método anticonceptivo eficaz [ver Advertencias y precauciones (5.2) y Uso en poblaciones específicas (8.1), (8.3)].

Toxicidad pulmonar

La administración de PHESGO puede provocar toxicidad pulmonar grave y mortal. Descontinuar la administración de PHESGO por anafilaxia, angioedema, neumonitis intersticial o síndrome de dificultad respiratoria aguda. Monitorear a los pacientes hasta que los síntomas desaparezcan por completo [ver Advertencias y precauciones (5.3)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Cáncer de mama temprano (CMT)

PHESGO está indicado para su uso en combinación con quimioterapia para

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa inicial (de diámetro superior a 2 cm o con ganglio linfático positivo) como parte de un régimen de tratamiento completo para el cáncer de mama temprano [ver Dosificación y Administración (2.2) y Estudios Clínicos (14.2)].
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama temprano HER2 positivo con alto riesgo de recurrencia [ver Dosificación y administración (2.2) y Estudios clínicos (14.2)].

Seleccione a los pacientes para el tratamiento en función de una prueba diagnóstica complementaria aprobada por la FDA [ver Dosificación y administración (2.1)].

1.2 Cáncer de mama metastásico (CMM)

PHESGO está indicado para su uso en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido tratamiento previo contra HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica [ver Dosificación y administración (2.2) y Estudios clínicos (14.1)].

Seleccione a los pacientes para el tratamiento en función de una prueba diagnóstica complementaria aprobada por la FDA [ver Dosificación y administración (2.1)].

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Selección de pacientes

Seleccione a los pacientes basándose en la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras tumorales [ver Indicaciones y uso (1) y Estudios clínicos (14)]. La evaluación de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 se debe realizar utilizando pruebas aprobadas por la FDA específicas para el cáncer de mama por laboratorios con destreza demostrada. La información sobre las pruebas aprobadas por la FDA para la detección de la sobreexpresión de la proteína HER2 y la amplificación del gen HER2 está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

El rendimiento inadecuado del análisis, incluido el uso de tejido fijo subóptimo, el fallo en el uso de reactivos especificados, la desviación con respecto a las instrucciones específicas del análisis y el fracaso de la inclusión de controles adecuados para la validación del análisis, pueden dar lugar a resultados poco fiables.

2.2 Información importante sobre dosificación y administración

PHESGO es para uso subcutáneo solo en el muslo. **No lo administre por vía intravenosa.**

PHESGO tiene diferentes instrucciones de dosificación y administración que pertuzumab, trastuzumab intravenoso y trastuzumab subcutáneo cuando se administran en monoterapia.

No sustituya a PHESGO por pertuzumab, trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina o famtrastuzumab deruxtecán.

PHESGO debe administrarlo siempre un proveedor de atención médica.

En pacientes que reciben un régimen basado en antraciclina para el cáncer de mama temprano, administre PHESGO tras la finalización de la antraciclina.

En pacientes que reciben PHESGO para el cáncer de mama temprano con docetaxel o paclitaxel, administre docetaxel o paclitaxel después de PHESGO.

En pacientes que reciben PHESGO para el cáncer de mama metastásico con docetaxel o paclitaxel, administre docetaxel después de PHESGO.

Observe a los pacientes durante un mínimo de 30 minutos después de la dosis inicial de PHESGO y 15 minutos después de cada dosis de mantenimiento de PHESGO para detectar signos o síntomas de hipersensibilidad o reacciones relacionadas con la administración. Los medicamentos para tratar dichas reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

2.3 Dosis y programas recomendados

La dosificación y el calendario de administración recomendados para PHESGO se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Dosificación recomendada y calendario de administración

Dosis	Concentración	Instrucciones de administración
Dosis inicial	1,200 mg de pertuzumab, 600 mg trastuzumab y 30,000 unidades durante de hialuronidasa en 15 ml (1,200 mg, 600 mg y 30,000 unidades/15 ml)	Administrar por vía subcutánea aproximadamente 8 minutos
Dosis de mantenimiento (administrar cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab, (administrar 20,000 unidades hialuronidasa en 10 ml (600 mg, 600 mg y 20,000 unidades/10 ml)	Administrar por vía subcutánea durante de aproximadamente 5 minutos cada 3 semanas

No se requieren ajustes de la dosis de PHESGO para el peso corporal del paciente ni para el régimen de quimioterapia concomitante.

Los pacientes que reciben actualmente pertuzumab intravenoso y trastuzumab pueden pasar a PHESGO. En los pacientes que reciban pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante <6 semanas desde su última dosis, administre PHESGO como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas para administraciones posteriores. En los pacientes que reciban pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante ≥ 6 semanas desde su última dosis, administre PHESGO como dosis inicial de 1,200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida de una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas para administraciones posteriores.

Tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

Administre PHESGO cada 3 semanas durante 3 a 6 ciclos como parte de un régimen de tratamiento para el cáncer de mama temprano [ver Estudios clínicos (14.2)].

Consulte la información de prescripción de pertuzumab, administrada en combinación con trastuzumab y quimioterapia, para conocer las modificaciones recomendadas de la dosis y la posología.

Después de la cirugía, los pacientes deben continuar recibiendo PHESGO para completar 1 año de tratamiento (hasta 18 ciclos) o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad incontrolable, lo que ocurra primero, como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano.

Tratamiento adyuvante del cáncer de mama

Administrar PHESGO cada 3 semanas durante un total de 1 año (hasta 18 ciclos) o hasta la recurrencia de la enfermedad o toxicidad incontrolable, lo que ocurra primero, como parte de un régimen completo para el cáncer de mama temprano, incluida la quimioterapia estándar con antraciclina y/o taxanos. Inicie PHESGO el día 1 del primer ciclo que contiene taxano [ver Estudios clínicos (14.2)].

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Quando se administra con PHESGO, la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m² administrados en forma de infusión intravenosa. La dosis puede incrementarse a 100 mg/m², administrada cada 3 semanas si la dosis inicial es bien tolerada. Administre PHESGO hasta la evolución de la enfermedad o toxicidad incontrolable, lo que ocurra primero.

2.4 Modificación de la dosis

Modificación de la dosis para dosis retrasadas u omitidas

En el caso de dosis retrasadas u omitidas de PHESGO, si el tiempo entre dos inyecciones secuenciales es inferior a 6 semanas, administre la dosis de mantenimiento de 600 mg, 600 mg y 20,000 unidades/10 ml. No espere hasta la siguiente dosis planificada.

Si el tiempo entre dos inyecciones secuenciales es de 6 semanas o más, vuelva a administrar la dosis inicial de 1,200 mg, 600 mg y 30,000 unidades/15 ml, seguida de una dosis de mantenimiento de 3 semanas de 600 mg, 600 mg y 20,000 unidades/10 ml.

Para las modificaciones de la dosis de quimioterapia, consulte la información de prescripción pertinente.

Miocardopatía [Ver Advertencia, Advertencias y precauciones (5.1)]

Evalúe la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar PHESGO y a intervalos regulares durante el tratamiento, tal como se indica en la Tabla 2.

