

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de 14 ml de concentrado contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml. Después de la dilución, un ml de solución contiene aproximadamente 3,36 mg de pertuzumab para la dosis inicial y aproximadamente 1,68 mg de pertuzumab para la dosis de mantenimiento (ver sección 6.6).

Pertuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido en células de mamífero (ovario de hámster chino) por tecnología recombinante de ADN.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

Líquido de transparente a ligeramente opalescente, de incoloro a amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente recidivante irresecable o metastásico, que no han recibido tratamiento previo anti-HER2 o quimioterapia para la enfermedad metastásica.

4.2 Posología y forma de administración

Perjeta está sujeto a prescripción médica restringida y el tratamiento sólo debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en la administración de fármacos antineoplásicos. Perjeta debe ser administrado por un profesional sanitario preparado para manejar la anafilaxia y en un lugar donde se pueda disponer inmediatamente de equipos de reanimación.

Las pacientes tratadas con Perjeta deberán tener un tumor positivo para HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente > 2,0 mediante hibridación in situ (HIS) determinado por un ensayo validado.

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

Posología

La dosis de carga inicial recomendada de Perjeta es de 840 mg, administrados en una perfusión intravenosa de 60 minutos, seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 420 mg administrada durante un periodo de 30 a 60 minutos.

Cuando se administre con Perjeta la dosis de carga inicial recomendada de trastuzumab es 8 mg/kg de peso corporal administrada en perfusión intravenosa seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.

Cuando se administre con Perjeta la dosis inicial recomendada de docetaxel es de 75 mg/m², administrada en lo sucesivo en una pauta cada 3 semanas. La dosis de docetaxel puede aumentarse a 100 mg/m² en los ciclos posteriores si la dosis inicial se tolera bien.

Los medicamentos deben administrarse secuencialmente. Perjeta y trastuzumab se pueden dar en cualquier orden. Cuando el paciente vaya a recibir docetaxel, éste debe administrarse después de Perjeta y trastuzumab. Se recomienda un periodo de observación de 30 a 60 minutos después de cada perfusión de Perjeta y antes del comienzo de la perfusión posterior de trastuzumab o docetaxel (ver sección 4.4).

Las pacientes deben ser tratadas con Perjeta hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad incontrolable.

Retrasos u omisiones de dosis

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

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

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta.

Las pacientes pueden continuar el tratamiento durante periodos de mielosupresión reversible inducida por quimioterapia pero deben ser vigilados estrechamente por si hay complicaciones debidas a la neutropenia durante este tiempo. Para las modificaciones de la dosis de docetaxel, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de docetaxel.

No se recomienda reducir la dosis de trastuzumab; ver la ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) de trastuzumab.

Si se interrumpe el tratamiento con trastuzumab, se debe interrumpir el tratamiento con Perjeta.

Si se interrumpe el uso de docetaxel, puede continuar el tratamiento con Perjeta y trastuzumab hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad incontrolable.

Disfunción ventricular izquierda

La administración de Perjeta y trastuzumab debe retrasarse durante al menos 3 semanas en caso de:

- signos y síntomas que sugieran insuficiencia cardíaca congestiva (Perjeta se debe interrumpir si se confirma fallo cardíaco sintomático)
- un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) a menos del 40 %
- un valor de FEVI del 40-45 % asociado con un descenso ≥ 10 % puntos por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Perjeta y trastuzumab pueden reanudarse si la FEVI se ha recuperado a > 45 % o a un valor del 40-45 % asociado con < 10 % por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Si tras una nueva valoración en aproximadamente 3 semanas, la FEVI no ha mejorado o ha disminuido aún más, debe considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y trastuzumab, a menos que se considere que los efectos beneficiosos para la paciente superan a los riesgos (ver sección 4.4).

Reacciones a la perfusión

Si la paciente sufre una reacción a la perfusión, se puede disminuir la velocidad de la perfusión o interrumpirse ésta (ver sección 4.8). La perfusión puede reanudarse si los síntomas disminuyen. El tratamiento con oxígeno, agonistas beta, antihistamínicos, fluidos i.v. rápidos y antipiréticos pueden también ayudar a aliviar los síntomas. Debe interrumpirse de inmediato la perfusión si la paciente tiene una reacción NCI-CTCAE (anafilaxia) de grado 4, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Perjeta en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se puede hacer una recomendación de las dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que existen pocos datos de farmacocinética disponibles (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Perjeta se administra por vía intravenosa mediante perfusión. No debe administrarse en inyección intravenosa rápida o bolo. Para consultar las instrucciones de dilución de Perjeta antes de la administración, ver sección 6.6.

El período de perfusión recomendado de la dosis inicial es de 60 minutos. Si la primera perfusión se tolera bien, las perfusiones posteriores pueden administrarse en periodos de 30 minutos a 60 minutos (ver sección 4.4).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a pertuzumab o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse (o indicarse) claramente el nombre del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Disfunción ventricular izquierda (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluido Perjeta. Las pacientes que hayan recibido previamente antraciclinas o radioterapia en la región torácica pueden tener un mayor riesgo de disminución de la FEVI. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel no se asoció con una mayor incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DSVI) sintomática ni con descensos de la FEVI en comparación con placebo y trastuzumab y docetaxel (ver sección 4.8).

