República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20201256657 del 30/12/2020, el señor Pedro José Galvis, actuando en calidad de apoderado de la sociedad Productos Roche S.A. presentó solicitud de Registro Sanitario nuevo, de acuerdo con lo establecido en el artículo 94 del Decreto 2106 de 2019:

- Evaluación Farmacológica, farmacéutica y legal
- Información para prescribir e inserto versión CDS 2.0 de Julio de 2020

Que mediante radicado No. 20211093207 del 12/05/2021, el interesado allegó Certificado de Producto Farmacéutico emitido por la EMA.

Que mediante Auto No. 2021017559 del 17/12/2021 la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con el módulo de calidad sección principio activo y sección producto terminado.

Que mediante radicado No. 20221065856 del 21/04/2022, el interesado allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos.

Que mediante radicado No. 20221159267 del 28/07/2022, el interesado allegó información relacionada con:

1. Certificado BPM fabricante del principio activo: Respetuosamente aclaramos que para demostrar el cumplimiento con los estándares BPM para el fabricante Genentech Inc. Vacaville (USA), adjuntamos el certificado de venta libre emitido por la FDA para el principio activo pertuzumab. Así mismo, adjuntamos el certificado BPM emitido por la autoridad sanitaria en Alemania para el fabricante Roche Diagnostics GmbH (Penzberg).
2. Certificado BPM fabricante del producto terminado: Adjuntamos el certificado BPM emitido por SWISSMEDIC para el fabricante Roche F. Hoffmann – La Roche (Kaiseraugst).
3. Certificado de venta libre (CPP): Adjuntamos el Certificado de venta libre emitido por la FDA.
4. Cámara de Comercio del titular
5. Cámara de Comercio del importador
6. Autorización del titular al importador

Que mediante radicado No. 20221249901 del 29/11/2022, el interesad allegó información relacionada con:

1. Certificado BPM para el fabricante Roche Singapore Technical Operations (RSTO).
2. Autorización del titular (F. Hoffmann – La Roche Ltda) al importador (Productos Roche S.A.) para la ejecución de todas las actividades regulatorias en el país.
3. Resolución que renueva la certificación BPM para el acondicionador local S&V CODIPACKING LTDA.
4. Cámara de Comercio del titular e importador.

Que mediante radicado No. 20241022723 del 01/02/2024 el interesado allegó información asociada con los fabricantes de los principios activos y producto terminado, la cual demuestra el cumplimiento con los estándares BPM para estos sitios.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Que la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en el Acta No. 14 de 2023 numeral 3.3.3.1, recomendó aprobar la Evaluación Farmacológica e inclusión en normas farmacológicas 6.0.0.0.N10, así como también la Información para prescribir e inserto, para el producto de la referencia.

Que mediante Certificado de Producto Farmacéutico No. F84D-QXUW expedido por la autoridad competente de Estados Unidos de América (Food and Drug Administration), se avala el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura del establecimiento GENENTECH INC ubicado en 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688 Estados Unidos de América, el cual se encuentra autorizado para fabricar el principio activo Pertuzumab, documento vigente hasta el 06 de septiembre de 2024.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_BW_01_GMP_2023_0036 expedido por la autoridad competente Baden-Wüntemberg, REGIERUNGSPRÄSIDIUM TÜBINGEN LEITSTELLE ARZNEIMITTELBÜERWACHUNG avala que el establecimiento ROCHE SINGAPORE TECHNICAL OPERATIONS, PTE. LTD., ubicado en 10 Tuas Bay Link, Singapore, 637394, Singapore, se encuentra autorizado para fabricar el principio activo Trastuzumab, documento vigente hasta el 23 de noviembre de 2025.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_BW_04_GMP_2022_0162 expedido por una de las autoridades competente de Alemania (Regierung Von Oberbayern), avala que el establecimiento ROCHE DIAGNOSTICS GMBH ubicado en Nonnenwald 2, 82377, Penzberg, Alemania, se encuentra autorizado para fabricar el principio activo Trastuzumab, documento vigente hasta el 12 de mayo de 2025.

Que el certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. 511265-102670479 expedido por la autoridad competente de Suiza (Swissmedic), avala que el establecimiento F. HOFFMANN – LA ROCHE AG ubicado en Kaiseraugst,-Herstellung, Verpackung und Prüfung von Arzneimitte Wurmisweg, 4303, Kaiseraugst, Suiza, se encuentra autorizado para la fabricación de productos biotecnológicos (producto terminado) incluyendo el envasado y acondicionamiento secundario, documento vigente hasta el 25 de noviembre de 2024.

Que mediante Resolución No. 2022600625 del 24/10/2022, el INVIMA certificó las Buenas Prácticas de Manufactura para el establecimiento S & V CODIPACKING LTDA., ubicado en Carrera 44 No. 20-21, Bogotá D.C., se encuentra autorizado para el acondicionamiento secundario de medicamentos biológicos incluyendo aquellos que requieren cadena de frío, documento vigente hasta el 24 de noviembre de 2025.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca PHESGO®, cuyo titular es la sociedad F. HOFFMANN LA ROCHE AG, esta marca se encuentra clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 14 de agosto de 2029.