Las recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis en caso de disfunción de FEVI se indican en la Tabla 2 [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Tabla 2: Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

	FEVI antes del tratamiento:	Monitorear FEVI cada:	Suspender PHESGO durante al menos 3 semanas para una disminución de la FEVI a:	Reanudar PHESGO luego de 3 semanas si la FEVI se ha recuperado a:
Cáncer de mama temprano	≥ 55 %*	~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)	<50 % con una caída del ≥10 % puntos por debajo del valor antes del tratamiento	O bien ≥50 % <10 % puntos por debajo del valor antes del tratamiento
Cáncer de mama metastásico	≥ 50 %	~12 semanas	<40 % 40 %-45 % Con una caída del ≥10 % puntos por debajo del valor antes del tratamiento	O bien >45 % 40 %-45 % con una caída del <10 % puntos por debajo del valor antes del tratamiento

*En el caso de los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclina, se requiere una FEVI de ≥50 % tras la finalización de antraciclina antes de iniciar el tratamiento con PHESGO.

Si después de repetir la evaluación, la FEVI no ha mejorado en aproximadamente 3 semanas, se ha disminuido aún más y/o el paciente es sintomático, discontinúe PHESGO de forma permanente [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (RRA):

Interrumpa la inyección inmediatamente si el paciente experimenta una reacción de hipersensibilidad grave (p. ej., anafilaxia) [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

2.5 Preparación para la administración

Para evitar errores en los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para garantizar que el fármaco que se prepare y administre sea PHESGO y no pertuzumab intravenoso, o trastuzumab intravenoso o trastuzumab subcutáneo.

Los productos farmacológicos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar material particulado y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilice el vial si hay partículas o decoloración. No los agite. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Tanto para la dosis inicial como para la de mantenimiento, cada vial de PHESGO correspondiente está listo para su uso en una inyección subcutánea y no debe diluirse.

Se necesita una jeringa, una aguja de transferencia y una aguja de inyección para retirar la solución de PHESGO del vial e inyectarla por vía subcutánea. PHESGO se puede inyectar mediante agujas de inyección hipodérmica de calibre 25 G - 27 G (3/8" - 5/8").

Para evitar la obstrucción de la aguja, acople la aguja de inyección hipodérmica a la jeringa inmediatamente antes de la administración, seguido de un ajuste del volumen a 15 ml (dosis inicial) y 10 ml (dosis de mantenimiento). Si la dosis no se va a administrar inmediatamente y la solución de PHESGO se ha extraído del vial a la jeringa, reemplace la aguja de transferencia con un tapón de cierre de la jeringa. Etiquete la jeringa con la etiqueta removible y guarde la jeringa en la nevera (de 2 °C a 8 °C [de 36 °F a 46 °F]) durante un máximo de 24 horas y a temperatura ambiente (de 20 °C a 25 °C [68 °F to 77 °F]) durante un máximo de 4 horas y evite el almacenamiento innecesario.

PHESGO es compatible con acero inoxidable, polipropileno, policarbonato, polietileno, poliuretano, cloruro de polivinilo y polipropileno etileno fluorado.

Administración

- Administre 30,000 unidades/15 ml de PHESGO de 1,200 mg, 600 mg por vía subcutánea durante aproximadamente 8 minutos
- Administre 20,000 unidades/10 ml de PHESGO de 600 mg, 600 mg por vía subcutánea durante aproximadamente 5 minutos

El lugar de la inyección subcutánea debe alternarse solamente entre el muslo izquierdo y derecho. Las nuevas inyecciones se deben administrar al menos a 1 pulgada (2.5 cm) de la zona anterior sobre piel sana y nunca en zonas en las que la piel esté roja, amoratada, sensible o endurecida. No divida la dosis entre dos jeringas o entre dos lugares de administración. Durante el curso del tratamiento con PHESGO, otros medicamentos de administración subcutánea se inyectarán, preferiblemente, en diferentes lugares.

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Inyección: PHESGO es una solución de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente pardusca que se proporciona como:

- 1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 30,000 unidades de hialuronidasa/15 ml (80 mg, 40 mg y 2,000 unidades/ml) de solución en un vial de dosis única
- 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa/10 ml (60 mg, 60 mg y 2,000 unidades/ml) de solución en un vial de dosis única

4 CONTRAINDICACIONES

PHESGO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, o trastuzumab o hialuronidasa, o a alguno de sus excipientes.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Miocardiopatía

PHESGO puede causar hipertensión, arritmias, disfunción cardíaca del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca discapacitante, miocardiopatía y muerte cardíaca [ver Advertencia: Miocardiopatía] PHESGO puede causar disminución asintomática en la FEVI.

Se ha observado una mayor incidencia de disminución de la FEVI en pacientes tratados con pertuzumab intravenoso, trastuzumab intravenoso y docetaxel. Se ha notificado un aumento de 4 a 6 veces en la incidencia de disfunción miocárdica sintomática entre los pacientes que recibieron trastuzumab, y la incidencia absoluta más alta se produce cuando trastuzumab se administra con una antraciclina.

Los pacientes que reciban antraciclina después de interrumpir la administración de PHESGO también pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca [ver Interacciones farmacológicas (7) y Farmacología clínica (12.2)].

Monitoreo cardíaco

Antes del inicio de PHESGO, realice una evaluación cardíaca exhaustiva, incluidos los antecedentes, el examen físico y la determinación de la FEVI mediante ecocardiograma o MUGA.

Durante el tratamiento con PHESGO, evalúe la FEVI a intervalos regulares [ver Dosificación y administración (2.4)].

Si después de repetir la evaluación, la FEVI no ha mejorado en aproximadamente 3 semanas, se ha disminuido aún más y/o el paciente es sintomático, discontinúe PHESGO de forma permanente.

Tras la finalización de PHESGO, continúe monitoreando la miocardiopatía y evalúe las mediciones de la FEVI cada 6 meses durante al menos 2 años como componente del tratamiento adyuvante.

PHESGO

En el estudio FeDeriCa, el porcentaje de pacientes con al menos un trastorno cardíaco fue del 22 % en el grupo de PHESGO. La reacción adversa cardíaca más frecuente en el grupo de PHESGO fue la disminución de la fracción de eyección.

La incidencia de insuficiencia cardíaca (clase III/IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI ≥ 10 % y una caída inferior al 50 % fue del 0.8 % en el grupo de PHESGO. Se ha confirmado que las disminuciones asintomáticas o moderadamente sintomáticas (clase II de la NYHA) en la FEVI son ≥ 10 % y que una caída inferior al 50 % fue del 1.2 % en el grupo de PHESGO [ver Reacciones adversas (6.1)].