Perjeta no se ha estudiado en pacientes con: un valor de FEVI antes del inicio del tratamiento ≤ 50 %; antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC); descensos de la FEVI a < 50 % durante el tratamiento adyuvante previo con trastuzumab; o procesos que puedan alterar la función del ventrículo izquierdo como hipertensión no controlada, infarto de miocardio reciente, arritmia cardíaca grave que precise tratamiento o una exposición previa a antraciclinas acumulada > 360 mg/m² de doxorubicina o su equivalente.

Hay que valorar la FEVI antes de iniciar con Perjeta y cada tres ciclos durante el tratamiento para asegurarse de que la FEVI está dentro de los límites normales del centro hospitalario. Si la FEVI es < 40 % o del 40-45 % y asociado con ≥ 10 % puntos por debajo del valor previo al inicio del tratamiento, debe aplazarse la administración de Perjeta y trastuzumab y realizarse una nueva valoración de la FEVI en aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha descendido aún más, debe considerarse seriamente la interrupción de Perjeta y trastuzumab, a menos que se considere que los beneficios para la paciente concreta superan a los riesgos (ver sección 4.2).

Reacciones a la perfusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

Perjeta se ha asociado con reacciones a la perfusión y de hipersensibilidad (ver sección 4.8). Se recomienda la observación estrecha de la paciente durante la primera perfusión y en los 60 minutos siguientes a ella y durante las perfusiones posteriores y en los 30-60 minutos siguientes a ellas tras la administración de Perjeta. Si se produce una reacción a la perfusión, debe reducirse la velocidad de perfusión o interrumpirse ésta, y administrarse el tratamiento médico apropiado. Hay que evaluar y vigilar estrechamente a las pacientes hasta la resolución completa de los signos y síntomas. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en caso de que tenga reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) Grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver secciones 4.2).

Neutropenia febril

Las pacientes tratadas con Perjeta, trastuzumab y docetaxel tienen mayor riesgo de neutropenia febril comparado con las pacientes tratadas con placebo, trastuzumab y docetaxel, especialmente durante los 3 primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.8). Como el recuento más bajo de neutrófilos fue similar en las pacientes tratadas con Perjeta y las pacientes tratadas con placebo, la incidencia mayor de neutropenia febril en las pacientes tratadas con Perjeta se puede asociar a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. En el ensayo pivotal, CLEOPATRA, no se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacocinéticas (FC) entre Perjeta y trastuzumab, o entre Perjeta y docetaxel en un subestudio en 37 pacientes del ensayo pivotal aleatorizado CLEOPATRA. Además, en el análisis FC de la población, no se ha demostrado una evidencia de interacción fármaco-fármaco entre Perjeta y trastuzumab y entre Perjeta y docetaxel.

Se han evaluado en cuatro estudios los efectos de Perjeta sobre la FC de los fármacos citotóxicos, docetaxel, gemcitabina, erlotinib y capecitabina, respectivamente, administrados de forma concomitante. No se observaron indicios de ninguna interacción FC entre Perjeta y cualquiera de estos fármacos. La FC de Perjeta en estos estudios fue similar a la observada en los estudios en monoterapia.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Perjeta y hasta 6 meses después de la última dosis de Perjeta

Embarazo

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

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

Perjeta no se recomienda durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usen métodos anticonceptivos.

Lactancia

Dado que la IgG humana se excreta en la leche materna y se desconoce el potencial de absorción y daño al lactante, debe decidirse si se interrumpe la lactancia o el tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Perjeta para la mujer (ver sección 5.2).

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de Perjeta en más de 1.400 pacientes en el ensayo pivotal CLEOPATRA o en ensayos de fase I y II realizados en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros fármacos antineoplásicos.

En el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA, 407 pacientes recibieron al menos una dosis de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel. Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) más frecuentes (> 50 %) fueron diarrea, alopecia y neutropenia. Las RAM de Grado 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) más frecuentes (> 10 %) fueron neutropenia, neutropenia febril y leucopenia, y las reacciones adversas más graves fueron neutropenia febril, neutropenia y diarrea. Las muertes relacionadas con el tratamiento ocurrieron en 1,2 % de las pacientes del grupo tratado con Perjeta y en 1,5 % de las pacientes del grupo tratado con placebo y fueron principalmente debido a la neutropenia febril y/o infección. Después de 1 año de seguimiento adicional, la disfunción ventricular izquierda

ocurrió con una frecuencia <10 %, en el ensayo clínico pivotal CLEOPATRA (5,4 % en el grupo tratado con Perjeta y 8,6 % en el grupo tratado con placebo, que incluye disfunción sistólica ventricular izquierda sintomática en 1,2 % en el grupo tratado con Perjeta y 3,3 % de las pacientes del grupo tratado con placebo).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 se resumen las RAM del ensayo clínico pivotal CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta combinado con docetaxel y trastuzumab. Como Perjeta se utiliza con trastuzumab y docetaxel, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto. La seguridad de Perjeta en los ensayos de fase I y II fue en general similar a la observada en el ensayo CLEOPATRA, aunque la incidencia y las RAM más frecuentes variaron en función de si Perjeta se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