Que los artes de material de empaque y envase (vial de vidrio Tipo I de borosilicatado incoloro, tapón de goma y precinto (cápsula de aluminio con disco de plástico)) allegados mediante radicado No. 20201256657 del 30/12/2020 cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto y la información para prescribir Versión CDS 2.0 de julio del 2020 allegados mediante radicado No. 20201256657 del 30/12/2020, corresponde con la información farmacológica aprobada en el Acta No. 14 de 2023 numeral 3.3.3.1, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto PHESGO®. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que el interesado presentó el Plan de Gestión de Riesgos – PGR mediante el radicado No. 20201256657 del 30/12/2020, sobre el cual el Grupo de Farmacovigilancia conceptuó lo siguiente: “Aprobado PGR versión 2.0 del producto PHESGO®. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto”.

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Que se detallan en las presentaciones los materiales de envase dado que es la forma correcta de presentarlas y se ajustan a lo presentado en el dossier en cuanto a los componentes del material de envase.

Que este medicamento fue evaluado mediante el Decreto 1782 del 2014, por la ruta de estudio expediente completo.

Con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto Ley 2106 de 2019 y demás normas que lo modifican; y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTÍCULO PRIMERO: APROBAR LA EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto PHESGO® 1200 mg /600 mg, a favor de la sociedad F. HOFFMAN-LA ROCHE LTD con domicilio en SUIZA, conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de Comisión Revisora, en el Acta No. 14 de 2022, Numeral. 3.3.3.1.

ARTÍCULO SEGUNDO:	Conceder REGISTRO SANITARIO por el término de CINCO (5) años al
PRODUCTO:	PHESGO® 1200 mg/600 mg
REGISTRO SANITARIO No	**.INVIMA 2024MBT-0000099**
RUTA DE ESTUDIO:	Expediente Completo
IUM DE SEGUNDO NIVEL:	2P1036831000
MODALIDAD:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	F. HOFFMAN-LA ROCHE LTD ubicado Grenzacherstrasse 124 CH-4070 Basel en SUIZA
IMPORTADOR:	PRODUCTOS ROCHE S.A. ubicado en la Carrera 14 No. 93 - 68 piso 6 y 7 Edificio Cortezza 93 en Bogotá D.C.
FABRICANTES	
SUSTANCIAS ACTIVAS:	FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO PERTUZUMAB GENENTECH INC ubicado en 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688 Estados Unidos de América FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO TRASTUZUMAB ROCHE DIAGNOSTICS GMBH ubicado en Nonnenwald 2, 82377, Penzberg, Alemania ROCHE SINGAPORE TECHNICAL OPERATIONS, PTE. LTD ubicado en 10 Tuas Bay Link, Singapore, 637394, Singapore
FABRICANTE	
PRODUCTO TERMINADO:	F. HOFFMANN – LA ROCHE AG ubicado en Kaiseraugst,-Herstellung, Verpackung und Prüfung von Arzneimitte Wurmisweg, 4303, Kaiseraugst, Suiza.
ACONDICIONADORES:	F. HOFFMANN – LA ROCHE AG., ubicado en Kaiseraugst,-Herstellung, Verpackung und Prüfung von Arzneimitte Wurmisweg, 4303, Kaiseraugst, Suiza S & V CODIPACKING LTDA. con domicilio en Carrera 44 No. 20-21 Bogotá D.C.
ENVASADOR:	F. HOFFMANN – LA ROCHE AG., ubicado en Kaiseraugst,-Herstellung, Verpackung und Prüfung von Arzneimitte Wurmisweg, 4303, Kaiseraugst, Suiza.
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada mL contiene 80mg de Pertuzumab y 40mg de Trastuzumab
CONDICIÓN DE VENTA:	Con formula médica
FORMA FARMACEUTICA:	Solución inyectable
VIA ADMINISTRACIÓN:	Subcutánea

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

IUM - PRESENTACIÓN: 2P1036831000100: Caja por 1 vial de vidrio Tipo I de borosilicatado incoloro, tapón de goma y precinto (cápsula de aluminio con disco de plástico) que contiene 1200 mg Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab en 15 mL
2P1036831000101: Muestra médica: Caja por 1 vial de vidrio Tipo I de borosilicatado incoloro, tapón de goma y precinto (cápsula de aluminio con disco de plástico) que contiene 1200 mg Pertuzumab y 600 mg de Trastuzumab en 15 mL

INDICACIONES: Cáncer de mama incipiente (CMi): Phesgo está indicado en combinación con quimioterapia para: - El tratamiento neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+, localmente avanzado, inflamatorio o incipiente (ya sea >2 cm de diámetro o con afectación ganglionar) como parte de un esquema terapéutico completo del cáncer de mama incipiente;

- El tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama HER2+ incipiente con gran riesgo de recidiva.