PHESGO y/o pertuzumab intravenoso y trastuzumab no se han estudiado en pacientes con un valor de FEVI previo al tratamiento < 55 % (CMT) o < 50 % (CMM); un historial previo de ICC, afecciones que podrían perjudicar la función del ventrículo izquierdo, como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que requiera tratamiento o una exposición previa acumulativa de antraciclina a > 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

5.2 Toxicidad embriofetal

PHESGO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab intravenoso durante el embarazo dio lugar a los casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. En un estudio de reproducción en animales, la administración de pertuzumab por vía intravenosa a monos cinomolgos preñados durante el período de organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal fetal y muerte embriofetal a exposiciones entre 2.5 y 20 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada, basada en C_{max}.

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad de reproducción antes de iniciar el tratamiento con PHESGO. Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de reproducción que la exposición a PHESGO durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción puede provocar daño fetal. Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de PHESGO [ver Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3) y Farmacología clínica (12.3)].

5.3 Toxicidad pulmonar

PHESGO puede causar toxicidad pulmonar grave y mortal. Estas reacciones adversas se han notificado con trastuzumab por vía intravenosa. La toxicidad pulmonar incluye disnea, neumonitis intersticial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales, edema pulmonar no cardiogénico, insuficiencia e hipoxia pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda y fibrosis pulmonar. Los pacientes con enfermedad pulmonar intrínseca sintomática o con afectación tumoral extensa de los pulmones, que dan lugar a disnea en reposo, parecen tener una toxicidad más grave.

5.4 Exacerbación de la neutropenia inducida por quimioterapia

PHESGO puede exacerbar la neutropenia provocada por la quimioterapia. En ensayos clínicos controlados aleatorizados con trastuzumab por vía intravenosa, la neutropenia de grado 3 a 4 y la neutropenia febril fueron mayores en pacientes que recibieron trastuzumab en combinación con quimioterapia mielodepresora en comparación con los que recibieron quimioterapia por sí sola. La incidencia de muerte séptica fue similar entre los pacientes que recibieron trastuzumab y los que no lo hicieron.

5.5 Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (RRA)

Reacciones graves relacionadas con la administración (RRA), incluyendo hipersensibilidad, anafilaxia y acontecimientos con desenlace mortal se han asociado a pertuzumab por vía intravenosa y a trastuzumab. Los pacientes que experimenten disnea en reposo debido a complicaciones de neoplasias malignas avanzadas y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de sufrir una RRA grave o mortal.

En el estudio FeDeriCa, la incidencia de hipersensibilidad fue del 1.2 % en el grupo de PHESGO. Se produjeron reacciones relacionadas con la administración en el 21 % de los pacientes que recibieron PHESGO. En el grupo de PHESGO, las reacciones relacionadas con la administración más frecuentes fueron reacción en el lugar de la inyección (15 %) y dolor en el lugar de la inyección (2 %).

Vigile estrechamente a los pacientes durante y 30 minutos después de la inyección de la dosis inicial y durante 15 minutos después de las inyecciones posteriores de la dosis de mantenimiento de PHESGO. Si se produce una reacción significativa relacionada con la inyección, vaya más despacio o detenga la inyección y administre los tratamientos médicos adecuados. Evalúe y supervise atentamente a los pacientes hasta que desaparezcan completamente los signos y síntomas.

Discontinúe permanentemente el tratamiento con PHESGO en pacientes que experimenten anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves. Los medicamentos para tratar dichas reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Para los pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad reversibles de grado 1 o 2, considere la premedicación con un analgésico, antipirético o un antihistamínico antes de la readministración de PHESGO [ver Reacciones adversas (6.1)].

PHESGO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a pertuzumab, trastuzumab o hialuronidasa, o a alguno de sus excipientes [ver Contraindicaciones (4)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Miocardiopatía [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Toxicidad embriofetal [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- Toxicidad pulmonar [ver Advertencias y precauciones (5.3)]
- Exacerbación de la neutropenia inducida por la quimioterapia [ver Advertencias y precauciones (5.4)]
- Reacciones relacionadas con la hipersensibilidad y la administración [ver Advertencias y precauciones (5.5)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco, y es posible que no se reflejen las tasas observadas en la práctica.

Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama

La seguridad de PHESGO se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado (FeDeriCa) realizado en 500 pacientes con cáncer de mama temprano con sobreexpresión de HER2 [ver Estudios clínicos (14.2)].

Se aleatorizó a los pacientes para recibir PHESGO (1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab, y 30,000 unidades de hialuronidasa/15 ml) seguidas cada 3 semanas mediante una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa/10 ml o las dosis recomendadas para pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con administración concomitante de 4 ciclos de PHESGO o de pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante los ciclos 5 a 8, seguido de cirugía. Tras la cirugía, los pacientes continuaron el tratamiento con PHESGO o con pertuzumab intravenoso y trastuzumab (administrado por vía intravenosa o subcutánea) como tratamiento antes de la cirugía, durante 14 ciclos adicionales, para completar 18 ciclos. La mediana de la duración del tratamiento para PHESGO fue de 24 semanas (intervalo: 0 a 42 semanas).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 16 % de los pacientes que recibieron PHESGO. Las reacciones adversas graves en >1 % de los pacientes fueron neutropenia febril (4 %), septicemia neutropénica (1 %) y disminución del recuento de neutrófilos (1 %). Se produjo una reacción adversa mortal en 1/248 (0.4 %) de los pacientes, que se debió a infarto agudo de miocardio, y se produjo antes del inicio del tratamiento dirigido al HER2 con PHESGO.

Se produjeron reacciones adversas que provocaron la discontinuación permanente de cualquier fármaco del estudio en el 8 % de los pacientes del grupo de PHESGO. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente de PHESGO fueron reducción de la fracción de eyección (1.2 %), insuficiencia cardíaca (0.8 %) y neumonitis/fibrosis pulmonar (0.8 %).

Se produjeron interrupciones de la dosificación debido a una reacción adversa en el 40 % de los pacientes que recibieron PHESGO. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en >1 % de los pacientes que recibieron PHESGO fueron neutropenia (8 %), disminución del recuento de neutrófilos (4 %) y diarrea (7 %).

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas en FeDeriCa.

Tabla 3: Reacciones adversas (≥5 %) en pacientes que recibieron PHESGO en FeDeriCa

Reacciones del sistema corporal/adversas	PHESGO (n=248)		Pertuzumab por vía intravenosa más trastuzumab por vía intravenosa o subcutánea (n=252)	
	Todos los grados %	Los grados 3-4 %	Todos los grados %	Los grados 3-4 %
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Alopecia	77	0	71	0.4
Piel seca	15	0.4	13	0
Erupción cutánea	16	0.4	21	0
Decoloración de las uñas	9	0	6	0
Eritema	9	0	5	0
Dermatitis	7	0	6	0
Trastorno de las uñas	7	0	7	0.4
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	6	0.8	5	0.4
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	60	2	61	1.6
Diarrea	60	7	57	4.8
Estomatitis	25	0.8	24	0.8
Estreñimiento	22	0	21	0
Vómitos	20	0.8	19	1.2
Dispepsia	14	0	12	0
Hemorroides	9	0	4.0	0
Dolor abdominal superior	8	0	6	0
Dolor abdominal	9	0.4	6	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	36	1.6	43	4.4
Neutropenia	22	14	27	14
Leucopenia	9	2.4	14	2
Neutropenia febril	7	7	6	6
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Astenia	31	0.4	32	2.4
Fatiga	29	2	24	2
Inflamación de las mucosas	15	0.8	20	1.2
Reacción en el lugar de la inyección	15	0	0.8	0
Pirexia	13	0	16	0.4
Edema periférico	8	0	10	0
Malestar general	7	0	6	0.4
Enfermedad similar a la gripe	5	0	3.6	0