Las RAM se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema del MedDRA y por categoría de frecuencia:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

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

Tabla 1 Resumen de las RAM del ensayo clínico pivotal CLEOPATRA

Sistema de Clasificación de órganos	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias superiores Nasofaringitis	Paroniquia	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad/reacción anafiláctica° Reacción a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina°°		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito †		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Neuropatía periférica sensitiva Cefalea † Mareo Disgeusia		
Trastornos oculares	Aumento del lagrimeo		

Sistema de Clasificación de órganos	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Trastornos cardíacos		Disfunción ventricular izquierda † (que incluye insuficiencia cardíaca congestiva)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea † Tos †	Derrame pleural	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	Diarrea † Vómitos † Estomatitis Náuseas † Estreñimiento † Dispepsia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Exantema † Alteraciones de las uñas Prurito Piel seca		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis/Inflamación de las mucosas Dolor † Edema † Fiebre Cansancio † Astenia †	Escalofríos	

* Se incluyen reacciones adversas con un desenlace mortal.

† Excepto neutropenia febril, neutropenia, leucopenia, aumento del lagrimeo, enfermedad pulmonar intersticial, paroniquia y alopecia, todos los acontecimientos de esta tabla se notificaron también en al menos un 1 % de los pacientes que participaban en ensayos con Perjeta en monoterapia, aunque no necesariamente el investigador los consideró relacionados causalmente con Perjeta. Los acontecimientos muy frecuentes (notificados en ≥ 10 % de las pacientes tratadas con Perjeta en monoterapia) incluidos en la tabla esta marcados con †.

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

°° Reacción a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina incluye un rango de condiciones distintas dentro del mismo intervalo de tiempo, ver abajo “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

RAM notificadas en pacientes que recibieron Perjeta y trastuzumab tras la interrupción del docetaxel

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, después de la interrupción del tratamiento con docetaxel se notificaron RAM con menos frecuencia. Tras la interrupción del docetaxel, todas las RAM del grupo tratado con Perjeta y trastuzumab aparecieron en <10 % de las pacientes, a excepción de la diarrea (19,1 %), infección de vías respiratorias superiores (12,8 %), exantema (11,7 %), cefalea (11,4 %) y cansancio (11,1 %).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones a la perfusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia

En el ensayo pivotal, se definió la reacción a la perfusión como cualquier acontecimiento (independientemente de su causalidad) descrito como reacción de hipersensibilidad, anafiláctica, reacción aguda a la perfusión o síndrome de liberación de citoquina ocurrido durante una perfusión o en el mismo día que la perfusión. En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la dosis inicial de Perjeta se administró el día antes que trastuzumab y docetaxel para permitir la revisión de las reacciones asociadas con Perjeta. En el primer día cuando sólo se administró Perjeta, la frecuencia total de reacciones a la perfusión fue del 9,8 %

en el grupo tratado con placebo y del 13,0 % en el grupo tratado con Perjeta, y la mayoría de las reacciones a la perfusión fueron leves o moderadas. Las reacciones a la perfusión más frecuentes (> 1,0 %) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, cansancio, cefalea, astenia, hipersensibilidad y vómitos.

Durante el segundo ciclo cuando todos los fármacos se administraron en el mismo día, las reacciones a la perfusión más frecuentes (> 1,0 %) en el grupo tratado con Perjeta fueron cansancio, disgeusia, hipersensibilidad, mialgia y vómitos.

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia (no incluyen reacciones agudas a la perfusión/síndrome de liberación de citoquina) durante el periodo entero de tratamiento fue del 9,1 % en el grupo tratadas con placebo y del 10,8 % en el grupo tratadas con Perjeta; de ellas, el 2,5 % y el 2 % fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE, respectivamente. En total, 2 pacientes del grupo tratado con placebo y 4 pacientes del grupo tratado con Perjeta tuvieron acontecimientos descritos como anafilaxia por el investigador (ver sección 4.4).

En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron en el curso del tratamiento. Basándose en las modificaciones del tratamiento del estudio realizadas, la mayoría de las reacciones se determinaron como consecuentes a las perfusiones de docetaxel.

Neutropenia febril

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

Diarrea

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

Exantema

El exantema ocurrió en un 45,2 % de las pacientes tratadas con Perjeta, comparado con un 36,0 % de las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 ó 2 de gravedad, ocurrieron en los 2 primeros ciclos y respondieron a los tratamientos estándar tales como tratamiento tópico u oral del acné.

Anomalías analíticas

La incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE (versión 3) fue similar en los dos grupos de tratamiento (85,9 % de las pacientes tratadas con Perjeta y 86,6 % de las pacientes tratadas con placebo, que incluyeron un 61,0 % y 64,3 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V*](#)

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de Perjeta. En los ensayos clínicos no se han evaluado dosis únicas superiores a 25 mg/kg (1.727 mg).

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC13.