Cáncer de mama metastásico (CMm): Phesgo está indicado, en combinación con docetaxel, en pacientes con cáncer de mama HER2+ metastásico o localmente recidivante e irresecable que no hayan recibido previamente quimioterapia o tratamiento anti-HER2 para el cáncer metastásico.

CONTRAINDICACIONES: Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab, al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: Advertencias y precauciones generales:

Para mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos, debe registrarse (o declararse) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se han notificado casos de disminución de la FEVI con fármacos que inhiben la actividad de HER2, incluidos el pertuzumab y el trastuzumab. La incidencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue mayor en los pacientes tratados con pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia en comparación con los tratados con trastuzumab más quimioterapia. La mayoría de los casos de insuficiencia cardíaca sintomática notificados en el contexto del tratamiento adyuvante correspondieron a pacientes que habían recibido quimioterapia con una antraciclina. Los pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la zona torácica pueden correr mayor riesgo de disminución de la FEVI, según indican los estudios con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia.

No se ha estudiado el uso de Phesgo o de pertuzumab y trastuzumab i.v. en pacientes con: FEVI previa al tratamiento <55 % (Cmi) o <50 % (CMm); antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); 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 una exposición previa acumulada a las antraciclinas de >360 mg/m^2 de doxorubicina o su equivalente. No se ha estudiado el uso del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y

quimioterapia en pacientes con disminuciones de la FEVI <50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab.

Se debe evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con Phesgo y a intervalos regulares durante el mismo para verificar que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales (v. tabla 2). Si la FEVI disminuye como se indica en la tabla 2 y no ha mejorado, o si ha disminuido aún más en la siguiente evaluación, se planteará decididamente la retirada de Phesgo, salvo que se considere que los beneficios para ese paciente son superiores a los riesgos.

Tabla 2: Recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo

<table>
<tr><th></th><th>FEVI antes del tratamiento:</th><th>Vigilar la FEVI cada:</th><th colspan="2">Suspender la administración de Phesgo durante al menos 3 semanas en caso de disminución de la FEVI hasta valores de:</th><th colspan="2">Reanudar la administración de Phesgo después de 3 semanas en caso de recuperación de la FEVI hasta valores de:</th></tr>
<tr><td rowspan="2">Cáncer de mama metastásico[a]</td><td rowspan="2">≥50 %</td><td rowspan="2">~12 semanas</td><td colspan="2">Cualquiera de:</td><td colspan="2">Cualquiera de:</td></tr>
<tr><td><40 %</td><td>40-45 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento</td><td>>45 %</td><td>40-45 % con un descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Cáncer de mama incipiente</td><td rowspan="2">≥55 %[b]</td><td rowspan="2">~12 semanas (una vez durante el tratamiento neoadyuvante)</td><td colspan="2" rowspan="2"><50 % con un descenso de ≥10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento</td><td colspan="2">Cualquiera de estas opciones</td></tr>
<tr><td>≥50 %</td><td>Descenso de <10 puntos porcentuales respecto al valor previo al tratamiento</td></tr>
</table>

[a] Según datos sobre el pertuzumab i.v. (estudio CLEOPATRA)
[b] Los pacientes que reciban quimioterapia con una antraciclina deben tener una FEVI de ≥50 % tras finalizar el tratamiento con antraciclinas antes de iniciar la administración de Phesgo.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión (RRI)
Phesgo se ha asociado a reacciones relacionadas con la inyección. Las reacciones relacionadas con la inyección se definieron como cualquier reacción general con síntomas como fiebre, escalofríos, cefalea, probablemente debida a la liberación de citocinas, dentro de las 24 horas siguientes a la administración de Phesgo. Se recomienda observar estrechamente al paciente durante la administración de la dosis de carga de Phesgo y durante los 30 minutos siguientes a la administración, así como durante la administración de la dosis de mantenimiento y durante los 15 minutos siguientes a dicha administración. Si se produjera una reacción relacionada con la inyección importante, se reducirá la velocidad de inyección o se interrumpirá la inyección y se administrará el tratamiento médico apropiado. Se debe evaluar y vigilar estrechamente a los pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se planteará la suspensión definitiva en los pacientes que sufran reacciones relacionadas con la inyección

graves. Esta evaluación clínica debe basarse en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para controlarla. Aunque no se han observado reacciones relacionadas con la inyección con desenlace mortal con Phesgo, se debe actuar con precaución dado que se han asociado al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab i.v. y quimioterapia reacciones relacionadas con la infusión con desenlace mortal.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se observará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad. Aunque no se han observado en pacientes tratados con Phesgo reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas la anafilaxia y eventos con desenlaces mortales, se debe actuar con precaución dado que se han asociado estas reacciones al pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia. Se debe disponer de medicación para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso. Phesgo está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pertuzumab o a cualquiera de sus excipientes.