(continuación)

Tabla 3: Reacciones adversas (≥ 5 %) en pacientes que recibieron PHESGO en FeDeriCa (continuación)

Reacciones del sistema corporal/adversas	PHESGO (n=248)		Pertuzumab por vía intravenosa más trastuzumab por vía intravenosa o subcutánea (n=252)	
	Todos los grados %	Los grados 3-4 %	Todos los grados %	Los grados 3-4 %
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	17	0	14	0
Neuropatía sensitiva periférica	16	0.8	14	0.4
Dolor de cabeza	17	0	25	0.8
Neuropatía periférica	12	0.4	15	2
Parestesia	10	0.8	8	0
Mareos	13	0	11	0
Investigaciones				
Disminución del peso	11	0.8	6	0.8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Mialgia	25	0.4	19	0.4
Artralgia	24	0	28	0.4
Dolor de espalda	10	0	4.8	0
Dolor óseo	7	0	5	0
Dolor en las extremidades	6	0	8	0
Espasmos musculares	6	0	7	0
Dolor musculoesquelético	6	0.4	8	0
Trastorno respiratorio, torácico y mediastínico				
Tos	15	0.4	13	0
Epistaxis	12	0	14	0.4
Disnea	10	1.2	5	0
Rinorrea	7	0	4.4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección del tracto respiratorio superior	11	0	8	0.8
Nasofaringitis	9	0	10	0
Paroniquia	7	0.4	3.6	0
Infección de las vías urinarias	7	0.4	5	0
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento				
Dolor procedimental	13	0	10	0
Lesión cutánea por radiación	19	0.4	19	0.4
Reacción asociada a la infusión	3.6	0	15	0.8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	17	0.8	19	0.4
Hipopotasemia	7	1.6	8	0
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	17	0	13	0.4
Trastornos oculares				
Aumento del lagrimeo	5	0.4	6	0
Sequedad ocular	5	0.4	3.2	0
Trastornos vasculares				
Sofocos	12	0	13	0

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en <5 % de los pacientes que recibieron PHESGO incluyen la disminución de la fracción de eyección (3.6 %) y prurito (3.2 %).

En la tabla 4 se resumen las anomalías de laboratorio en FeDeriCa.

Tabla 4: Anormalidades de laboratorio seleccionadas (≥5 %) que empeoraron desde el inicio en pacientes que recibieron PHESGO en FeDeriCa¹

Anormalidad de laboratorio	PHESGO (n=248)		Pertuzumab por vía intravenosa más trastuzumab por vía intravenosa o subcutánea (n=252)	
	Todos los grados %	Los grados 3-4 %	Todos los grados %	Los grados 3-4 %
Hematología				
Hemoglobina (baja)	90	2.8	92	4.4
Linfocitos, absoluto (bajo)	89	37	88	36
Recuento total de leucocitos (bajo)	82	25	78	25
Neutrófilos, absoluto total (bajo)	68	30	67	33
Plaquetas (baja)	27	0	28	0.4
Bioquímica				
Creatinina (alta)	84	0	87	0.4
Alanina aminotransferasa (alta)	58	1.6	68	2.4
Aspartato aminotransferasa (alta)	50	0.8	58	0.8
Potasio (bajo)	17	5.2	17	2.8
Albumina (baja)	16	0	20	0.4
Potasio (alto)	13	1.2	9	0
Sodio (bajo)	13	0.4	10	1.6
Bilirrubina (alta)	9	0	9	0.4
Glucosa (baja)	9	0	9	0.4
Sodio (alto)	7	0.8	10	0.8

¹El denominador utilizado para calcular la tasa varió de 163 a 252 en función del número de pacientes con un valor inicial y al menos un valor posterior al tratamiento.

Experiencia en otros ensayos clínicos

La seguridad de la adición de pertuzumab intravenoso a trastuzumab en combinación con la quimioterapia se ha establecido en estudios realizados en pacientes con cáncer de mama temprano con sobreexpresión de HER2. Se han notificado las siguientes reacciones adversas tras la administración de pertuzumab intravenoso y trastuzumab: diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia, vómitos, neuropatía periférica, estreñimiento, anemia, astenia, inflamación de la mucosa, mialgia y trombocitopenia. Consulte la ficha técnica de pertuzumab para obtener más información.

Se ha establecido la seguridad de pertuzumab intravenoso, trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2. Se han notificado las siguientes reacciones adversas tras la administración de pertuzumab intravenoso y trastuzumab: diarrea, alopecia, neutropenia, náuseas, fatiga, erupción cutánea y neuropatía periférica. Consulte la ficha técnica de pertuzumab para obtener más información.

6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con PHESGO. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia de observación de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra PHESGO y pertuzumab intravenoso y trastuzumab en el estudio FeDeriCa con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos puede ser confusa.

En el estudio FeDeriCa, la incidencia de anticuerpos contra pertuzumab y contra trastuzumab emergentes del tratamiento en la mayoría de los pacientes que completaron 1 a 4 ciclos de tratamiento fue del 3 % (7/237) y del 0.4 % (1/237), respectivamente, en pacientes tratados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab.

La incidencia de anticuerpos anti-pertuzumab, anti-trastuzumab y anti-HPH20 emergentes del tratamiento en humanos en la mayoría de los pacientes que completaron 1 a 4 ciclos de tratamiento fue del 4.8 % (11/231), 0.9 % (2/232) y 0.9 % (2/225), respectivamente, en pacientes tratados con PHESGO. Entre los pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra pertuzumab, se detectaron anticuerpos neutralizantes contra pertuzumab en un paciente tratado con pertuzumab intravenoso y trastuzumab y en un paciente tratado con PHESGO. Entre los pacientes que dieron positivo para anticuerpos contra trastuzumab, se detectaron anticuerpos neutralizantes contra trastuzumab en un paciente tratado con PHESGO.

Se desconoce la relevancia clínica del desarrollo de anticuerpos contra pertuzumab, contra trastuzumab o hialuronidasa humana anti-recombinante PH20 después del tratamiento con PHESGO.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con el uso de pertuzumab y trastuzumab intravenosos. Dado que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño desconocido, no es siempre posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Glomerulopatía
- Trombocitopenia inmunitaria
- Síndrome de lisis tumoral (SLT): Los pacientes con una carga tumoral significativa (p. ej., metástasis voluminosas) pueden presentar un mayor riesgo. Los pacientes podrían presentar hiperuricemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal aguda que puede representar un posible SLT. Los proveedores deben considerar un monitoreo y/o tratamiento adicionales según esté clínicamente indicado.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Los pacientes que reciban antraciclina después de interrumpir la administración de PHESGO pueden tener un mayor riesgo de disfunción cardíaca debido al largo período de reposo farmacológico de PHESGO [ver *Farmacología clínica* (12.3)]. Si es posible, evite el tratamiento basado en antraciclina hasta 7 meses después de dejar de recibir PHESGO. Si se utilizan antraciclina, vigile cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Programa de farmacovigilancia durante el embarazo

Hay un programa de farmacovigilancia para PHESGO. Si PHESGO se administra durante el embarazo, o si una paciente queda embarazada mientras recibe PHESGO o en los 7 meses siguientes a la última dosis de PHESGO, los proveedores de atención médica y las pacientes deben notificar inmediatamente la exposición a PHESGO a Genentech llamando al 1-888-835-2555.

Resumen de riesgos

PHESGO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab intravenoso durante el embarazo dio lugar a los casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiesta como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal (ver *Datos*). En un estudio de reproducción en animales, la administración de pertuzumab por vía intravenosa a monos cinomolgos preñados durante el período de organogénesis dio lugar a oligohidramnios, retraso en el desarrollo renal fetal y muerte embriofetal a exposiciones clínicamente relevantes que fueron de 2.5 a 20 veces mayores que la exposición en humanos a la dosis recomendada, basada en C_{max} (ver *Datos*). Informe al paciente acerca de los posibles riesgos para el feto. Existen consideraciones clínicas si PHESGO se utiliza durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción. (ver *Consideraciones clínicas*).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de los defectos congénitos mayores y los abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en los embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Monitoree a las mujeres que recibieron PHESGO durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción para verificar la presencia de oligohidramnios. Si ocurre oligohidramnios, realice las pruebas fetales adecuadas para la edad gestacional y de acuerdo con los estándares de atención comunitarios.

Datos

Datos en humanos

En informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab durante el embarazo dio lugar a los casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifiesta en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Estos informes de casos describen oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab solo o en combinación con quimioterapia. En algunos casos, el índice de líquido amniótico aumentó después de interrumpir el tratamiento con trastuzumab. En un caso, el tratamiento con trastuzumab se reanudó después de que mejorara el índice amniótico y el oligohidramnios reapareciera.

Datos de animales

PHESGO para inyección subcutánea contiene pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa [ver *Descripción* (11)].

Pertuzumab:

Se trató a monos cinomolgos en el día de gestación (DG) 19 con dosis de carga de 30 a 150 mg/kg de pertuzumab, seguida de dosis quincenales de 10 a 100 mg/kg. Estos niveles de dosis dieron lugar a exposiciones clínicamente relevantes de 2.5 a 20 veces mayores que las exposiciones en humanos que recibieron la dosis recomendada, basada en C_{max} . La administración intravenosa de pertuzumab desde DGG19 hasta DG50 (período de organogénesis) fue embriotóxico, con aumentos dependientes de la dosis en la muerte embriofetal entre DG25 y DG70. Las incidencias de pérdida embriofetal fueron del 33, 50 y 85 %. En la cesárea el DG100, los oligohidramnios, la disminución del peso relativo de los pulmones y los riñones, y la evidencia microscópica de hipoplasia renal coherente con el retraso del desarrollo renal se identificaron en todos los grupos de dosis de pertuzumab. Se informó exposición a pertuzumab en la descendencia de todos los grupos tratados, a niveles del 29 % al 40 % de los niveles séricos maternos en el DG100.

Trastuzumab:

En los estudios en los que trastuzumab intravenoso se administró a monos cinomolgos preñados durante el período de organogénesis en dosis de hasta 25 mg/kg administradas dos veces por semana (hasta 25 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos de 2 mg/kg), trastuzumab cruzó la barrera placentaria durante la fase inicial (días 20 a 50 de gestación) y tardía (días de gestación de 120 a 150) de gestación. Las concentraciones resultantes de trastuzumab en suero y líquido amniótico fetal fueron aproximadamente del 33 % y 25 %, respectivamente, de las presentes en el suero materno pero no se asociaron con efectos adversos en el desarrollo.

Hialuronidasa:

En un estudio embriofetal, se dosificó a ratones diariamente mediante inyección subcutánea durante el período de organogénesis con hialuronidasa (humana recombinante) a niveles de dosis de hasta 2,200,000 U/kg, que es >2,400 y 3,600, en función de las dosis de carga y mantenimiento, respectivamente, más altas que la dosis humana. El estudio no halló evidencia de teratogenicidad. Se observó una reducción del peso fetal y un mayor número de reabsorciones fetales, sin efectos encontrados a una dosis diaria de 360,000 U/kg, que es >400 y 600 veces más altas que la dosis humana, en función de las dosis de carga y mantenimiento, respectivamente.

En un estudio de reproducción peri y postnatal, se han administrado dosis a ratones a diario mediante inyección subcutánea, con hialuronidasa (humana recombinante) desde la implantación hasta la lactancia y el destete a niveles de dosis de hasta 1,100,000 U/kg, que es >1,200 y 1,800 más altas que la dosis humana, en función de las dosis de carga y mantenimiento, respectivamente. El estudio no halló efectos adversos sobre la maduración sexual, el aprendizaje y la memoria o la fertilidad de la descendencia.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de pertuzumab, trastuzumab o hialuronidasa en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Los datos publicados sugieren que la IgG humana está presente en la leche humana, pero no entra en la circulación neonatal ni en cantidades importantes. Trastuzumab estaba presente en la leche de monos cinomolgos lactantes, pero no se asoció a la toxicidad neonatal (*ver Datos*). Considere los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con PHESGO y cualquier efecto adverso potencial en el lactante debido a PHESGO o a la afección materna subyacente. Esta consideración también debería tener en cuenta la semivida de eliminación de pertuzumab y el período de reposo farmacológico de trastuzumab de 7 meses [*ver Farmacología clínica (12.3)*].

Datos

En los monos cinomolgos lactantes, trastuzumab estaba presente en la leche materna en aproximadamente el 0.3 % de las concentraciones séricas maternas después de las dosis preparto (desde el día 120 de gestación) y posparto (hasta el día 28 después del parto) de 25 mg/kg administradas dos veces a la semana (25 veces la dosis semanal recomendada para seres humanos de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso). Los monos lactantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no mostraron ningún efecto adverso sobre el crecimiento o el desarrollo desde el nacimiento hasta un mes de edad.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad de reproducción

PHESGO puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada.

Prueba para la detección del embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con capacidad de reproducción antes de iniciar el tratamiento con PHESGO.