Mecanismo de acción

Perjeta es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido específicamente contra el dominio de dimerización extracelular (subdominio II) de la proteína receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), por lo que bloquea la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, Perjeta inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteincinasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis de las células, respectivamente. Además, Perjeta media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque Perjeta administrado en monoterapia, inhibía la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de Perjeta y trastuzumab potenciaba notablemente la actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto que sobreexpresaban HER2.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Perjeta en el cáncer de mama HER2-positivo está avalada por un ensayo comparativo de fase III aleatorizado en cáncer de mama metastásico y por dos ensayos de fase II (un ensayo de un solo grupo en cáncer de mama metastásico y un ensayo aleatorizado comparativo en un contexto neoadyuvante).

Cáncer de mama metastásico

Perjeta combinado con trastuzumab y docetaxel

CLEOPATRA es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo realizado en 808 pacientes con cáncer de mama localmente recidivante irreseccable o metastásico HER2 positivo. Las pacientes con factores de riesgo cardíacos de importancia clínica no se incluyeron (ver sección 4.4). Debido a la exclusión de pacientes con metástasis cerebrales no existen datos disponibles de la acción de Perjeta sobre las metástasis cerebrales. Hay datos muy limitados disponibles en pacientes con enfermedad localmente recidivante irreseccable. Las pacientes fueron aleatorizadas 1:1 para recibir placebo + trastuzumab + docetaxel o Perjeta + trastuzumab + docetaxel.

Se dio una dosis estándar de Perjeta y trastuzumab en una pauta cada 3 semanas. Se trató a las pacientes con Perjeta y trastuzumab hasta que se producía progresión de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad incontrolable. El docetaxel se administró en una dosis inicial de 75 mg/m² en perfusión intravenosa cada tres semanas durante al menos 6 ciclos. La dosis de docetaxel podía aumentarse a 100 mg/m² a criterio del investigador si la dosis inicial se toleraba bien.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), valorada por un centro de revisión independiente (CRI) y definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o de fallecimiento (por cualquier causa) si la muerte se producía en las 18 semanas siguientes a la última valoración del tumor.

Alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales (es decir, con receptores de estrógenos positivos y/o receptores de progesterona positivos) y alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento habían recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante previo. La mayoría de las pacientes habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas y un 11 % de todas las pacientes habían recibido previamente trastuzumab. Un total de 43 % de pacientes de ambos grupos de tratamiento habían recibido previamente radioterapia. La mediana de la FEVI de los pacientes al inicio fue de 65,0% (rango 50 % – 88 %) en ambos grupos.

Los resultados de eficacia del ensayo CLEOPATRA están resumidos en la tabla 2. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP valorada por el CRI en el grupo tratado con Perjeta comparado con el grupo tratado con placebo. Los resultados de la SLP valorada por el investigador fueron similares a los de la SLP valorada por el CRI.

Tabla 2. Resumen de la eficacia del ensayo CLEOPATRA

Parámetro	Placebo + trastuzumab + docetaxel n=406	Perjeta + trastuzumab + docetaxel n=402	HR (IC del 95 %)	Valor de p
Supervivencia libre de progresión (revisión independiente) – variable principal				
Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	242 (59 %) 12,4	191 (47,5 %) 18,5	0,62 [0,51;0,75]	<0,0001
Supervivencia global				
Nº de pacientes con un evento * Mediana, meses	154 (37,9 %) 37,6	113 (28,1 %) No alcanzada	0,66 [0,52;0,84]	0,0008*
Tasa de respuesta objetiva (TRO)^				
Nº de pacientes con enfermedad medible	336	343	Diferencia en TRO	0,0011
Pacientes con respuesta** IC del 95 % para la TRO	233 (69,3 %) [64,1; 74,2]	275 (80,2 %) [75,6; 84,3]	10,8 % [4,2;17,5]%	
Respuesta completa (RC)	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta parcial (RP)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Progresión de la enfermedad (PE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Duración de la respuesta†^				
n= Mediana, semanas IC del 95 % para la mediana	233 54,1 [46;54]	275 87,6 [71;106]		

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

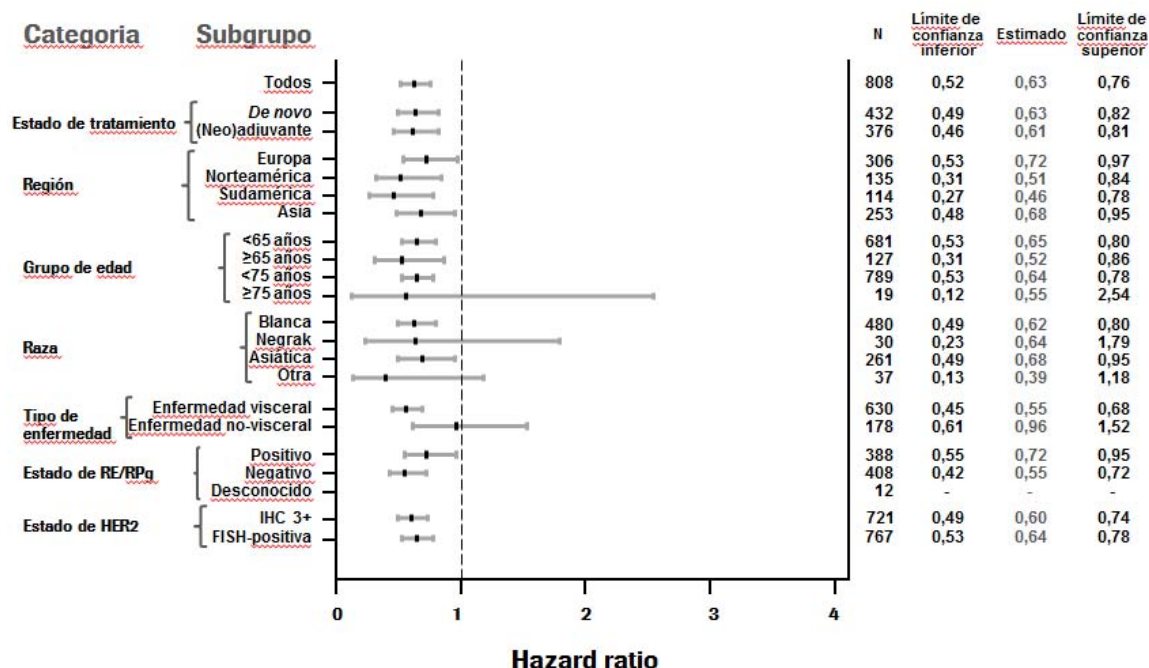
** Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.