Abuso y dependencia del fármaco

No existen indicios de la posibilidad de abuso y dependencia del fármaco con Phesgo.

Capacidad para conducir y utilizar máquinas

Phesgo tiene escasa influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Pueden producirse reacciones relacionadas con la inyección y mareos durante el tratamiento con Phesgo.

REACCIONES ADVERSAS:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de Phesgo se basa en datos del estudio de fase III FEDERICA, en el que se trató a pacientes con cáncer de mama incipiente HER2+ con Phesgo (n = 248) o con pertuzumab y trastuzumab i.v. (n = 252), en combinación con quimioterapia.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes (≥5 %) notificadas en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron las siguientes: diarrea, reacción en el lugar de la inyección, reacciones relacionadas con la infusión, astenia, fatiga (cansancio), erupción, fracción de eyección disminuida y anemia.

Los eventos adversos graves (EAG) más frecuentes (≥1 %) notificados en pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab fueron los siguientes:

neutropenia febril, pirexia, neutropenia, sepsis neutropénica, reacción relacionada con la infusión y recuento de neutrófilos disminuido. Los EAG se distribuyeron por igual entre el grupo de tratamiento con Phesgo y el grupo de tratamiento con pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Las siguientes RA se notificaron con mayor frecuencia (≥5 %) con Phesgo en comparación con el pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab: alopecia, 77 % frente al 70,2 %; disnea, 10,1 % frente al 4,4 %; y fatiga, 27,8 % frente al 22,6 %.

Lista tabulada de las reacciones adversas

El perfil de seguridad de Phesgo fue en general congruente con el conocido perfil de seguridad del pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab y quimioterapia, tal como se observó en los grupos tratados con pertuzumab y trastuzumab de los siguientes estudios fundamentales (n = 3344):

- CLEOPATRA, en el que el pertuzumab se administró en combinación con trastuzumab y docetaxel a pacientes con CMm (n = 453).
- NEOSPHERE (n = 309) y TRYPHAENA (n = 218), en los que se administró pertuzumab como tratamiento neoadyuvante en combinación con trastuzumab Y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o incipiente.
- APHINITY, en el que se administró a pacientes con CMi pertuzumab en combinación con trastuzumab y quimioterapia con un taxano, que incluía o no una antraciclina (n = 2364).

En la tabla 3 se presentan las RA que se han notificado en asociación al uso de pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales y en el periodo poscomercialización.

Dado que el pertuzumab y el trastuzumab se usan en combinación con quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de una reacción adversa con un fármaco en particular.

En este apartado se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000) y de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

Tabla 3: Resumen de las reacciones adversas notificadas en los ensayos fundamentales con el pertuzumab y el trastuzumab, así como en el periodo poscomercialización[a]

Reacción adversa (Término preferente del MedDRA) Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Pertuzumab + trastuzumab + quimioterapia[b] Tasa de frecuencia (%)		Categoría de frecuencia
	Cualquier grado %	Grados 3-4 %	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia	31,4	24,2	Muy frecuente
Anemia	24,8	5,7	Muy frecuente
Neutropenia febril[d]	11,9	11,8	Muy frecuente
Leucopenia	10,8	6,1	Muy frecuente
Trastornos cardiacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo[e]	1,4	0,3	Frecuente
Insuficiencia cardiaca congestiva[c]	0,1	<0,1	Poco frecuente
Trastornos oculares			
Lagrimeo aumentado	12,1	-	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	67,9	8,9	Muy frecuente
Náuseas	60,8	1,9	Muy frecuente
Vómitos	30,0	1,7	Muy frecuente
Estomatitis	24,9	1,6	Muy frecuente
Estreñimiento	24,5	0,4	Muy frecuente
Dispepsia	13,2	<0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,7	0,4	Muy frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	44,3	3,3	Muy frecuente
Inflamación de mucosa	23,2	1,5	Muy frecuente
Astenia	20,9	1,5	Muy frecuente
Pirexia	18,9	0,6	Muy frecuente
Edema periférico	16,2	<0,1	Muy frecuente
Reacciones en el lugar de la inyección[f]	12,9	0	Muy frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad	3,3	0,4	Frecuente
Hipersensibilidad al fármaco	2,5	0,4	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	12,8	<0,1	Muy frecuente
Infección respiratoria de vías altas	9,5	0,3	Frecuente
Paroniquia	3,9	<0,1	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Apetito disminuido	23,1	0,8	Muy frecuente
Síndrome de lisis tumoral[g]	Desconocida		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	24,6	0,7	Muy frecuente
Mialgia	24,3	0,8	Muy frecuente
Dolor en una extremidad	10,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	22,7	<0,1	Muy frecuente
Cefalea	21,8	0,4	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica	15,7	0,5	Muy frecuente