Anticonceptivos

Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de PHESGO [*ver Uso en poblaciones específicas (8.1) y Farmacología clínica (12.3)*].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia PHESGO en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Del número total de pacientes en el estudio FeDeriCa (n = 500) tratados con PHESGO, el 11 % tenía 65 años o más, mientras que el 1.6 % tenía 75 años o más. Los estudios clínicos de PHESGO no incluyeron cantidades suficientes de pacientes mayores de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

En los ensayos con trastuzumab intravenoso, el riesgo de disfunción cardíaca aumentó en los pacientes geriátricos en comparación con los pacientes más jóvenes, tanto en los que recibieron tratamiento para la terapia adyuvante o la enfermedad metastásica. No se observaron otras diferencias en la seguridad o efectividad entre los pacientes ancianos y los pacientes más jóvenes. En el pertuzumab intravenoso en combinación con ensayos con trastuzumab, el riesgo de disminución del apetito, anemia, disminución del peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica e hipomagnesemia fue mayor en pacientes de 65 años de edad o más en comparación con pacientes menores de 65 años.

11 DESCRIPCIÓN

PHESGO es una combinación de pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa.

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que actúa sobre el dominio de la dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). Pertuzumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamíferos (ovario de hámster chino). Pertuzumab tiene un peso molecular aproximado de 148 kDa.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 kappa que se une selectivamente con gran afinidad al dominio extracelular de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano, HER2. Trastuzumab se produce mediante tecnología de ADN recombinante en un cultivo de células de mamíferos (ovario de hámster chino). Trastuzumab tiene un peso molecular de aproximadamente 148 kDa.

La hialuronidasa (humana recombinante) es una endoglicosidasa utilizada para aumentar la dispersión y absorción de los fármacos administrados conjuntamente cuando se administra por vía subcutánea. Es una proteína de cadena única glucosilada producida por células de mamíferos (ovario de hámster chino) que contienen un plásmido de ADN que codifica un fragmento soluble de hialuronidasa humana (PH20). La hialuronidasa (humana recombinante) tiene un peso molecular de aproximadamente 61 kDa.

La inyección de PHESGO (pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa-zzxf) es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente pardusca suministrada en viales de dosis única para administración subcutánea.

La inyección de PHESGO se suministra en dos configuraciones diferentes:

- PHESGO se suministra en un vial de 15 ml de dosis única que contiene 1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 30,000 unidades de hialuronidasa y α, α -trehalosa (397 mg), L-histidina (6.75 mg), L-histidina monohidrato (53.7 mg), L-metionina (22.4 mg), polisorbato 20 (6 mg) y sacarosa (685 mg) con un Ph de 5.5.
- PHESGO se suministra en un vial de 10 ml de dosis única que contiene 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa y α, α -trehalosa (397 mg), L-histidina (4.4 mg), L-histidina monohidrato (36.1 mg), L-metionina (14.9 mg), polisorbato 20 (4 mg) y sacarosa (342 mg) con un Ph de 5.5.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Pertuzumab actúa sobre el dominio de la dimerización extracelular (subdominio II) de HER2 y, por tanto, bloquea la heterodimerización dependiente del ligando de HER2 con otros miembros de su familia, incluidos EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por el ligando a través de dos vías de señalización principales, proteína cinasa activada por mitógenos (MAP) y fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede dar lugar a la detención del crecimiento celular y a la apoptosis, respectivamente.

Trastuzumab se une al subdominio IV del dominio extracelular de la proteína HER2 para inhibir la proliferación de células mediada por el HER2 e independiente del ligando y la vía de señalización PI3K en células tumorales humanas con sobreexpresión de HER2.

Tanto pertuzumab como la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CCDA) mediada por trastuzumab se han observado preferentemente en células cancerosas con sobreexpresión de HER2 en comparación con células cancerosas sin sobreexpresión de HER2.

Aunque pertuzumab en monoterapia inhibió la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab y trastuzumab incrementó la actividad antitumoral en modelos de xenoinjertos con sobreexpresión de HER2.

El hialuronano es un polisacárido que se encuentra en la matriz extracelular del tejido subcutáneo. Se despolimeriza por la enzima hialuronidasa de origen natural. A diferencia de los componentes estructurales estables de la matriz intersticial, el hialuronano tiene una semivida de aproximadamente 0.5 días. La hialuronidasa aumenta la permeabilidad del tejido subcutáneo mediante la despolimerización del hialuronano. En las dosis administradas, la hialuronidasa en PHESGO actúa de forma transitoria y local.

Los efectos de la hialuronidasa son reversibles y la permeabilidad del tejido subcutáneo se restablece en un plazo de 24 a 48 horas.

Se ha demostrado que la hialuronidasa aumenta la tasa de absorción de un producto de trastuzumab en la circulación sistémica cuando se administra en la hipodermis de Göttingen Minipigs.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El efecto de pertuzumab intravenoso con una dosis inicial de 840 mg seguida de una dosis de mantenimiento de 420 mg cada tres semanas en el intervalo QTc se evaluó en un subgrupo de 20 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo (NCT00567190). No se detectaron cambios grandes en el intervalo QT medio (es decir, mayor de 20 ms) con respecto al placebo según el método de corrección de Fridericia en el ensayo. No se puede excluir un pequeño aumento en el intervalo QTc medio (es decir, menos de 10 ms) debido a las limitaciones del diseño del ensayo.

Los efectos de trastuzumab en los criterios de valoración electrocardiográficos (ECG), incluida la duración del intervalo QTc, se evaluaron en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos. Trastuzumab no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la duración del intervalo QTc y no hubo relación aparente entre las concentraciones séricas de trastuzumab y el cambio en la duración del intervalo QTc en pacientes con tumores sólidos HER2 positivos.

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética (FC) de pertuzumab y trastuzumab se caracterizó en el estudio FeDeriCa tras la administración subcutánea de PHESGO (dosis inicial de 1,200 mg de pertuzumab/600 mg seguida de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas) y administración intravenosa de pertuzumab y trastuzumab (840 mg de pertuzumab/dosis inicial de 8 mg/kg de trastuzumab seguida de 420 mg de pertuzumab/6 mg/kg de trastuzumab cada 3 semanas). Los parámetros farmacocinéticos de pertuzumab y trastuzumab se describen en la Tabla 5. Se estima que trastuzumab alcanza concentraciones <1 mcg/ml en 7 meses en al menos el 95 % de los pacientes.

El ciclo 7 $C_{\text{mínimo}}$ de pertuzumab (es decir, el ciclo 8 antes de la dosis) mostró la no inferioridad de pertuzumab en el grupo de PHESGO (88.7 mcg/ml) a pertuzumab intravenoso (72.4 mcg/ml), con una media geométrica de 1.22 (CI del 90 %: 1.14–1.31). El ciclo 7 $C_{\text{mínimo}}$ de trastuzumab mostró la no inferioridad de trastuzumab en PHESGO (58.7 mcg/ml) a trastuzumab por vía intravenosa (44.1 mcg/ml), con una media geométrica de 1.33 (CI del 90 %: 1.24–1.43) [*ver Estudios clínicos (14.2)*].

Un análisis de FC de la población notificó que, tras la administración subcutánea de PHESGO, la media del ciclo 7 $C_{\text{máx}}$ y AUC de 0.21 días de pertuzumab fueron un 34 % inferior y un 5 % superior, respectivamente, que tras la administración intravenosa de pertuzumab. La media del ciclo 7 $C_{\text{máx}}$ y AUC de 0.21 días de trastuzumab fueron un 31 % inferior y un 9 % superior, respectivamente, que tras la administración intravenosa de trastuzumab.

Tabla 5: Parámetros de FC de pertuzumab y trastuzumab tras la administración subcutánea de PHERGO*

	Pertuzumab ^a	Trastuzumab ^b
Absorción		
Biodisponibilidad absoluta	0.7 (18)	0.8 (13)
Tasa de absorción de primer orden, ka (día ⁻¹)	0.4 (8) ^f	0.4 (2.9) ^f
T _{max} (día)	4 (1 – 21) ^f	4 (1 – 22) ^f
Distribución		
Volumen del compartimento central (l)	2.8 (35)	2.9 (19)
Eliminación		
Depuración lineal de eliminación (l/día)	0.2 (24)	0.1 (30)
Eliminación no lineal V _{max} (mg/día)	N/C	12 (20)
Eliminación no lineal K _m (mg/l)	N/C	34 (39)

*Parámetros representados como media de la población (variabilidad intersujeto) a menos que se especifique lo contrario
^aParámetros obtenidos a partir del modelo de FC de población de FeDeriCa a menos que se especifique lo contrario
^bParámetros obtenidos a partir del modelo de FC de la población para trastuzumab subcutáneo a menos que se especifique lo contrario
^cError estándar residual
^dMediana (rango) de los valores del estudio FeDeriCa

Poblaciones específicas

El peso corporal magro y el nivel inicial de albúmina sérica se incluyeron como covariables significativas en el modelo de FC de la población para pertuzumab. Sin embargo, no se necesitan ajustes de la dosis basados en el peso corporal o en el nivel de albúmina inicial, ya que los cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

El peso corporal mostró una influencia estadísticamente significativa en la FC de trastuzumab. En pacientes con un peso corporal <58 kg, la AUC media del ciclo 7 de 0 a 21 días de trastuzumab fue aproximadamente un 34 % mayor después de PHERGO que después del tratamiento intravenoso con trastuzumab, mientras que en el grupo BW más alto (>77 kg) la AUC del ciclo 7 de 0 a 21 días fue un 24 % menor después de PHERGO que después del tratamiento intravenoso con trastuzumab. Sin embargo, no se necesitan ajustes de dosis basados en el peso corporal, ya que los cambios en la exposición no se consideran clínicamente relevantes.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de pertuzumab y trastuzumab basándose en la edad (de 25 a 80 años), raza (asiática y no asiática) y disfunción renal (depuración de creatinina determinada mediante Cockcroft-Gault 30 ml/min o superior). Se desconocen los efectos de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de pertuzumab y trastuzumab.

Estudios de interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con PHERGO en humanos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre pertuzumab, trastuzumab y medicamentos concomitantes utilizados en ensayos clínicos.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

PHERGO contiene pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa.

Pertuzumab

No se han realizado estudios para evaluar la carcinogenicidad o el potencial mutagénico de pertuzumab. No se han realizado estudios de fertilidad específicos en animales para evaluar el efecto de pertuzumab.

No se observaron efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en estudios de toxicidad de dosis repetidas de hasta seis meses de duración en monos cinomolgos.

Trastuzumab

Trastuzumab no se ha probado para determinar la posible carcinogenicidad.

No se observó evidencia de actividad mutagénica cuando trastuzumab se probó en los ensayos de mutagenicidad de linfocitos en sangre periférica y bacteriana de Ames estándar a concentraciones de hasta 5000 mcg/ml. En un ensayo de micronúcleos in vivo, no se observó evidencia de un daño a las células de médula ósea de ratón tras dosis intravenosas en bolo de hasta 118 mg/kg de trastuzumab.

Se llevó a cabo un estudio de fertilidad en monos cinomolgos hembra a dosis de hasta 25 veces la dosis recomendada para humanos de 2 mg/kg de trastuzumab intravenoso y no ha revelado evidencia de infertilidad alterada, medida por la duración del ciclo menstrual y los niveles de hormonas sexuales femeninas.

Hialuronidasa

Las hialuronidasas se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo. No se han realizado estudios a largo plazo con animales para evaluar el potencial carcinogénico o mutagénico de la hialuronidasa. Además, cuando se administró hialuronidasa (humana recombinante) por vía subcutánea a monos cinomolgos durante 39 semanas a niveles de dosis de hasta 220,000 U/kg, que es >223 y 335 veces superior a la dosis en humanos, en función de las dosis de carga y mantenimiento, respectivamente, no se encontró evidencia de toxicidad al sistema reproductivo masculino o femenino mediante monitoreo periódico de parámetros de vida, por ejemplo, análisis de semen, niveles hormonales, ciclos menstruales y también a partir de los datos de patología macroscópica, histopatología y peso de los órganos.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de mama

Se ha establecido la efectividad de PHERGO para su uso en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 positivo. El uso de PHERGO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso administrado en combinación con quimioterapia en adultos con cáncer de mama temprano con sobreexpresión de HER2 (NCT00545688, NCT00976989, NCT02132949, NCT01358877) y datos de farmacocinética y seguridad adicionales que han demostrado perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre PHERGO y pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso en FeDeriCa [ver Reacciones adversas (6.1) y Farmacología clínica (12.3)].

FeDeriCa

El estudio FeDeriCa (NCT03493854) fue un estudio abierto, multicéntrico y aleatorizado realizado en 500 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo operable o localmente avanzado (incluido el inflamatorio) con un tamaño tumoral >2 cm o con afectación ganglionar. La sobreexpresión de HER2 se definió como IHC 3+ en >10 % de las células inmunorreactivas o amplificación del gen HER2 por ISH (la proporción de las señales del gen HER2 a las señales del centrómero 17 ≥2.0) mediante una prueba aprobada por la FDA. Se aleatorizó a los pacientes para recibir 8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con administración concomitante de 4 ciclos de PHERGO o de pertuzumab intravenoso y trastuzumab durante los ciclos 5 a 8, seguido de cirugía. Los investigadores seleccionaron uno de los dos regímenes de quimioterapia neoadyuvante siguientes para pacientes individuales:

- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 2 semanas seguido de paclitaxel (80 mg/m²) semanalmente durante 12 semanas
- 4 ciclos de doxorrubicina (60 mg/m²) y ciclofosfamida (600 mg/m²) cada 3 semanas seguido de 4 ciclos de docetaxel (75 mg/m²) para el primer ciclo y luego 100 mg/m² en ciclos posteriores a discreción del investigador) cada 3 semanas

Tras la cirugía, los pacientes continuaron el tratamiento con PHERGO o con pertuzumab intravenoso y trastuzumab como tratamiento antes de la cirugía, durante 14 ciclos adicionales, para completar 18 ciclos de tratamiento contra HER2. Los pacientes también recibieron radioterapia adyuvante y tratamiento endocrino según el criterio del investigador. En el período adyuvante, se permitió la sustitución de trastuzumab intravenoso por trastuzumab subcutáneo a criterio del investigador. Los pacientes recibieron tratamiento dirigido a HER2 cada 3 semanas según la Tabla 6 de la siguiente manera:

Tabla 6: Dosificación y administración de PHERGO, pertuzumab intravenoso, trastuzumab intravenoso y trastuzumab subcutáneo

Medicamento	Administración	Dosis	
		Inicial	Mantenimiento
PHERGO	Por vía subcutánea	1,200 mg/600 mg	600 mg/600 mg
Pertuzumab	Por vía intravenosa	840 mg	420 mg
Trastuzumab	Por vía intravenosa	8 mg/kg	6 mg/kg
Trastuzumab-oysk	Por vía subcutánea*	600 mg	

*En el período adyuvante, se permitió la sustitución de trastuzumab intravenoso por trastuzumab subcutáneo a criterio del investigador.

FeDeriCa se diseñó para demostrar la no inferioridad del ciclo 7 (es decir, el ciclo 8 antes de la dosis) de pertuzumab en suero C _{mínimo} de pertuzumab de PHERGO con respecto a la administración intravenosa de pertuzumab (criterio de valoración principal) [ver Farmacología clínica 12.3]. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el ciclo 7 de trastuzumab en suero C _{mínimo} , eficacia (respuesta completa patológica [RCP], definida como la ausencia de células neoplásicas invasivas en la mama y en los ganglios linfáticos axilares) y la seguridad. La mediana de edad fue de 51 años (intervalo: 25 a 81) y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (66 %). La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad con receptores hormonales positivos (61 %) o enfermedad con afectación ganglionar (58 %).

La tasa de RCP fue del 59.7 % (CI del 95 %: 53.3, 65.8) en el grupo de PHERGO y del 59.5 % (CI del 95 %: 53.2, 65.6) en el grupo de pertuzumab intravenoso y trastuzumab.

Tabla 7: Resumen de la respuesta completa patológica (RCP) (FeDeriCa)

	PHESGO n=248	Pertuzumab pertuzumab + Intravenoso n=252
RCP (ypT0/is, ypN0)	148 (59.7%)	150 (59.5%)
CI exacto del 95 % para la tasa de RCP ¹	(53.3%, 65.8%)	(53.2%, 65.6%)
Diferencia en la tasa de RCP (grupo SC menos IV)	0.15%	
CI del 95 % para la diferencia en la tasa de RCP ²	(-8.7%; 9.0%)	

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

²En este cálculo se ha utilizado la corrección de la continuidad de Hauck-Anderson

14.2 Cáncer de mama metastásico

La efectividad de PHESGO para el uso en combinación con docetaxel se ha establecido para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo que no han recibido tratamiento previo contra HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica. El uso de PHESGO para esta indicación está respaldado por evidencia de estudios adecuados y bien controlados realizados con pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso administrado en combinación con quimioterapia en adultos con cáncer de mama metastásico con sobreexpresión de HER2 (NCT00567190) y datos de farmacocinética y seguridad adicionales que han demostrado perfiles farmacocinéticos y de seguridad comparables entre PHESGO y pertuzumab intravenoso y trastuzumab intravenoso en FeDeriCa [ver Reacciones adversas (6.1), Farmacología clínica (12.3) y Estudios Clínicos (14.2)].

14.3 Experiencia del paciente

El estudio PHranCesCa (NCT03674112) fue un ensayo cruzado aleatorizado, multicéntrico y abierto realizado en 160 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo que se sometieron a tratamiento adyuvante. Todos las pacientes completaron el tratamiento neoadyuvante con pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia y se sometieron a cirugía antes de la aleatorización. Tras la aleatorización, 80 pacientes del grupo A recibieron 3 ciclos de pertuzumab intravenoso y trastuzumab seguido de 3 ciclos de PHESGO y 80 pacientes del grupo B recibieron 3 ciclos de PHESGO seguido de 3 ciclos de pertuzumab intravenoso y trastuzumab. Todos los pacientes recibieron 18 ciclos totales de tratamiento dirigido a HER2. Después del ciclo 6, 136 de cada 160 pacientes (85 %) comunicaron la preferencia por la administración subcutánea de PHESGO sobre pertuzumab intravenoso y trastuzumab y el motivo más frecuente fue que la administración necesitaba menos tiempo en la clínica. Después del ciclo 6, 22 de cada 160 pacientes (14 %) comunicaron que preferían pertuzumab por vía intravenosa y trastuzumab en relación con PHESGO y el motivo más frecuente era que se sentía más cómodo durante la administración. Dos de cada 160 pacientes (1 %) no tenían preferencia por la vía de administración. Los 160 pacientes (100 %) completaron el cuestionario de preferencias.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

La inyección de PHESGO (pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa-zzxf) es una solución estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente pardusca en viales de dosis única para administración subcutánea que se suministra en cada caja con un vial de dosis única:

- 1,200 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 30,000 unidades de hialuronidasa/15 ml (80 mg, 40 mg y 2,000 unidades/ml) (NDC 50242-245-01).
- 600 mg de pertuzumab, 600 mg de trastuzumab y 20,000 unidades de hialuronidasa/10 ml (60 mg, 60 mg y 2,000 unidades/ml) (NDC 50242-260-01).

16.2 Almacenamiento y manipulación

Conserve los viales de PHESGO en la nevera entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F) en el embalaje original para protegerlos de la luz.

No los congele. No los agite.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Miocardio patía

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con un profesional de atención médica inmediatamente por cualquiera de los siguientes motivos: aparición o empeoramiento de dificultad respiratoria, tos, hinchazón de los tobillos/piernas, hinchazón de la cara, palpitaciones, aumento de peso de más 5 libras en 24 horas, mareos o pérdida de consciencia [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Toxicidad embriofetal

- Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de reproducción que la exposición a PHESGO durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción puede provocar daño fetal. Aconseje a las pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen un embarazo conocido o sospechado [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].
- Aconseje a las mujeres expuestas a PHESGO durante el embarazo o en los 7 meses anteriores a la concepción que hay un programa de farmacovigilancia que supervisa los resultados del embarazo. Anime a estas pacientes a notificar su embarazo a Genentech [ver Uso en poblaciones específicas (8.1)].
- Aconseje a las mujeres con capacidad de reproducción que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses posteriores a la última dosis de PHESGO [ver Uso en poblaciones específicas (8.3)].

Hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración (RRA):

- Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica y que notifiquen cualquier síntoma de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración, como mareos, náuseas, escalofríos, fiebre, vómitos, diarrea, urticaria, angioedema, problemas respiratorios o dolor torácico [ver Advertencias y precauciones (5.5)].

PHESGO [pertuzumab, trastuzumab e hialuronidasa-zzxf]

Fabricado por:
Genentech, Inc.
Integrante del Roche Group
1 DNA Way
South San Francisco, CA 94080-4990
N.º de licencia de EE. UU.: 1048

PHESGO es una marca comercial de Genentech, Inc.
©2020 Genentech, Inc.

M-US-00007692(v1.0)



M-US-00007692(v1.0)