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

^ La tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta se basan en las valoraciones del tumor por el CRI

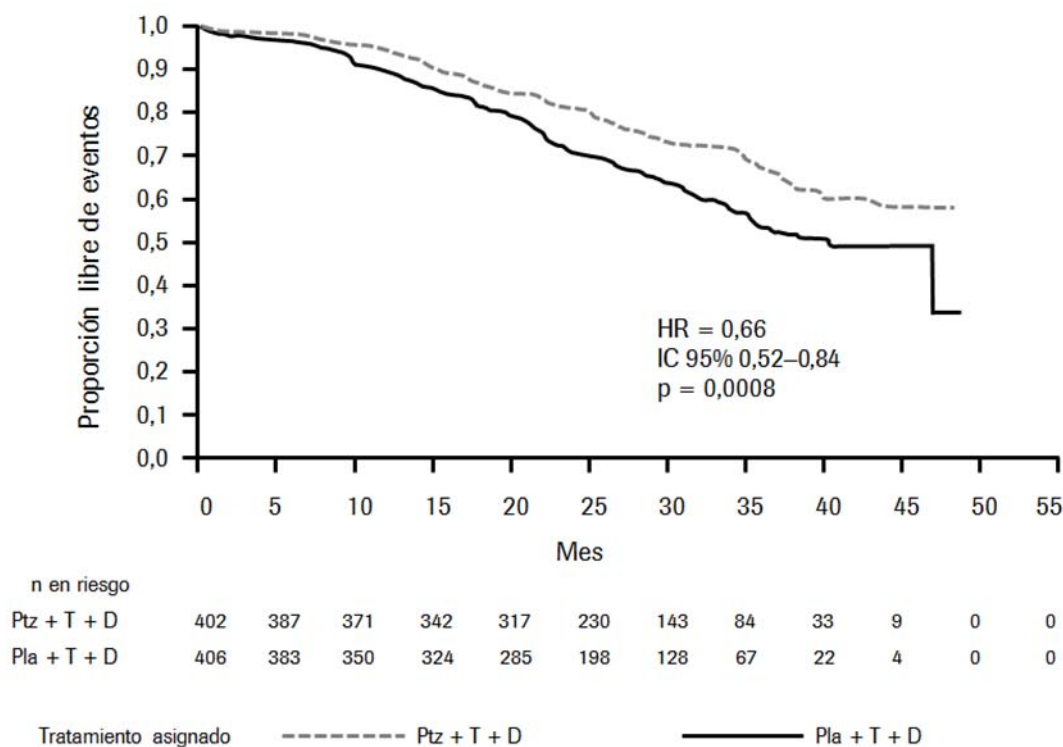
Se observaron resultados constantes en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos los subgrupos basados en los factores de estratificación de la región geográfica y el tratamiento adyuvante/neoadyuvante previo o de novo del cáncer de mama metastásico (ver Figura 1). Un análisis exploratorio adicional posterior mostró que en los pacientes que habían recibido trastuzumab previamente (n=88), el hazard ratio para la SLP valorada por el CRI fue de 0,62 (IC 95% 0,35; 1,07) comparado con 0,60 (IC 95% 0,43; 0,83) en los pacientes que habían recibido tratamiento previo que no incluía trastuzumab (n=288).

Figura 1 SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



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

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en la Calidad de Vida relacionada con la Salud valorada mediante las puntuaciones TOI-SFB del FACT-B.

Información adicional de apoyo procedente de ensayos clínicos

BO17929 - ensayo de un solo grupo en cáncer de mama metastásico

El BO17929 fue un ensayo de fase II, no aleatorizado realizado en pacientes con cáncer de mama metastásico cuyos tumores habían progresado durante el tratamiento con trastuzumab. El tratamiento con Perjeta y trastuzumab tuvo una tasa de respuesta de 24,2 %, y además un 25,8% de las pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad que duró al menos 6 meses, indicando que Perjeta es activo tras la progresión a trastuzumab.