Neuropatía periférica	14,7	0,7	Muy frecuente
Mareo	11,2	0,1	Muy frecuente
Parestesia	10,2	0,4	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	15,9	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	15,6	<0,1	Muy frecuente
Tos	15,5	<0,1	Muy frecuente
Disnea	11,5	0,5	Muy frecuente
Derrame pleural	0,9	<0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Alopecia	63,1	<0,1	Muy frecuente
Erupción	26,4	0,5	Muy frecuente
Trastorno ungueal	12,9	0,3	Muy frecuente
Prurito	12,9	<0,1	Muy frecuente
Piel seca	11,7	<0,1	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Sofoco	15,7	0,1	Muy frecuente

[a] La tabla 3 muestra los datos agrupados del periodo de tratamiento total en el estudio CLEOPATRA; del periodo de tratamiento neoadyuvante de los estudios NEOSPHERE y TRYPHAENA; y del periodo de tratamiento del estudio APHINITY). Además, en la tabla 3 se muestra una RA específica de la vía de administración de Phesgo que se ha notificado en el estudio FEDERICA.
[b] En el estudio NEOSPHERE, 108 pacientes recibieron pertuzumab + trastuzumab sin docetaxel, y 94 pacientes recibieron pertuzumab + docetaxel sin trastuzumab.
[c] En el estudio CLEOPATRA, 45 pacientes asignados aleatoriamente al placebo y sin exposición previa al pertuzumab pasaron a recibir el pertuzumab y forman parte de los 3344 pacientes tratados con pertuzumab.
[d] En esta tabla, indica una reacción adversa que ha sido notificada como asociada a un desenlace mortal.
*La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y de insuficiencia cardíaca congestiva refleja los términos preferentes del MedDRA notificados en cada estudio.
[f] Observadas con Phesgo únicamente.
[g] Identificado en el periodo poscomercialización.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Phesgo

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio FEDERICA, la incidencia de insuficiencia cardíaca sintomática (clase III o IV de la escala de la New York Heart Association [NYHA]) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue del 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo frente al 0 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v. De los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática, todos los pacientes tratados con Phesgo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas) hasta la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50% (confirmado mediante la FEVI secundaria) en el 0,4 % de los pacientes tratados con Phesgo y el 0,8 % de los tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, ninguno de los pacientes tratados con Phesgo o con pertuzumab y trastuzumab i.v. se habían recuperado.

Reacciones relacionadas con la inyección o la infusión

En el estudio FEDERICA, se definió una reacción relacionada con la inyección o la infusión como cualquier reacción sistémica notificada en un

plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo o la administración de pertuzumab i.v. en combinación con trastuzumab. Se notificaron reacciones relacionadas con la inyección en el 1,2 % de los pacientes tratados con Phesgo y se registraron reacciones relacionadas con la infusión en el 10,3 % de los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Se notificaron reacciones en el lugar de inyección (definidas como cualquier reacción local notificada en un plazo máximo de 24 h desde la administración de Phesgo) en el 12,9% de los pacientes tratados con Phesgo; todas estas reacciones fueron eventos de grado 1 o 2.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio FEDERICA, la frecuencia global de eventos notificados de hipersensibilidad o anafilaxia relacionados con el tratamiento dirigido contra HER2 fue del 1,6 % en los pacientes tratados con Phesgo y en los pacientes tratados con pertuzumab y trastuzumab i.v.; ninguno de ellos fue de grado 3-4 según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE.UU. (NCI-CTCAE) (versión 4).

Alteraciones analíticas

En el estudio FEDERICA, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en el grupo de Phesgo y en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab i.v.

Pertuzumab y trastuzumab i.v.

Disfunción del ventrículo izquierdo

En el estudio CLEOPATRA, la incidencia de DVI durante el tratamiento del estudio fue mayor en el grupo del placebo que en el grupo tratado con pertuzumab (8,6 % y 6,6 %, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con pertuzumab (1,8 % en el grupo del placebo frente al 1,5 % en el grupo tratado con pertuzumab).
En el estudio NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de pertuzumab como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con pertuzumab, trastuzumab y docetaxel (7,5 %) que en el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9 %). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con pertuzumab y trastuzumab.

En el estudio TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue del 8,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab junto con 5- fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) y a continuación pertuzumab más trastuzumab y docetaxel; del 9,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC; y del 6,6 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardíaca congestiva) fue del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel después de FEC (esto excluye a un paciente que presentó una DVI sintomática durante el tratamiento con FEC, antes de recibir pertuzumab más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3 % en el grupo tratado con pertuzumab en combinación con TCH. Ningún paciente del

grupo tratado con pertuzumab más trastuzumab y FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel presentó una DVI sintomática.

En el periodo de tratamiento neoadyuvante del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de clase III/IV de la NYHA) (insuficiencia cardíaca congestiva según los NCICTCAE [versión 4]) fue del 1,5 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel; ningún paciente (0 %) presentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (término preferente de "reducción de la fracción de eyección" según los NCI-CTCAE [versión 4]) fue del 7 % en el grupo tratado con dosis densas de AC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5 % en el grupo tratado con FEC y a continuación con pertuzumab más trastuzumab y docetaxel.