WO20697 - ensayo comparativo aleatorizado en contexto neoadyuvante

NeoSphere (WO20697) es un ensayo de fase II multicéntrico internacional con Perjeta y se realizó en 417 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo diagnosticado *de novo* que no habían recibido tratamiento previo con trastuzumab. Antes de la intervención quirúrgica, se aleatorizó a las pacientes a uno de los cuatro grupos de tratamiento como se indica en la Tabla 3. La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) después del tratamiento neoadyuvante. Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3 Estudio WO20697: Resumen de la variable principal de eficacia- tasa de RpC (población por intención de tratar)

	Grupo A trastuzumab +docetaxel¹	Grupo B Perjeta + trastuzumab +docetaxel¹	Grupo C Perjeta + trastuzumab¹	Grupo D Perjeta + docetaxel¹
	(N = 107)	(N = 107)	(N = 107)	(n=96)
Tasas de RpC ² IC del 95% tasas de RpC ³	31 (29,0%) [20,6; 38,5]	49 (45,8%) [36,1; 55,7]	18 (16,8%) [10,3; 25,3]	23 (24,0%) [15,8; 33,7]
Diferencia en tasas de RpC ⁴ IC del 95% para la diferencia en tasas de RpC ⁵		+16,8% [3,5; 30,1]	-12,2% [-23,8; -0,5]	-21,8% [-35,1; -8,5]
valor de p (correl. de Simes para la prueba CMH) ⁶		0,0141	0,0198	0,0030

1 Perjeta y/o trastuzumab se administraron a la dosis estándar en una pauta cada 3 semanas durante 4 ciclos.

Docetaxel: 75 mg/m², se fue aumentando si se toleraba a 100 mg/m² intravenoso cada 3 semanas durante 4 ciclos.

2 RpC definida como la eliminación de toda la enfermedad invasiva de la mama.

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

4 Se comparan los grupos de tratamiento B y C con el grupo A, mientras que el grupo D se compara con el grupo B.

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

6 Valor de p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste por multiplicidad de Simes.

Inmunogenicidad

Las pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) frente a Perjeta en varios momentos. Aproximadamente el 2,8 % (11/386 pacientes) de las pacientes tratadas con Perjeta y el 6,2 % (23/372 pacientes) de las pacientes tratadas con placebo dieron positivo para ATA. De estas 34 pacientes, ninguna tuvo reacciones graves (Grado 4 NCI-CTCAE) a la perfusión o reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) claramente relacionadas con ATA. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 relacionadas con ATA detectables ocurrieron en 2 de 366 pacientes tratadas con Perjeta (0,5 %) en ensayos de fase I y II. Actualmente no existen datos suficientes para evaluar los efectos de ATA en la eficacia de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Perjeta en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

Perjeta se administra en perfusión intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

Distribución

Entre todos los ensayos clínicos, el volumen de distribución central (Vc) y periférico (Vp) en el compartimiento de un paciente típico, fue de 3,11 litros y de 2,46 litros, respectivamente.

Biotransformación

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

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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

Pacientes de edad avanzada

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Otras poblaciones especiales

El análisis de FC poblacional no indicó diferencias FC basadas en la edad, el sexo y la raza (japoneses frente a no japoneses). La albúmina basal y el peso corporal magro fueron las covariables más importantes que influían en el CL. El CL descendió en pacientes con concentraciones de albúmina basales más altas y aumentó en pacientes con mayor peso corporal magro. Sin embargo, los análisis de sensibilidad realizados con la dosis y la pauta recomendadas de Perjeta mostraron que en los valores extremos de estas dos covariables no había una repercusión importante sobre la capacidad de alcanzar las concentraciones diana en estado de equilibrio identificadas en los modelos de xenoinjertos tumorales preclínicos. Por consiguiente, basándose en estas covariables no es necesario ajustar la posología de Perjeta.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de pertuzumab. De los estudios de toxicidad de dosis repetidas realizados en monos cynomolgus no se puede sacar una conclusión definitiva de las reacciones adversas sobre los órganos reproductores masculinos.

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

En monos cynomolgus, la administración IV semanal de pertuzumab en dosis de hasta 150 mg/kg/dosis se toleró bien en general. Con dosis de 15 mg/kg y superiores, se observó diarrea asociada con el tratamiento leve e intermitente. En un subgrupo de monos, la administración crónica (7 a 26 dosis semanales) originó episodios de diarrea secretoria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con cuidados paliativos incluyendo tratamiento de reposición de líquidos intravenosos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial
L-histidina
Sacarosa
Polisorbato 20
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir
2 años.

Solución diluida

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

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8 °C).

No congelar.

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

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho butílico) que contiene 14 ml de solución.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Perjeta no contiene conservantes antimicrobianos. Por consiguiente, hay que tener cuidado de garantizar la esterilidad de la solución preparada para perfusión y debe prepararla un profesional sanitario.

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

No se debe agitar el vial. Se deben extraer 14 ml de concentrado de Perjeta del vial y diluirlo en bolsas para perfusión de PVC o de poliolefina sin PVC de 250 ml con una solución para perfusión de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %). Después de la dilución, un ml de la solución contiene aproximadamente 3,36 mg de pertuzumab (840 mg/250 ml) para la dosis inicial en la que se necesitan dos viales y aproximadamente 1,68 mg de pertuzumab (420 mg/250 ml) para la dosis de mantenimiento en la que se necesita un vial.

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

Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de la administración en busca de partículas y cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, no se debe usar la solución. Una vez preparada la infusión, debe administrarse de inmediato (ver sección 6.3).

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/813/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04/Marzo/2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL DEL PRINCIPIO ACTIVO
BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA
LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y
USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON
LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL
MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico(s).

Genentech, Inc.
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688-9431
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Whylen
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado anualmente hasta la renovación:

Cuando coincida la presentación de un informe periódico de seguridad con la actualización del PGR, ambos documentos deberán presentarse conjuntamente.

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
MO22324 (PHEREXA) Ensayo multicéntrico de Fase III aleatorizado para comparar la combinación de trastuzumab y capecitabina, con o sin pertuzumab, en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 que hayan progresado tras una línea de tratamiento basado en trastuzumab en el contexto metastásico.	Diciembre 2015
MO28047 (PERUSE) Ensayo multicéntrico, abierto, con un solo grupo de tratamiento de pertuzumab en combinación con trastuzumab y un taxano como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama avanzado (metastásico o localmente recidivante) HER2-positivo.	Diciembre 2016

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión
pertuzumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de 14 ml contiene 420 mg de pertuzumab a una concentración de 30 mg/ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, L-histidina, Sacarosa y Polisorbato 20.
Agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
420 mg/14 ml
1 x 14 ml

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución
No agitar
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (2°C - 8°C)

No congelar.

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Limited

6 Falcon Way

Shire Park

Welwyn Garden City

AL7 1TW

Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/813/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión
pertuzumab
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa tras dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

420 mg/14 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: Información para el usuario

Perjeta 420 mg concentrado para solución para perfusión pertuzumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Perjeta y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Perjeta
3. Cómo se le administra Perjeta
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Perjeta
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Perjeta y para qué se utiliza

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

- Se ha identificado que el cáncer es del tipo “HER2-positivo” – su médico le hará pruebas para averiguar si es así.
- El cáncer se ha extendido a otras partes del cuerpo (ha metastatizado) y no ha sido tratado previamente con un medicamento para el cáncer (quimioterapia) u otros medicamentos que se unen al HER2, o bien si el cáncer ha progresado después de un tratamiento previo.

Además de Perjeta, recibirá también trastuzumab y el medicamento quimioterápico docetaxel. La información sobre estos medicamentos se describe en prospectos independientes. Pida al médico o enfermero que le dé información sobre estos otros medicamentos.

Cómo actúa Perjeta

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

Perjeta reconoce y se une a un objetivo denominado “receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2”, (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando Perjeta se une a las células cancerosas HER2, puede retrasar o detener el crecimiento de las células cancerosas, o puede destruirlas.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Perjeta

No deben administrarle Perjeta:

- Si es alérgico al pertuzumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Si no está seguro, hable con su médico o enfermero antes de que le administren Perjeta.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Perjeta si:

- Ha tenido alguna vez problemas de corazón (como insuficiencia cardíaca, tratamiento por latidos cardíacos irregulares graves, hipertensión no controlada, ataque al corazón reciente); su médico hará pruebas para comprobar si su corazón funciona bien.
- Ha tenido alguna vez problemas cardíacos durante el tratamiento previo con trastuzumab.
- Ha recibido alguna vez un medicamento de quimioterapia del grupo llamado antraciclinas como por ejemplo, doxorubicina o epirubicina; estos medicamentos pueden dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de sufrir problemas cardíacos con Perjeta.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Perjeta.

Reacciones a la perfusión

Pueden ocurrir reacciones a la perfusión, reacciones alérgicas o anafilácticas (más graves que las alérgicas). Su médico o enfermero comprobará si aparecen efectos adversos durante la perfusión y en los 30 a 60 minutos siguientes a ella. Si tuviera cualquier reacción grave, su médico interrumpirá el tratamiento con Perjeta. Ver en el apartado de los “Efectos adversos graves” de la sección 4 más detalles sobre las reacciones a la perfusión que hay que vigilar durante y después de la perfusión.

Problemas cardíacos

El tratamiento con Perjeta puede afectar al corazón. Por consiguiente, se comprobará el funcionamiento de su corazón antes de y durante el tratamiento con Perjeta. Ver en el apartado de los “Efectos adversos graves” de la sección 4 más detalles sobre los signos de problemas cardíacos que hay que vigilar.

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

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

Uso en niños y adolescentes

No se recomienda Perjeta a pacientes menores de 18 años porque no se dispone de información sobre su eficacia en este grupo de edad.

Uso de Perjeta con otros medicamentos

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta y los medicamentos a base de plantas.

Embarazo y lactancia

Antes de empezar el tratamiento, debe informar a su médico o enfermero si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada. Se le informará de los beneficios y los riesgos para usted y su hijo de tomar Perjeta durante el embarazo.

- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Perjeta o en los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento.
- Pregunte a su médico si puede dar el pecho durante o después del tratamiento con Perjeta.

Perjeta puede dañar al feto. Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Perjeta y en los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento. Consulte con su médico el mejor método anticonceptivo para usted.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo se le administra Perjeta

Administración de este medicamento

Un médico o enfermero le administrará Perjeta en un hospital o clínica.

- Se administra mediante goteo en una vena (perfusión intravenosa) una vez cada tres semanas.
- La cantidad de medicamento que se le administre y la duración de la perfusión serán diferentes durante la primera dosis y las siguientes dosis.
- El número de perfusiones que le administren dependerá de cómo responda al tratamiento.
- Perjeta se administra con otros tratamientos para el cáncer (trastuzumab y docetaxel).

En la primera perfusión:

- Se le administrarán 840 mg de Perjeta en 60 minutos. Su médico o enfermero comprobará si aparecen efectos adversos durante la perfusión y en los 60 minutos siguientes a ella.
- Le administrarán también trastuzumab y docetaxel.

En todas las perfusiones siguientes, si se toleró bien la primera perfusión:

- Se le administrarán 420 mg de Perjeta en 30 a 60 minutos. Su médico o enfermero comprobará si aparecen efectos adversos durante la perfusión y en los 30 a 60 minutos siguientes a ella.
- Le administrarán también trastuzumab y docetaxel.

Para más información sobre la administración de trastuzumab y docetaxel (que también pueden causar efectos adversos), ver el prospecto de estos productos para comprender el uso de estos medicamentos. Si tiene dudas sobre estos medicamentos, consulte a su médico o enfermero.

Si olvidó usar Perjeta

Si olvida o no acude a su cita para recibir Perjeta, pida otra cita lo antes posible. Si han pasado 6 semanas o más desde la última visita:

- Se le administrará una dosis más alta de Perjeta de 840 mg
- Se le administrarán también trastuzumab y docetaxel.

Si interrumpe el tratamiento con Perjeta

No deje de usar este medicamento sin hablar antes con su médico. Es importante que se le administren todas las dosis que están recomendadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a un médico o enfermero de inmediato si advierte cualquiera de los efectos adversos siguientes:

- Los efectos adversos más frecuentes que pueden ocurrir en 2 de cada 3 pacientes son diarrea, caída del cabello y disminución del número de glóbulos blancos (mostrado en un análisis de sangre) con o sin fiebre.
- En aproximadamente 13 de cada 100 pacientes pueden ocurrir reacciones a la perfusión que incluyen náuseas, fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, pérdida de apetito. Pueden ocurrir reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) en 1 de cada 10 pacientes. Entre ellas se incluyen hinchazón de la cara y la garganta con dificultad para respirar.
- Los síntomas de problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) se han observado en 5 de cada 100 pacientes y pueden ser tos, dificultad respiratoria al dormir en posición horizontal e hinchazón (retención de líquidos) de piernas o brazos.

Informe a un médico o enfermero inmediatamente si observa cualquiera de los efectos adversos anteriores.

Otros efectos adversos

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

- Sensación de mareo
- Fiebre
- Dificultad respiratoria
- Mayor producción de lágrimas
- Imposibilidad de dormir
- Descenso del número de glóbulos rojos, mostrado en un análisis de sangre
- Dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o moqueo nasal, síntomas seudogripales y fiebre
- Sensaciones de debilidad, entumecimiento, hormigueo o pinchazos que afectan sobre todo a los pies y las piernas
- Problemas en las uñas
- Pérdida o alteración del gusto
- Náuseas o vómitos
- Disminución del apetito
- Erupción, sequedad, picor o acné en la piel
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular
- Dolor (dolor de huesos, cuello, pecho, abdomen)
- Inflamación del tubo digestivo (ej. dolor de boca)
- Hinchazón de tobillos u otras partes del cuerpo por la retención de una cantidad excesiva de agua

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

- Líquido en los pulmones que causa dificultad para respirar
- Inflamación del lecho de las uñas en su unión con la piel
- Un proceso en el que el ventrículo izquierdo del corazón está funcionalmente alterado con o sin síntomas

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

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Anexo V](#)*. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Si sufre alguno de los síntomas anteriores después de que se haya interrumpido el tratamiento con Perjeta, debe consultar a su médico de inmediato e informarle de que se le ha tratado previamente con Perjeta.

Algunos de los efectos adversos que sufra pueden deberse a su cáncer de mama. Si se le administra Perjeta con trastuzumab y docetaxel al mismo tiempo, algunos efectos adversos también pueden deberse a estos otros medicamentos.

5. Conservación de Perjeta

Perjeta lo conservarán los profesionales sanitarios en el hospital o la clínica. Los detalles sobre la conservación son los siguientes:

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Conservar en nevera (2°C - 8°C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No utilice este medicamento si observa partículas en el líquido o tiene un color raro (ver la sección 6).
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Perjeta

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

Aspecto de Perjeta y contenido del envase

Perjeta es un concentrado para solución para perfusión. Es un líquido de transparente a ligeramente perlado (opalescente), de incoloro a amarillo pálido. Se suministra en un vial de vidrio que contiene 14 ml de concentrado.

Cada envase contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Reino Unido

Responsable de la fabricación

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o.
Tel: + 385 1 47 22 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.