En el estudio APHINITY, la incidencia de insuficiencia cardiaca sintomática (clase III o IV de la NYHA) con una disminución de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta valores <50 % fue <1 % (0,6 % de los pacientes tratados con pertuzumab frente al 0,2 % de los que recibieron el placebo). En la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos, de los pacientes que presentaron insuficiencia cardiaca sintomática, el 46,7 % de los tratados con pertuzumab y el 66,7 % de los que recibieron el placebo se habían recuperado (se definió la recuperación como valores de la FEVI >50 % en 2 determinaciones consecutivas). La mayoría de los eventos se notificaron en pacientes tratados con una antraciclina. Se notificaron casos de disminución asintomática o levemente sintomática (clase II de la NYHA) de la FEVI de al menos 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial y hasta un valor <50 % en el 2,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 2,8 % de los que recibieron el placebo; de ellos, el 79,7 % de los pacientes tratados con pertuzumab y el 80,6 % de los que recibieron el placebo ya se habían recuperado en la fecha de corte para la inclusión de datos clínicos.

Reacción relacionada con la infusión

En los ensayos fundamentales se definió una reacción relacionada con la infusión como cualquier evento notificado como hipersensibilidad, reacción anafiláctica, reacción aguda a la infusión o síndrome de liberación de citocinas que tuviera lugar durante la infusión o en el mismo día de la infusión. En el estudio CLEOPATRA, la dosis inicial de pertuzumab se administró el día anterior a la administración de trastuzumab y de docetaxel para que fuera posible observar las reacciones asociadas al pertuzumab. El primer día, cuando solo se administró el pertuzumab, la frecuencia total de reacciones relacionadas con la infusión fue del 9,8 % en el grupo del placebo y del 13,2 % en el grupo tratado con pertuzumab; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas. Las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes (≥1,0 %) en el grupo del pertuzumab fueron: pirexia, escalofríos, fatiga, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo, cuando se administraron todos los fármacos el mismo día, las reacciones relacionadas con la infusión registradas con mayor frecuencia (≥1,0 %) en el grupo tratado con pertuzumab fueron: fatiga, hipersensibilidad al fármaco, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos (v. 2.4 Advertencias y precauciones).

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, el pertuzumab se administró el mismo día que los demás fármacos del estudio. Las reacciones relacionadas con la infusión tuvieron lugar en el 18,6-25,0 % de los pacientes el primer día de administración de pertuzumab (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y la intensidad de los eventos concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA; la mayoría de las reacciones fueron leves o moderadas.

Hipersensibilidad y anafilaxia

En el estudio CLEOPATRA, la frecuencia total de eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia notificados fue del 9,3 % en los pacientes que recibieron el placebo y del 11,3 % en los tratados con pertuzumab, de los cuales el 2,5 % y el 2,0 %, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE (versión 3). En conjunto, se registraron eventos de anafilaxia en 2 pacientes del grupo del placebo y 4 del grupo tratado con pertuzumab.

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron con tratamiento. Teniendo en cuenta las modificaciones del tratamiento del estudio que se llevaron a cabo, se consideró que la mayoría de las reacciones eran secundarias a las infusiones de docetaxel.

En ensayos realizados en el contexto del tratamiento neoadyuvante y adyuvante, los eventos de hipersensibilidad y de anafilaxia concordaron con los observados en el estudio CLEOPATRA. En el estudio NEOSPHERE, 2 pacientes del grupo tratado con pertuzumab y docetaxel presentaron eventos de anafilaxia. En los estudios TRYPHAENA y APHINITY, la frecuencia total más elevada de hipersensibilidad y de anafilaxia correspondió al grupo tratado con pertuzumab y TCH (13,2 % y 7,6 %, respectivamente); de ellos, el 2,6 % y el 1,3 % de los eventos, respectivamente, fueron de grado 3-4 según los NCI-CTCAE.

Alteraciones analíticas

En los ensayos fundamentales CLEOPATRA, NEOSPHERE y APHINITY, la incidencia de disminución del recuento de neutrófilos de grado 3-4 según los NCI-CTCAE estaba equilibrada en los grupos tratados con pertuzumab y los grupos de referencia.

Cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa)
Los pacientes toleraron bien el cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa), no se evidenciaron problemas de seguridad nuevos o de trascendencia clínica, y los EA registrados concordaban con los notificados en el estudio FEDERICA y en estudios anteriores en los que se empleó la administración i.v. de pertuzumab y trastuzumab.

Experiencia postcomercialización
No procede

INTERACCIONES: No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas.

Pertuzumab intravenoso

En un subestudio realizado en 37 pacientes del estudio fundamental CLEOPATRA, no se encontró ningún indicio de interacciones farmacológicas entre el pertuzumab y el trastuzumab ni entre el pertuzumab y el docetaxel. Por otra parte, según el análisis de farmacocinética poblacional, tampoco se evidenciaron interacciones farmacocinéticas de trascendencia clínica del docetaxel o el trastuzumab coadministrados con el pertuzumab. Los datos farmacocinéticos de los estudios NEOSPHERE y APHINITY confirmaron la ausencia de interacciones farmacológicas.
Se ha evaluado en cinco estudios los efectos del pertuzumab en la farmacocinética de citotóxicos administrados concomitantemente: docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se evidenció ninguna interacción farmacocinética entre el pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La farmacocinética del pertuzumab en estos estudios fue comparable a la observada en estudios de la monoterapia.

Trastuzumab intravenoso

No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con el trastuzumab. No se han observado interacciones de trascendencia clínica entre el trastuzumab y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró el trastuzumab en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, ni tampoco la farmacocinética del trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como las de sus metabolitos principales, 6-α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro-doxorubicinona (D7D). No están claras la actividad biológica de la D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron variaciones en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética de la capecitabina y del cisplatino cuando se usaron con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con el trastuzumab. Los datos también indicaron que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

DOSIFICACION Y GRUPO ETAREO: Selección de los pacientes

Los pacientes tratados con Phesgo deben presentar un estado tumoral HER2+, definido como una puntuación de 3+ en un análisis validado de

inmunohistoquímica (IHQ) o un índice ≥2,0 en un análisis validado de hibridación in situ (ISH).

Para conseguir resultados exactos y reproducibles, los análisis se realizarán en laboratorios especializados que puedan garantizar la validación de los procedimientos de análisis.

Para obtener instrucciones completas sobre la realización e interpretación de los ensayos, consúltense los prospectos de ensayos validados de determinación del estado tumoral respecto a HER2.

Administración de Phesgo

El tratamiento con Phesgo debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Los pacientes que actualmente están recibiendo pertuzumab y trastuzumab por vía intravenosa (i.v.) pueden pasar a recibir Phesgo.

El cambio del tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. por Phesgo (o viceversa) se investigó en el estudio MO40628.

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Phesgo.

Phesgo es para uso por vía subcutánea (s.c.) en el muslo exclusivamente. No se debe administrar por vía intravenosa (i.v.).

Cáncer de mama metastásico y cáncer de mama incipiente

Consúltense en la tabla 1 las recomendaciones posológicas de Phesgo en el cáncer de mama incipiente y el cáncer de mama metastásico.

Tabla 1: Posología y administración recomendadas de Phesgo

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

	Dosis (independientemente del peso corporal)	Duración aproximada de la inyección s.c.	Periodo de observación[a, b]
Dosis de carga	1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	8 minutos	30 minutos
Dosis de mantenimiento (cada 3 semanas)	600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab	5 minutos	15 minutos

[a] Se observará a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la inyección y reacciones de hipersensibilidad.
[b] El periodo de observación debe comenzar después de la administración de Phesgo y debe concluir antes de cualquier administración posterior de quimioterapia.

En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido <6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab y cada 3 semanas en las administraciones posteriores. En pacientes en tratamiento con pertuzumab y trastuzumab i.v. en los que hayan transcurrido ≥6 semanas desde la última dosis, Phesgo debe administrarse como dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab, seguida por una dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab cada 3 semanas en las administraciones posteriores.

Se alternará el lugar de inyección entre el muslo izquierdo y el derecho únicamente. Las nuevas inyecciones se aplicarán al menos a 2,5 cm de distancia del lugar de inyección anterior, en piel sana y nunca en zonas donde la piel esté enrojecida, contusionada, dura o sea dolorosa a la palpación. No se debe dividir la dosis en dos jeringas o entre dos lugares de administración. Si durante el tratamiento con Phesgo es necesario administrar por vía s.c. otros medicamentos, se inyectarán preferentemente en lugares diferentes.

En los pacientes que estén recibiendo un taxano, Phesgo debe administrarse antes que el taxano. La dosis inicial recomendada de docetaxel, cuando se administre con Phesgo, es de 75 mg/m2.

En los pacientes que reciban un esquema de tratamiento que contenga una antraciclina, Phesgo debe administrarse tras completar en su totalidad el esquema con antraciclina.

Cáncer de mama incipiente (CMi)

En el contexto del tratamiento neoadyuvante (antes del tratamiento quirúrgico), se recomienda tratar a los pacientes con Phesgo durante 3-6 ciclos dependiendo del esquema elegido en combinación con quimioterapia.

En el contexto del tratamiento adyuvante (después del tratamiento quirúrgico), Phesgo debe administrarse durante 1 año en total (un máximo de 18 ciclos, o hasta la recidiva del cáncer o la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento, lo que antes ocurra), como parte de un esquema completo de tratamiento del cáncer de mama incipiente, que incluya quimioterapia convencional con una antraciclina, un taxano o ambos. El tratamiento con Phesgo debe comenzar el día 1 del primer ciclo con un taxano y se debe mantener incluso si se suspende la quimioterapia.

Los pacientes que comiencen a recibir Phesgo en el contexto del tratamiento neoadyuvante deben proseguir el tratamiento adyuvante con Phesgo hasta completar 1 año de tratamiento (un máximo de 18 ciclos).

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Phesgo debe administrarse en combinación con docetaxel hasta la progresión del cáncer o hasta la aparición de reacciones adversas no controlables con tratamiento. El tratamiento con Phesgo puede proseguir incluso si se suspende el tratamiento con docetaxel.

Dosis diferidas u omitidas

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es inferior a 6 semanas, la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab de Phesgo se administrará tan pronto como sea posible. No se esperará hasta la siguiente dosis programada.

Si el periodo entre dos dosis secuenciales es de 6 semanas o superior, se administrará de nuevo la dosis de carga de 1200 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab, seguida a partir de entonces por la dosis de mantenimiento de 600 mg de pertuzumab más 600 mg de trastuzumab cada 3 semanas.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Phesgo.

En lo relativo a las modificaciones de la dosis de antineoplásicos, véanse las fichas técnicas pertinentes.

Reacciones relacionadas con la inyección

Se debe reducir la velocidad de inyección o interrumpir la inyección si el paciente presentara síntomas relacionados con la inyección.

Hipersensibilidad y anafilaxia

Si el paciente sufre una reacción de hipersensibilidad grave (por ejemplo: anafilaxia), se suspenderá la inyección de forma inmediata y definitiva.

Disfunción del ventrículo izquierdo: Véase el apartado Advertencias y precauciones para obtener información sobre las recomendaciones posológicas en caso de disfunción del ventrículo izquierdo.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría
No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en menores de 18 años.

Uso en geriatría
No es necesario ajustar la dosis de Phesgo en pacientes de ≥ 65 años de edad.

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

Disfunción hepática
No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Phesgo en pacientes con disfunción hepática. No se pueden hacer recomendaciones posológicas de Phesgo.

NORMA FARMACOLOGICA: 6.0.0.0N10

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

OBSERVACIONES: Las contraindicaciones, precauciones, advertencias, la fecha de vencimiento y número de lote deben aparecer en las etiquetas y empaques. El titular y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener durante la vigencia del mismo, las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, en dado caso no se encuentre en éstas, se debe ajustar como mínimo a las especificaciones actualizadas del Fabricante y lo requerido para la forma farmacéutica. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este Instituto durante la vigencia del Registro sanitario.
Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas.
Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.

VIDA UTIL: Dieciocho (18) meses a partir de la fecha de fabricación.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO: Consérvese a 2-8 °C. El vial debe mantenerse en el acondicionamiento externo para protegerlo de la luz. no debe congelarse. Una vez transferido

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(60)(1) 742 2121 - Bogotá
www.invima.gov.co
@Invimacolombia

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024015392 DE 9 de Abril de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, delegado mediante Resolución No. 2012030820 del 19 de Octubre de 2012, en ejercicio de las facultades legales conferidas en el Decreto 2078 de 2012, el Decreto Reglamentario 677 de 1995, Decreto 1782 de 2014, Decreto 2106 de 2019 y la Ley 1437 de 2011

del vial a la jeringa, el medicamento es física y químicamente estable durante 28 días a 2-8 °C o 24 horas a 9-30 °C.

EXPEDIENTE No.: 20195789
RADICACIÓN No.: 20201256657

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR como únicos los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicados No. 20201256657 del 30/12/2020, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO CUARTO: APROBAR El Inserto e información para prescribir versión Versión CDS 2.0 de julio del 2020 allegados mediante radicado No. 20201256657 del 30/12/2020.

ARTÍCULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se demostró con estudios de estabilidad naturales y acelerados del producto terminado en el material de envase vial de vidrio tipo I almacenado a 2-8°C de lotes escala comercial soportando 18 meses. El titular adquiere el compromiso de implementar los estudios On-going y tenerlos disponibles cuando se requiera, como evidencia de un programa permanente de aseguramiento de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 16.19 del informe 32 de la OMS acogido mediante Resolución No. 3183 de 1995 y la Resolución 3690 de 2016 por la cual se expidió la guía de estabilidad de medicamentos Biológicos.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR el plan gestión de riesgo (PGR) versión 2.0 del producto PHESGO® allegado mediante radicado No. 20201256657 del 30/12/2020. Deberá informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercializan del producto**"**

ARTÍCULO SEPTIMO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011, al representante legal y/o apoderado del titular del Registro Sanitario del contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra la presente resolución procede únicamente el Recurso de Reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo Ley 1437 de 2011.

ARTÍCULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFÍQUESE Y CÚMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 9 de Abril de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.

LIGIA LORENA RODRÍGUEZ MUÑOZ
DIRECTOR TÉCNICO (E) DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: lleont, Técnico: ecrecientep Revisó: aforeroe

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por LIGIA LORENA RODRIGUEZ MUNOZ
Fecha: 2024/04/09 11:19:24 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia