

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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. Despues de la dilución, un ml de solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab para la dosis inicial y aproximadamente 1,59 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.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de 14 ml contiene 2,8 mg de polisorbato 20.

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

Cáncer de mama precoz

Perjeta está indicado en combinación con trastuzumab y quimioterapia en:

- el tratamiento neoadyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo, localmente avanzado, inflamatorio, o en estadio temprano con alto riesgo de recaída (ver sección 5.1)
- el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo con alto riesgo de recaída (ver sección 5.1)

Cáncer de mama metastásico

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 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.

Posología

Las pacientes tratadas con Perjeta deben tener un tumor positivo para HER2, definido con una puntuación de 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) y/o un cociente $\geq 2,0$ 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.

La dosis de carga inicial recomendada de pertuzumab 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. Se recomienda un periodo de observación de 30-60 minutos después de completar cada perfusión. El periodo de observación se debe completar antes del comienzo de la perfusión posterior de trastuzumab o quimioterapia (ver sección 4.4).

Perjeta y trastuzumab se deben administrar de forma secuencial y no mezclarse en la misma bolsa de perfusión. Perjeta y trastuzumab pueden ser administrados en cualquier orden. Cuando se administre con Perjeta la recomendación es seguir una pauta cada 3 semanas para trastuzumab administrado como:

- una perfusión IV con una dosis de carga inicial de trastuzumab de 8 mg/kg de peso corporal seguida luego cada 3 semanas de una dosis de mantenimiento de 6 mg/kg de peso corporal.
 -
 - una dosis fija subcutánea de trastuzumab en inyección (600 mg) cada 3 semanas independientemente del peso corporal de la paciente.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un taxano, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados antes que el taxano.

Cuando se administre con Perjeta, docetaxel se puede iniciar a 75 mg/m^2 y, posteriormente, aumentar a 100 mg/m^2 dependiendo del régimen elegido y la tolerabilidad de la dosis inicial. De forma alternativa, docetaxel se puede administrar a 100 mg/m^2 en una pauta cada 3 semanas desde el inicio, de nuevo dependiendo del régimen elegido. Si se utiliza un régimen basado en carboplatino, la dosis recomendada de docetaxel es 75 mg/m^2 (sin aumento de dosis). Cuando se administre con Perjeta en adyuvancia, la dosis recomendada de paclitaxel es de 80 mg/m^2 una vez a la semana durante 12 ciclos semanales.

En los pacientes a los que se les vaya a administrar un régimen basado en antraciclinas, Perjeta y trastuzumab deben ser administrados tras completarse todo el régimen basado en antraciclinas (ver sección 4.4).

Cáncer de mama metastásico

Perjeta debe ser administrado en combinación con trastuzumab y docetaxel. El tratamiento con Perjeta y trastuzumab se puede continuar hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable incluso si se ha interrumpido el tratamiento con docetaxel.

Cáncer de mama precoz

En neoadyuvancia, Perjeta debe ser administrado durante 3 a 6 ciclos en combinación con trastuzumab y quimioterapia, como parte de un régimen de tratamiento completo para cáncer de mama precoz (ver sección 5.1).

En adyuvancia, Perjeta debe ser administrado en combinación con trastuzumab hasta un total de un año (hasta 18 ciclos o hasta recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes) como parte de un régimen completo para el cáncer de mama precoz e independiente del momento en que se haya realizado la cirugía. El tratamiento debe incluir la quimioterapia habitual basada en antraciclina y/o taxano. Se debe iniciar el tratamiento con Perjeta y trastuzumab el día 1 del primer ciclo con taxano y debe continuar incluso en caso de que se interrumpa la quimioterapia.

Retrasos u omisiones de dosis

Para recomendaciones sobre retrasos u omisiones de dosis, ver Tabla 1 a continuación.

Tabla 1 Recomendaciones en caso de retrasos u omisiones de dosis

Intervalo entre dos perfusiones consecutivas	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 semanas	La dosis de 420 mg de pertuzumab debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver al esquema previsto original.	La dosis de 6mg/kg de trastuzumab IV debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista. En lo sucesivo, volver a la pauta prevista original.	La dosis fija de 600 mg de trastuzumab SC debe administrarse lo antes posible. No esperar a la siguiente dosis prevista.
≥ 6 semanas	La dosis de carga de 840 mg de pertuzumab se debe volver a administrar en una perfusión de 60 minutos, seguida de una dosis de mantenimiento IV de 420 mg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas.	La dosis de carga de 8mg/kg de trastuzumab IV se debe volver a administrar durante aproximadamente 90 minutos, seguido de una dosis de mantenimiento IV de 6 mg/kg administrada en lo sucesivo cada 3 semanas.	

Modificación de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Perjeta ni de trastuzumab. Por favor, consulte la Ficha Técnica (Resumen de las Características del Producto, RCP) de trastuzumab para obtener información más detallada.

Las pacientes pueden continuar el tratamiento durante períodos 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 y otras quimioterapias, ver el correspondiente RCP.

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

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 (ver sección 4.4 para más detalles).

Pacientes con cáncer de mama metastásico

Los pacientes deben de tener una fracción de eyeccción del ventrículo izquierdo (FEVI) de $\geq 50\%$ antes del tratamiento. Perjeta y trastuzumab se deben suspender durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de FEVI a menos del 40 %
- un valor de la FEVI del 40-45 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo 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 una diferencia de < 10 puntos porcentuales por debajo del valor previo al inicio del tratamiento.

Pacientes con cáncer de mama precoz

Los pacientes deben de tener una FEVI de $\geq 55\%$ antes del tratamiento ($\geq 50\%$ tras haber completado la quimioterapia con antraciclina, si ésta se ha administrado). Perjeta y trastuzumab se deben suspender durante al menos 3 semanas en caso de:

- un descenso de la FEVI a menos del 50 % asociado con un descenso ≥ 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Perjeta y trastuzumab se pueden reanudar si la FEVI se ha recuperado a $\geq 50\%$ o a una diferencia < 10 puntos porcentuales por debajo de los valores previos al inicio del tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

No se observaron diferencias significativas en la eficacia de Perjeta entre pacientes ≥ 65 y < 65 años. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años de edad. Se dispone de datos limitados en pacientes > 75 años de edad. Ver sección 4.8 para la evaluación de seguridad de Perjeta en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de pertuzumab 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).

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.

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 las secciones 6.2 y 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 períodos de 30 minutos a 60 minutos (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 su administración (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.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Debe interrumpirse de inmediato y de forma permanente 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).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe consignarse claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Disfunción ventricular izquierda (incluida insuficiencia cardíaca congestiva)

Se han notificado descensos de la FEVI con fármacos que antagonizan la actividad HER2, incluido Perjeta. La incidencia de disfunción sistólica ventricular izquierda (DVI) [fallo cardíaco congestivo] fue mayor en pacientes tratados con Perjeta en combinación con trastuzumab y quimioterapia comparados con los tratados con trastuzumab y quimioterapia. Los pacientes tratados previamente con antraciclinas o los tratados previamente con radioterapia en la región torácica pueden tener un riesgo mayor de disminución de la FEVI. La mayoría de los casos reportados de fallo cardíaco sintomático en adyuvancia fueron pacientes que habían recibido quimioterapia basada en antraciclinas (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 el tratamiento con Perjeta y a intervalos regulares durante el tratamiento con Perjeta (p.ej. una vez durante el tratamiento neoadyuvante y cada 12 semanas en el contexto adyuvante o metastásico) para asegurarse de que la FEVI está dentro de los límites normales. Si la FEVI disminuye según se indica en la sección 4.2 y no ha mejorado o ha descendido aún más en la valoración siguiente, 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.

Se debe considerar detenidamente el riesgo cardiaco y balancear frente a la necesidad clínica de cada paciente antes de utilizar Perjeta con una antraciclinina. Según las acciones farmacológicas entre los fármacos dirigidos al HER2 y las antraciclinas, se podría esperar que el riesgo de toxicidad cardíaca sea mayor con el uso concomitante de Perjeta y antraciclinas que con el uso secuencial de éstos.

Se ha evaluado en los estudios APHINITY y BERENICE el uso secuencial de Perjeta (en combinación con trastuzumab y un taxano) tras haberse administrado epirubicina o doxorubicina como componentes de regímenes basados en antraciclinas. Sin embargo, sólo se dispone de datos limitados de seguridad en el uso concomitante de Perjeta y una antraciclinina. En el ensayo TRYphaena, Perjeta se administró simultáneamente con epirubicina como parte de un régimen FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida) (ver las secciones 4.8 y 5.1). Solo se trataron pacientes no tratados con quimioterapia (que previamente no habían recibido quimioterapia) y éstos recibieron dosis bajas acumuladas de epirubicina (hasta 300 mg/m²). En este ensayo, la seguridad cardíaca fue similar a la observada en pacientes a los que se les dio el mismo régimen pero con Perjeta administrado de manera secuencial (tras la quimioterapia con FEC).

Reacciones a la perfusión

Perjeta se ha asociado con reacciones a la perfusión, incluyendo acontecimientos con desenlace mortal (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 de Perjeta y en los 30-60 minutos siguientes a ellas. Si se produce una reacción a la perfusión importante, se debe reducir 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 considerar la interrupción permanente de Perjeta en pacientes con reacciones a la perfusión graves. Esta valoración clínica se debe basar en la gravedad de la reacción precedente y en la respuesta al tratamiento administrado para la reacción adversa (ver sección 4.2).

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

Los pacientes deben ser observados estrechamente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Con Perjeta se ha observado hipersensibilidad grave, incluyendo anafilaxis y acontecimientos con desenlace mortal (ver sección 4.8). Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, deben estar disponibles para su uso inmediato. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Perjeta en caso de reacciones de hipersensibilidad (anafilaxia) Grado 4 NCI-CTCAE, broncoespasmo o síndrome de sufrimiento respiratorio agudo (ver sección 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). En el ensayo CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, 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 asoció a la incidencia mayor de mucositis y diarrea en estas pacientes. Se debe considerar el tratamiento sintomático para la mucositis y la diarrea. No se notificaron acontecimientos de neutropenia febril después de la suspensión del docetaxel.

Diarrea

Perjeta puede producir diarrea grave. La diarrea es más frecuente durante su administración simultánea con taxanos. Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen mayor riesgo de diarrea comparado con pacientes más jóvenes (< 65 años). Tratar la diarrea de acuerdo a prácticas habituales y guías. Se debe considerar una pronta intervención con loperamida y reemplazo de fluidos y electrolitos, sobretodo en pacientes de edad avanzada y en casos de diarrea prolongada. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con pertuzumab si no se obtiene mejoría en la condición del paciente. Cuando la diarrea esté bajo control se puede restablecer tratamiento con pertuzumab.

Excipientes con efecto conocido

Perjeta contiene polisorbato 20. Cada vial de 14 ml contiene 2,8 mg de polisorbato 20. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han observado interacciones farmacocinéticas (FC) entre pertuzumab y trastuzumab, o entre pertuzumab y docetaxel en un subestudio en 37 pacientes del ensayo pivotal aleatorizado CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico. Además, en el análisis FC de la población, no se ha demostrado una evidencia de interacción fármaco-fármaco entre pertuzumab y trastuzumab o entre pertuzumab y docetaxel. Esta ausencia de interacción fármaco-fármaco fue confirmada por los datos farmacocinéticos de los ensayos NEOSPHERE y APHINITY.

Se han evaluado en cinco estudios los efectos de pertuzumab sobre la FC de los fármacos citotóxicos, docetaxel, paclitaxel, gemcitabina, capecitabina, carboplatino y erlotinib. No se observaron indicios de ninguna interacción FC entre pertuzumab y cualquiera de estos fármacos. La FC de pertuzumab 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 pertuzumab.

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. En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en monos cynomolgus, no se pudieron extraer conclusiones definitivas sobre reacciones adversas en los órganos reproductores masculinos. No se observaron reacciones adversas en hembras de monos cynomolgus sexualmente maduras que habían sido expuestas a pertuzumab (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En base a las reacciones adversas notificadas, la influencia de Perjeta sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Pueden ocurrir mareos durante el tratamiento con Perjeta (ver sección 4.8). 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 6.000 pacientes en ensayos Fase I, II y III en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados predominantemente con Perjeta en combinación con otros fármacos antineoplásicos. Esos estudios incluyen los ensayos pivotales CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) y APHINITY (n=4.804) [agrupados en la Tabla 2]. En general, la seguridad de Perjeta fue coherente en todos los ensayos, aunque la incidencia y las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) más frecuentes variaron en función de si Perjeta se administraba en monoterapia o de manera concomitante con fármacos antineoplásicos.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se resumen las RAMs de los grupos tratados con Perjeta en los siguientes ensayos pivotales:

- CLEOPATRA, en el que se administró Perjeta combinado con docetaxel y trastuzumab a pacientes con cáncer de mama metastásico (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) y TRYPHAENA (n=218), en los que se administró Perjeta en neoadyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia a pacientes con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz.
- APHINITY, en el cual se administró Perjeta en adyuvancia en combinación con trastuzumab y quimioterapia que contenía un taxano, con o sin antraciclina, a pacientes con cáncer de mama precoz (n=2.364).

Además, las RAMs notificadas durante la comercialización están incluidas en la Tabla 2. Como Perjeta fue utilizado en estos ensayos en combinación con trastuzumab y quimioterapia, es difícil determinar la relación causal de un acontecimiento adverso con un fármaco concreto.

Las RAMs 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.

Las RAMs más frecuentes ($\geq 30\%$) en estos datos agrupados fueron diarrea, alopecia, náuseas, fatiga, neutropenia y vómitos. Las RAMs más comunes NCI-CTCAE Grado 3-4 ($\geq 10\%$) fueron neutropenia y neutropenia febril.

Tabla 2 Resumen de las RAMs en pacientes tratados con Perjeta en ensayos clínicos ^, y durante la comercialización†

Sistema de Clasificación de órganos	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Paroniquia Infección del tracto respiratorio superior		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril* Neutropenia Leucopenia Anemia			
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción a la perfusión°, * *	Hipersensibilidad°, * Hipersensibilidad al fármaco°, *	Reacción anafiláctica°, *	Síndrome de liberación de citoquina °°
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito			Síndrome de lisis tumoral†
Trastornos psiquiátricos	Insomnio			
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica Cefalea Disgeusia Neuropatía periférica sensitiva Mareo Parestesia			
Trastornos oculares	Lagrimo aumentado			
Trastornos cardíacos		Disfunción del ventrículo izquierdo**	Fallo cardíaco congestivo**	
Trastornos vasculares	Sofocos			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Epistaxis Disnea		Enfermedad pulmonar intersticial Derrame pleural	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Estomatitis Náuseas Estreñimiento Dispepsia Dolor abdominal			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia Eruzión Alteraciones de las uñas Prurito Piel seca			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Artralgia Dolor en las extremidades			

Sistema de Clasificación de órganos	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Raras</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Inflamación de las mucosas Edema periférico Fiebre Fatiga Astenia	Escalofríos Dolor Edema		

[^] Tabla 2 muestra el conjunto de datos de todo el periodo de tratamiento en CLEOPATRA (corte de datos 11 febrero 2014; la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 24); y del periodo del tratamiento en neoadyuvancia en NEOSPHERE (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 4, en todos los grupos de tratamiento) y TRYPHAENA (la mediana del número de ciclos de Perjeta fue 3-6 en todos los grupos de tratamiento) y del periodo de tratamiento en APHINITY (la mediana del número de ciclos de tratamiento con Perjeta fue 18).

* Se han notificado reacciones adversas con un desenlace mortal.

** Para el periodo de tratamiento completo durante los 4 estudios. La incidencia de disfunción del ventrículo izquierdo y el fallo cardíaco congestivo refleja los Términos Preferidos MedDRA reportados en los ensayos individuales.

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

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

† RAMs notificadas durante la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de DVI durante el tratamiento de estudio fue mayor en el grupo tratado con placebo que en el grupo tratado con Perjeta (8,6% y 6,6%, respectivamente). La incidencia de DVI sintomática fue también menor en el grupo tratado con Perjeta (1,8% en el grupo tratado con placebo frente a 1,5% en el grupo tratado con Perjeta) (ver sección 4.4).

En el ensayo en neoadyuvancia NEOSPHERE, en el que los pacientes recibieron 4 ciclos de Perjeta como tratamiento neoadyuvante, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue mayor en el grupo tratado con Perjeta, trastuzumab y docetaxel (7,5%), en comparación con el grupo tratado con trastuzumab y docetaxel (1,9%). Hubo un caso de DVI sintomática en el grupo tratado con Perjeta y trastuzumab.

En el ensayo en neoadyuvancia TRYPHAENA, la incidencia de DVI (durante todo el periodo de tratamiento) fue 8,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y FEC (5-fluoruracilo, epirubicina, ciclofosfamida) seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel; 9,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC; y 6,6% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH (docetaxel, carboplatino y trastuzumab). La incidencia de DVI sintomática (insuficiencia cardiaca congestiva) fue del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y docetaxel seguido de FEC (esto excluye a un paciente que experimentó DVI sintomática durante el tratamiento con FEC antes de recibir Perjeta más trastuzumab y docetaxel) y también del 1,3% en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH. Ningún paciente del grupo tratado con Perjeta más trastuzumab y FEC seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel experimentó DVI sintomática.

Durante la fase de neoadyuvancia del ensayo BERENICE, la incidencia de DVI sintomática de Clase III/IV de la NYHA (insuficiencia cardiaca congestiva según el NCI-CTCAE v.4) fue del 1,5% en el grupo tratado con dosis densas de doxorubicina y ciclofosfamida (AC) seguido de Perjeta más trastuzumab y paclitaxel, y ninguno de los pacientes (0%) experimentó DVI sintomática en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel. La incidencia de DVI asintomática (disminución de la fracción de eyección de acuerdo con NCI-CTCAE v.4) fue del 7% en el grupo tratado con dosis densas de AC seguido de Perjeta más trastuzumab y paclitaxel, y del 3,5% en el grupo tratado con FEC seguido de Perjeta más trastuzumab y docetaxel.

En APHINITY, la incidencia de fallo cardíaco sintomático (NYHA clase III o IV) con disminución de la FEVI de al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% fue <1% (0,8% en los pacientes tratados con Perjeta vs 0,4% de los pacientes tratados con placebo). De los pacientes que presentaron fallo cardíaco sintomático, el 62,5% de los pacientes tratados con Perjeta y el 66,7% de los pacientes tratados con placebo se recuperaron (definido como 2 medidas consecutivas de la FEVI por encima del 50%) en el punto de corte para la evaluación de los datos. La mayoría de las reacciones se notificaron en pacientes tratados con antraciclinas. Las disminuciones de la FEVI asintomáticas o moderadamente sintomáticas (NYHA clase II) de al menos un 10% del valor basal y un valor por debajo del 50% se notificaron en el 2,7% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 2,9% de los pacientes tratados con placebo, de los cuales se recuperaron en el punto de corte de evaluación de los datos el 84,4% de los pacientes tratados con Perjeta y el 87,0% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones a la perfusión

En los ensayos pivotales, se definió la reacción a la perfusión como cualquier acontecimiento notificado 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 13,2 % 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 ($\geq 1,0 \%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fiebre, escalofríos, fatiga, 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 ($\geq 1,0 \%$) en el grupo tratado con Perjeta fueron fatiga, disgeusia, hipersensibilidad al medicamento, mialgia y vómitos (ver sección 4.4).

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, Perjeta se administró el mismo día que otros tratamientos del ensayo en todos los ciclos. Las reacciones a la perfusión se dieron en el 18,6%-25,0% de los pacientes en el primer día de la administración de Perjeta (en combinación con trastuzumab y quimioterapia). El tipo y gravedad de las reacciones fueron coherentes con las observadas en CLEOPATRA en los ciclos en los que Perjeta se administró el mismo día que trastuzumab y docetaxel, siendo la mayoría de las reacciones de intensidad leve a moderada.

Reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la frecuencia total de acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxia notificados por el investigador durante el periodo entero de tratamiento fue del 9,3 % en el grupo tratadas con placebo y del 11,3 % en el grupo tratadas con Perjeta; de ellas, el 2,5 % y el 2,0 % 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.

En los ensayos en neoadyuvancia y adyuvancia, los acontecimientos de hipersensibilidad/anafilaxis fueron coherentes con los observados en CLEOPATRA. En NEOSPHERE, dos pacientes del grupo tratado con Perjeta y docetaxel experimentaron anafilaxis. Tanto en los ensayos TRYPHAENA como en APHINITY, la frecuencia total de hipersensibilidad/anafilaxis fue mayor en el grupo tratado con Perjeta y TCH (13,2% y 7,6%, respectivamente), de los cuales el 2,6% y el 1,3%, respectivamente, fueron de Grado 3-4 del NCI-CTCAE.

Neutropenia febril

En el ensayo pivotal CLEOPATRA, la mayoría de los pacientes de ambos grupos de tratamiento tuvieron al menos un acontecimiento de leucopenia (63,0 % de las pacientes tratadas en el grupo de Perjeta y 58,3 % de las pacientes tratadas en el grupo del placebo), de los cuales la mayoría fueron acontecimientos de neutropenia (ver sección 4.4). La neutropenia febril ocurrió en el 13,7 % 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 entre 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 (25,8 %) que en el grupo tratado con placebo (11,3 %).

En el ensayo NEOSPHERE, el 8,4% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 7,5% de los pacientes que fueron tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYphaena, se produjo neutropenia febril en un 17,1% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH, y en un 9,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. En TRYphaena, la incidencia de neutropenia febril fue mayor en los pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con los pacientes que recibieron tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada. Al igual que en el ensayo CLEOPATRA, se observó una mayor incidencia de neutropenia y neutropenia febril entre pacientes asiáticos en comparación con otros pacientes en ambos ensayos en neoadyuvancia. En NEOSPHERE, un 8,3% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel experimentaron neutropenia febril en comparación con el 4,0% de los pacientes asiáticos tratados en neoadyuvancia con trastuzumab y docetaxel.

En el ensayo APHINITY, la neutropenia febril se presentó en el 12,1% de los pacientes tratados con Perjeta y en el 11,1% de los tratados con placebo. Al igual que en los ensayos CLEOPATRA, TRYphaena y NEOSPHERE, se observó en el ensayo APHINITY una mayor incidencia de neutropenia febril en los pacientes asiáticos tratados con Perjeta comparados con pacientes de otras razas (15,9% de los pacientes tratados con Perjeta y del 9,9% de los pacientes tratados con placebo).

Diarrea

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la diarrea ocurrió en un 68,4% de las pacientes tratadas con Perjeta y en un 48,7 % de las pacientes tratadas con placebo (ver sección 4.4). 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 9,3 % en las pacientes tratadas con Perjeta vs. 5,1 % en las pacientes tratadas con placebo. La mediana de duración del episodio más largo de diarrea fue de 18 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.

En el ensayo NEOSPHERE, la diarrea ocurrió en un 45,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 33,6% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYphaena, la diarrea ocurrió en un 72,3% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta+TCH y en un 61,4% de los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en neoadyuvancia seguido de FEC. En ambos ensayos la mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada.

En el ensayo APHINITY, se notificó una mayor incidencia de diarrea en el grupo tratado con Perjeta (71,2%) comparado con el grupo con placebo (45,2%). La diarrea de Grado ≥ 3 se notificó en el 9,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs el 3,7% en el grupo con placebo. La mayoría de las reacciones notificadas fueron de Grado 1 o 2 de intensidad. La incidencia más alta de diarrea (todos los Grados) se notificó durante el periodo en el que los pacientes recibieron terapia dirigida y quimioterapia con taxano (61,4% de los pacientes en el grupo con Perjeta vs el 33,8% de los pacientes en el grupo con placebo). La incidencia de diarrea fue mucho más baja tras finalizar la quimioterapia,

afectando al 18,1% de los pacientes en el grupo con Perjeta *vs* al 9,2% de los pacientes en el grupo con placebo en el período de terapia dirigida posterior a la quimioterapia.

Erupción

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la erupción ocurrió en un 51,7 % de las pacientes tratadas con Perjeta, comparado con un 38,9 % 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.

En el ensayo NEOSPHERE, la erupción ocurrió en el 40,2% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 29,0% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel. En el ensayo TRYphaena, la erupción ocurrió en el 36,8% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y en el 20,0% de los pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC. La incidencia de erupción fue mayor en pacientes que recibieron seis ciclos de Perjeta en comparación con pacientes que recibieron tres ciclos de Perjeta, independientemente de la quimioterapia administrada.

En el ensayo APHINITY, se observó erupción en el 25,8% de los pacientes en el grupo con Perjeta *vs* el 20,3% de los pacientes en el grupo con placebo. La mayoría de las erupciones fueron de Grado 1 o 2.

Anomalías analíticas

En el ensayo pivotal CLEOPATRA en cáncer de mama metastásico, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue similar en los dos grupos de tratamiento (86,3 % de las pacientes tratadas con Perjeta y 86,6 % de las pacientes tratadas con placebo, que incluyeron un 60,7 % y 64,8 % de neutropenia de Grado 4, respectivamente).

En el ensayo NEOSPHERE, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 74,5% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel en comparación con el 84,5% de los pacientes tratados con trastuzumab y docetaxel, incluyendo un 50,9% y 60,2% de neutropenia de Grado 4, respectivamente. En el ensayo TRYphaena, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.3 fue del 85,3% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta + TCH y del 77,0% en pacientes tratados en neoadyuvancia con Perjeta, trastuzumab y docetaxel seguido de FEC, incluyendo un 66,7% y 59,5% de neutropenia de Grado 4, respectivamente.

En el ensayo APHINITY, la incidencia de neutropenia de Grado 3-4 del NCI-CTCAE v.4 fue del 40,6% en los pacientes tratados con Perjeta, trastuzumab y quimioterapia comparada con el 39,1% en los pacientes tratados con placebo, trastuzumab y quimioterapia, incluyendo neutropenia de Grado 4 de un 28,3% y 26,5%, respectivamente.

Pacientes de edad avanzada

La incidencia de las siguientes reacciones adversas de todos los grados fue al menos un 5% superior en pacientes \geq 65 años, en comparación con pacientes de $<$ 65 años: disminución del apetito, anemia, disminución de peso, astenia, disgeusia, neuropatía periférica, hipomagnesemia y diarrea. Se disponen de datos limitados en pacientes $>$ 75 años.

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 [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se ha determinado la dosis máxima tolerada de pertuzumab. 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: L01FD02.

Mecanismo de acción

Pertuzumab 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, pertuzumab inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteíncinasa 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, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA).

Aunque pertuzumab administrado en monoterapia, inhibía la proliferación de células tumorales humanas, la combinación de pertuzumab 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 y un ensayo de fase II de un solo grupo en cáncer de mama metastásico, por dos ensayos aleatorizados en neoadyuvancia de fase II en cáncer de mama precoz (uno controlado), un ensayo de fase II no aleatorizado en neoadyuvancia y un ensayo de fase III aleatorizado en adyuvancia.

La sobreexpresión del HER2 se determinó en un laboratorio central y se definió como una puntuación de 3+ medido por IHC (por sus siglas en inglés) o un índice de amplificación $\geq 2,0$ determinado por ISH (por sus siglas en inglés) en los ensayos indicados más adelante.

Cáncer de mama metastásico

Perjeta combinado con trastuzumab y docetaxel

CLEOPATRA (WO20698) 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 irresecable 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 irresecable. 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. Las variables de eficacia secundarias fueron supervivencia global (SG), SLP (evaluada por el investigador), tasa de respuesta objetiva (TRO), duración de la respuesta y tiempo hasta progresión de los síntomas según el cuestionario FACT B Calidad de Vida.

Alrededor de la mitad de las pacientes de cada grupo de tratamiento tenían enfermedad con receptores hormonales positivos (es decir, con receptor de estrógeno (ER) positivo y/o receptor de progesterona (PgR) positivo) 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 3. 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 3. 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 – variable secundaria**				
Nº de pacientes con un evento Mediana, meses	221 (54,4%) 40,8	168 (41,8%) 56,5	0,68 [0,56;0,84]	0,0002
Tasa de respuesta objetiva (TRO)[†] - variable secundaria				
Nº de pacientes con enfermedad medible	336 233 (69,3 %)	343 275 (80,2 %)	Diferencia en TRO 10,8 %	0,0011
Pacientes con respuesta***	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	[4,2;17,5]	
IC del 95 % para la TRO	14 (4,2 %)	19 (5,5 %)		
Respuesta completa (RC)	219 (65,2 %)	256 (74,6 %)		
Respuesta parcial (RP)	70 (20,8 %)	50 (14,6 %)		
Enfermedad estable (EE)	28 (8,3 %)	13 (3,8 %)		
Progresión de la enfermedad (PE)				
Duración de la respuesta[†]†[‡]				
n=	233	275		
Mediana, semanas	54,1	87,6		
IC del 95 % para la mediana	[46;64]	[71;106]		

* Análisis primario de supervivencia libre de progresión, fecha de corte 13 de mayo de 2011.

** Análisis final por eventos de supervivencia global, fecha de corte 11 de febrero de 2014.

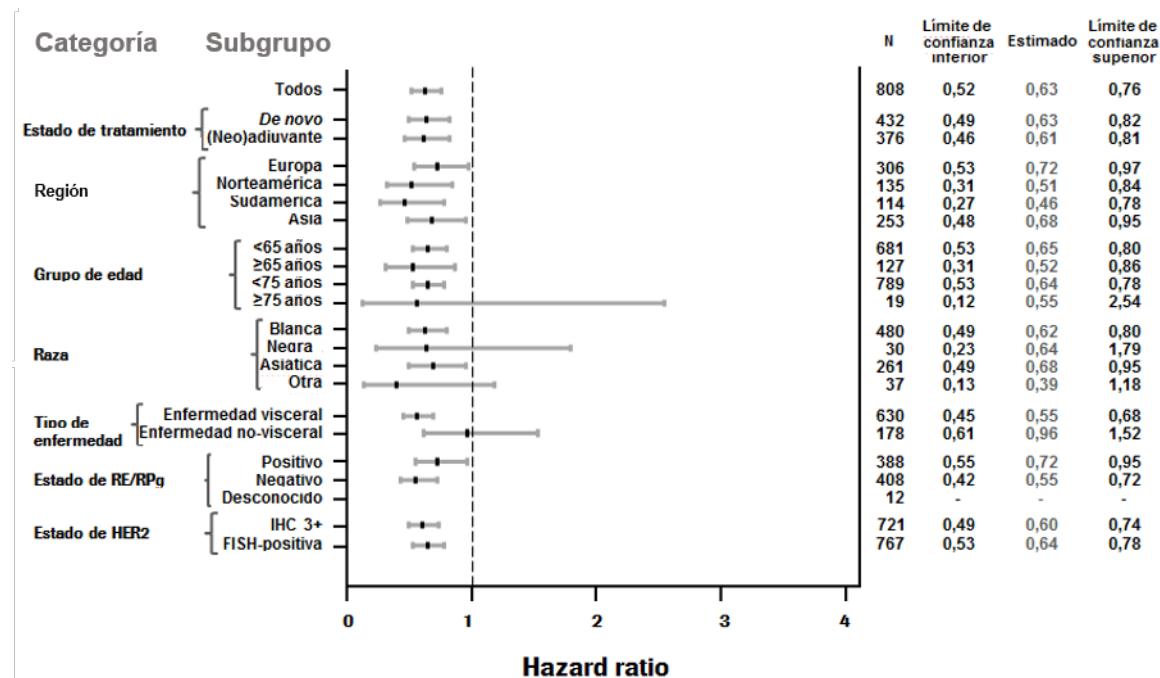
*** Pacientes con una mejor respuesta global de RC o RP confirmadas según RECIST.

† 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).

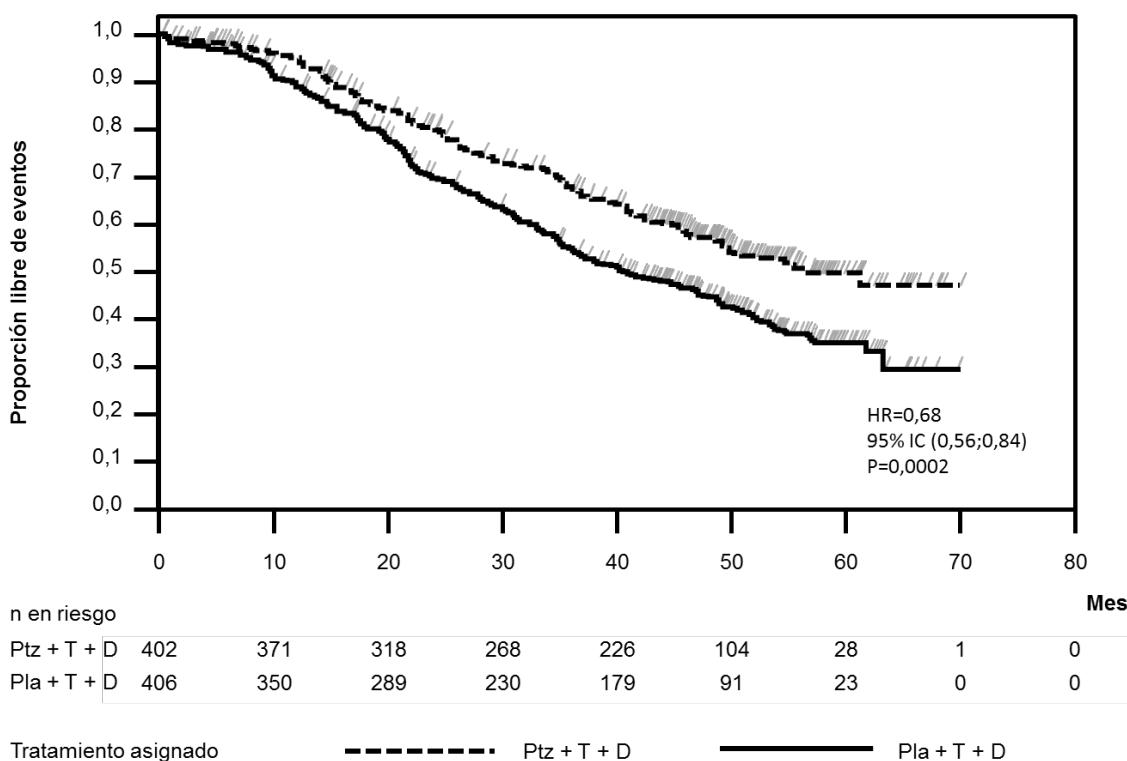
Figura 1 SLP valorada por el CRI por subgrupo de pacientes



El análisis final por eventos de SG se realizó cuando habían fallecido 389 pacientes (221 en el grupo tratado con placebo y 168 en el grupo tratado con Perjeta). Se mantuvo el beneficio en la SG estadísticamente significativo a favor del grupo tratado con Perjeta (HR 0,68; prueba de rango logarítmico $p=0,0002$), previamente observado en un análisis intermedio de SG (realizado un año después del análisis primario). La mediana del tiempo hasta la muerte fue 40,8 meses en el grupo tratado con placebo y 56,5 meses en el grupo tratado con Perjeta (ver Tabla 3, Figura 2).

Un análisis descriptivo de SG llevado a cabo al final del ensayo cuando 515 pacientes habían fallecido (280 en el grupo tratado con placebo y 235 en el grupo tratado con Perjeta) mostró que el beneficio estadísticamente significativo de SG en favor del grupo tratado con Perjeta se mantuvo con el tiempo tras una mediana de seguimiento de 99 meses (HR 0,69, prueba de rango logarítmico $p < 0,0001$; mediana de tiempo hasta el fallecimiento 40,8 meses [grupo tratado con placebo] frente a 57,1 meses [grupo tratado con Perjeta]). Las estimaciones de supervivencia de referencia a los 8 años fueron de 37% en el grupo tratado con Perjeta y de 23% en el grupo placebo.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global por eventos



HR= hazard ratio; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab (Herceptin); D= docetaxel.

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 del 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.

Cáncer de mama precoz

Tratamiento neoadyuvante

En neoadyuvancia, el cáncer de mama localmente avanzado e inflamatorio son considerados de alto riesgo independientemente del estado del receptor hormonal. En el cáncer de mama en estadio precoz, el tamaño del tumor, el grado, el estado del receptor hormonal y la metástasis en los ganglios linfáticos deben tenerse en cuenta en la evaluación de riesgos.

La indicación del tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama se basa en la demostración de una mejora en la tasa de respuesta patológica completa, y las tendencias de mejora en la supervivencia libre de enfermedad que, sin embargo, no establece o mide con precisión un beneficio con respecto a los resultados a largo plazo, tales como la supervivencia global o la supervivencia libre de enfermedad.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE es un ensayo de fase II multicéntrico, internacional, aleatorizado, controlado con Perjeta y se realizó en 417 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama localmente avanzado, inflamatorio o precoz HER2 positivo diagnosticado *de novo* (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que no habían recibido tratamiento previo con trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver sección 4.4) o FEVI < 55% no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años.

Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los siguientes tratamientos en neoadyuvancia durante 4 ciclos antes de la cirugía:

- Trastuzumab más docetaxel
- Perjeta más trastuzumab y docetaxel
- Perjeta más trastuzumab
- Perjeta más docetaxel

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad ER o PgR.

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840 mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. Docetaxel fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 75 mg/m² seguida de 75 mg/m² o 100 mg/m² (si es tolerada) cada 3 semanas. Después de la cirugía, todas las pacientes recibieron 3 ciclos de 5-fluorouracilo (600 mg/m²), epirubicina (90 mg/m²), ciclofosfamida (600 mg/m²) (FEC) administrados por vía intravenosa cada tres semanas, y trastuzumab administrado por vía intravenosa cada tres semanas hasta completar un año de tratamiento. Los pacientes que sólo recibieron Perjeta más trastuzumab antes de la cirugía, posteriormente recibieron tanto FEC como docetaxel tras la cirugía.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta patológica completa (RpC) en mama (ypT0/is). Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de respuesta clínica, la tasa de cirugía conservadora de la mama (sólo tumores T2-3), la supervivencia libre de enfermedad (SLE), y SLP. Tasas de RpC exploratorias adicionales incluyeron el estado ganglionar (ypT0/isN0 y ypT0N0).

Los datos demográficos estaban bien equilibrados (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas (71%) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 7% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 32% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 61% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento presentaba receptor hormonal positivo (definido como ER positivo y/o PgR positivo).

Los resultados de eficacia se muestran en la Tabla 4. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la tasa de RpC (ypT0/is) en pacientes que recibieron Perjeta más trastuzumab y docetaxel en comparación con pacientes que recibieron trastuzumab y docetaxel (45,8% frente a 29,0%, valor de p=0,0141). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Se considera probable que la diferencia en la tasa de RpC se traduzca en una diferencia clínicamente significativa en los resultados a largo plazo y está apoyado por la tendencia positiva en SLP (HR 0,69, IC del 95% 0,34, 1,40) y SLE (HR 0,60, IC del 95% 0,28, 1,27).

Las tasas de RpC, así como la magnitud del beneficio con Perjeta (Perjeta más trastuzumab y docetaxel comparado con pacientes que recibían trastuzumab y docetaxel), fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (diferencia del 6% en RpC en mama) que en los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (diferencia del 26,4% en RpC en mama). Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama

inflamatorio para establecer conclusiones firmes, pero la tasa de RpC fue mayor en las pacientes que recibieron Perjeta más trastuzumab y docetaxel.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA es un ensayo clínico de fase II multicéntrico, aleatorizado, realizado en 225 pacientes mujeres adultas con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, operable o inflamatorio (T2-4d; tumor primario > 2cm de diámetro) que anteriormente no hubieran recibido trastuzumab, quimioterapia o radioterapia. Las pacientes con metástasis, cáncer de mama bilateral, factores de riesgo cardíacos clínicamente importantes (ver sección 4.4) o FEVI < 55% no estaban incluidas. La mayoría de las pacientes eran menores de 65 años. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir uno de los tres siguientes tratamientos en neoadyuvancia antes de la cirugía:

- 3 ciclos de FEC seguidos de 3 ciclos de docetaxel, todos administrados simultáneamente con Perjeta y trastuzumab
- 3 ciclos de FEC solo seguidos de 3 ciclos de docetaxel, con trastuzumab y Perjeta administrados simultáneamente
- 6 ciclos de TCH en combinación con Perjeta.

La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer de mama (operable, localmente avanzado o inflamatorio) y por positividad ER y/o PgR.

Pertuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 840mg, seguida de 420 mg cada tres semanas. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa con una dosis inicial de 8 mg/kg, seguida de 6 mg/kg cada tres semanas. FEC (5-fluorouracilo [500mg/m²], epirubicina [100mg/m²], ciclofosfamida [600mg/m²]) fueron administrados por vía intravenosa cada tres semanas durante 3 ciclos. Docetaxel fue administrado con una dosis inicial de 75 mg/m² en perfusión intravenosa cada tres semanas, con la opción de aumentar a 100 mg/m² a elección del investigador si la dosis inicial era bien tolerada. Sin embargo, en el grupo tratado con Perjeta en combinación con TCH, docetaxel fue administrado por vía intravenosa en 75 mg/m² (no se permitió aumento) y carboplatino (AUC 6) fue administrado por vía intravenosa cada tres semanas. Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron trastuzumab para completar un año de tratamiento.

La variable principal de este estudio fue la seguridad cardíaca durante el periodo del tratamiento neoadyuvante del estudio. Las variables secundarias de eficacia fueron la tasa de RpC en mama (ypT0/is), SLE, SLP y SG.

Los datos demográficos estaban bien equilibrados entre los grupos (la edad media era 49-50 años, la mayoría eran caucásicas [77%]) y todas las pacientes eran mujeres. En general, el 6% de las pacientes tenía cáncer de mama inflamatorio, el 25% tenía cáncer de mama localmente avanzado y el 69% tenía cáncer de mama operable. Aproximadamente la mitad de las pacientes en cada grupo de tratamiento tenía la enfermedad con ER positivo y/o PgR positivo.

En comparación con datos publicados de regímenes similares sin pertuzumab, se observó un aumento de las tasas de RpC en los 3 grupos de tratamiento (ver tabla 4). Se observó un patrón consistente de los resultados independientemente de la definición de RpC. Las tasas de RpC fueron inferiores en el subgrupo de pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (rango 46,2% a 50,0%) que en las pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (rango 65,0% a 83,8%).

Las tasas de RpC fueron similares en las pacientes con enfermedad operable que en las que tenían enfermedad localmente avanzada. Hubo muy pocas pacientes con cáncer de mama inflamatorio para establecer conclusiones firmes.

Tabla 4 NEOSPHERE (WO20697) y THYPHAENA (BO22280): Datos de eficacia (población por intención de tratar)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHENA (BO22280)		
Parámetro	Trastuzumab +Docetaxel N=107	Perjeta+Trastuzumab+ Docetaxel N=107	Perjeta+Trastuzumab N=107	Perjeta+Docetaxel N=96	Perjeta+Trastuzumab+ FEC → Perjeta+Trastuzumab + Docetaxel N=73	FEC → Perjeta+Trastuzumab + Docetaxel N=75	Perjeta+TCH N=77
Tasa de RpC en la mama (ypT0/is) n (%) [IC del 95%] ¹	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]	45 (61,6%) [49,5; 72,8]	43 (57,3%) [45,4; 68,7]	51 (66,2%) [54,6; 76,6]
Diferencia en tasas de RpC ² [IC del 95%] ³		+16,8 % [3,5; 30,1]	-12,2 % [-23,8; -0,5]	-21,8 % [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
Valor de p (con correl. de Simes para la prueba CMH) ⁴		0,0141 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0198 (vs. Trastuzumab +Docetaxel)	0,0030 (vs Perjeta+Trastuzumab+ Docetaxel)	NA	NA	NA
Tasa de RpC en la mama y ganglio linfático (ypT0/is N0) n (%) [IC del 95%]	23 (21,5%) [14,1; 30,5]	42 (39,3%) [30,3; 49,2]	12 (11,2%) [5,9; 18,8]	17 (17,7%) [10,7; 26,8]	41 (56,2%) [44,1; 67,8]	41 (54,7%) [42,7; 66,2]	49 (63,6%) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [IC del 95%]	13 (12,1%) [6,6; 19,9]	35 (32,7%) [24,0; 42,5]	6 (5,6%) [2,1; 11,8]	13 (13,2%) [7,4; 22,0]	37 (50,7%) [38,7; 62,6]	34 (45,3%) [33,8; 57,3]	40 (51,9%) [40,3; 63,5]
Respuesta clínica	79 (79,8%)	89 (88,1%)	69 (67,6%)	65 (71,4%)	67 (91,8%)	71 (94,7%)	69 (89,6%)

FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TCH: docetaxel, carboplatino y trastuzumab, CMH: Cochran-Mantel-Haenszel

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

2. Tratamiento Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel y Perjeta+Trastuzumab son comparados con Trastuzumab+Docetaxel mientras que Perjeta+Docetaxel es comparado con Perjeta+Trastuzumab+Docetaxel.
3. IC del 95% aproximado para la diferencia entre dos tasas de respuesta utilizando el método de Hauck-Anderson.
4. Valor de la p de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel con ajuste por multiplicidad de Simes.
5. La respuesta clínica representa a las pacientes con una mejor respuesta general de CR o PR durante el período neoadyuvante (en lesiones de mama primarias).

BERENICE (WO29217)

BERENICE es un ensayo de fase II no aleatorizado, abierto, multicéntrico, multinacional, realizado en 401 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado, inflamatorio o con cáncer de mama precoz HER2-positivo (con tumores primarios > 2 cm de diámetro o con afectación ganglionar).

El estudio BERENICE incluyó dos grupos paralelos de pacientes. Los pacientes considerados adecuados para el tratamiento neoadyuvante con trastuzumab más quimioterapia basada en antraciclina/taxano fueron asignados para recibir una de las dos siguientes pautas de tratamiento antes de la cirugía:

- Cohorte A - 4 ciclos de dosis densa de doxorubicina y ciclofosfamida, cada 2 semanas seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con trastuzumab y paclitaxel
- Cohorte B - 4 ciclos de FEC seguido de 4 ciclos de Perjeta en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Después de la cirugía, todos los pacientes recibieron Perjeta y trastuzumab administrados por vía intravenosa cada 3 semanas hasta completar 1 año de tratamiento.

El objetivo primario del estudio BERENICE fue evaluar la seguridad cardiaca durante el período de tratamiento neoadyuvante del estudio. El objetivo primario de seguridad cardíaca, es decir, la incidencia de DVI Clase III/IV de la NYHA y descensos de la FEVI fueron consistentes con los datos previos obtenidos en neoadyuvancia (ver sección 4.4 y 4.8).

Tratamiento adyuvante

En adyuvancia, de acuerdo con los resultados del estudio APHINITY, los pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con alto riesgo de recaída se definen como aquellos con afectación ganglionar o sin expresión de los receptores hormonales.

APHINITY (BO25126)

APHINITY es un ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo realizado en 4.804 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo y a los que se les había extirpado su tumor primario antes de la aleatorización. Los pacientes fueron después aleatorizados para recibir Perjeta o placebo, en combinación con trastuzumab y quimioterapia adyuvante. Los investigadores seleccionaron una de las siguientes quimioterapias basadas o no en antraciclinas para cada paciente en concreto:

- 3 o 4 ciclos de FEC o de 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida (FAC), seguido de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 4 ciclos de AC o epirubicina y ciclofosfamida (EC), seguidos de 3 o 4 ciclos de docetaxel o 12 ciclos de paclitaxel semanal
- 6 ciclos de docetaxel en combinación con carboplatino

Pertuzumab y trastuzumab se administraron por vía intravenosa (ver sección 4.2) cada 3 semanas comenzando el Día 1 del primer ciclo que contenía taxano, durante un total de 52 semanas (hasta 18 ciclos) o hasta recaída, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable. Se administraron las dosis

habituales de 5-fluorouracilo, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, docetaxel, paclitaxel y carboplatino.

Tras completar la quimioterapia, las pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal siguiendo la habitual práctica clínica local.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recidiva de cáncer de mama invasivo, local o regional, ipsilateral, recidiva a distancia, recidiva de cáncer de mama invasivo contralateral o de fallecimiento por cualquier causa. Las variables secundarias de eficacia fueron SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama, supervivencia global (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE), intervalo libre de recaída (ILR) e intervalo libre de recaída a distancia (ILRD).

La demografía estaba bien equilibrada en los dos grupos del estudio. La mediana de edad era de 51 años y alrededor del 99% de los pacientes eran mujeres. La mayoría de las pacientes tenían ganglios positivos (63%) y/o enfermedad con receptor hormonal positivo (64%) y eran Caucásicas (71%).

Tras una mediana de seguimiento de 45,4 meses, el estudio APHINITY demostró un 19% (hazard ratio [HR]=0,81; IC del 95% 0,66, 1,00 valor de p 0,0446) de reducción del riesgo de recaída o muerte en los pacientes aleatorizados que recibieron Perjeta comparado con los pacientes aleatorizados que recibieron placebo.

Tras una mediana de seguimiento de 101,2 meses (8,4 años), en el tercer análisis intermedio de SG, el número de muertes en los pacientes aleatorizados al grupo de Perjeta fue 168 muertes [7,0%] en comparación con 202 muertes [8,4%] en el grupo de placebo; HR=0,83, IC del 95% [0,68, 1,02].

Los resultados de eficacia del ensayo APHINITY se resumen en la Tabla 5 y en la Figura 3.

Tabla 5 Eficacia Global: Población ITT

	Perjeta + trastuzumab + Quimioterapia N=2.400	Placebo + trastuzumab + Quimioterapia N=2.404
Objetivo Primario		
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEI)*		
Número (%) de pacientes con evento	171 (7,1%)	210 (8,7%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,66, 1,00]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0446	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	94,1 [93,1, 95,0]	93,2 [92,2, 94,3]
Objetivos secundarios¹		
SLEI incluido un segundo cáncer primario no de mama*		
Número (%) de pacientes con evento	189 (7,9%)	230 (9,6%)
HR [IC 95%]	0,82 [0,68, 0,99]	
valor-p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0430	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]
Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE) *		
Número (%) de pacientes con evento	192 (8,0%)	236 (9,8%)
HR [IC 95%]	0,81 [0,67, 0,98]	
valor p (test Log-Rank, estratificado ¹)	0,0327	
Tasa libre de evento a los 3 años ² [IC 95%]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Supervivencia Global (SG) **		
Número (%) de pacientes con evento	168 (7,0%)	202 (8,4%)
HR [IC 95%]	0,83 [0,68, 1,02]	

Clave de abreviaturas (Tabla 5): HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza

* Análisis primario de supervivencia libre de enfermedad invasiva, fecha de corte 19 de diciembre de 2016.

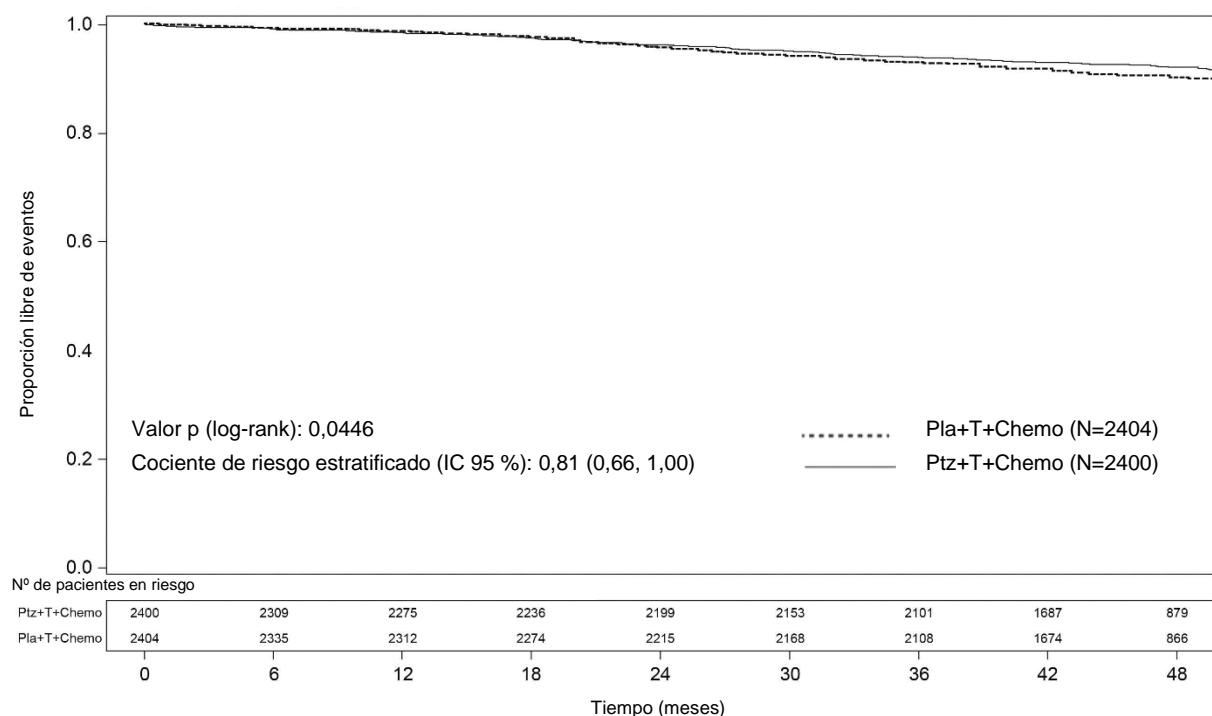
** Datos de 3er análisis intermedio de supervivencia global, fecha de corte 10 de enero de 2022.

1. Todos los análisis se estratificaron por el estado de los ganglios, versión del protocolo, estado central de receptores hormonales y régimen de quimioterapia adyuvante.

2. Tasa libre de evento a los 3 años derivada de las estimaciones de las curvas Kaplan-Meier.

Figura 3 Curva Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva

Gráfico de Kaplan-Meier del tiempo transcurrido hasta el primer evento de IDFS (meses) por régimen de tratamiento, población ITT
Protocolo: BIG 4 11/BO25126/TOC4939G



IDFS= supervivencia libre de enfermedad invasiva, SLEI; IC= intervalo de confianza; Pla= placebo; Ptz= pertuzumab (Perjeta); T= trastuzumab.

La estimación de SLEI a los 4 años fue del 92,3% en el grupo tratado con Perjeta *versus* el 90,6% en el grupo tratado con placebo. En el momento de la estimación, la mediana de seguimiento fue de 45,4 meses.

Resultados del análisis de subgrupos

En el momento del análisis primario, los beneficios de Perjeta fueron más evidentes en subgrupos de pacientes de alto riesgo de recaída: pacientes con ganglios positivos o con enfermedad receptor hormonal negativo.(ver Tabla 6)

Tabla 6 Resultados de eficacia en subgrupos por el estado de los ganglios y estado de receptor hormonal¹

Población	Número de eventos SLEI /Total N (%)		HR no estratificado (IC del 95%)
	Perjeta + trastuzumab + quimioterapia	Placebo + trastuzumab + quimioterapia	
Estado de los ganglios			
Positivo	139/1.503 (9,2%)	181/1.502 (12,1%)	0,77 (0,62, 0,96)
Negativo	32/897 (3,6%)	29/902 (3,2%)	1,13 (0,68, 1,86)
Estado del receptor hormonal			
Negativo	71/864 (8,2%)	91/858 (10,6%)	0,76 (0,56, 1,04)
Positivo	100/1.536 (6,5%)	119/1.546 (7,7%)	0,86 (0,66, 1,13)

¹ Análisis de subgrupos preespecificados sin ajuste para comparaciones múltiples, por lo tanto, los resultados se consideran descriptivos.

Las tasas estimadas de SLEI en el subgrupo con ganglios linfáticos positivos fue del 92,0% *versus* el 90,2% a los 3 años y del 89,9% *versus* 86,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con ganglios linfáticos negativos, las tasas estimadas de SLEI fueron del 97,5% *versus* el 98,4% a los 3 años y del 96,2% *versus* el 96,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal negativo, la estimación de la tasa de SLEI fue del 92,8% *versus* 91,2% a los 3 años y del 91,0% *versus* 88,7% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente. En el subgrupo con receptor hormonal positivo la estimación de la tasa de SLEI fue del 94,8% *versus* 94,4% a los 3 años y del 93,0% *versus* 91,6% a los 4 años en los pacientes tratados con Perjeta *versus* los tratados con placebo, respectivamente.

Resultados Notificados por los Pacientes (RNP)

Las variables secundarias incluyeron la evaluación del estado de salud global evaluado por los pacientes, de la función física y de tareas y de los síntomas del tratamiento empleando los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y el EORTC QLQ-BR23. En los análisis de resultados notificados por los pacientes se consideró una diferencia de 10 puntos como clínicamente significativa.

Las puntuaciones de función física de los pacientes, el estado de salud global y de diarrea mostraron un cambio clínicamente significativo durante la quimioterapia en ambos grupos de tratamiento. La disminución media desde el nivel basal en ese tiempo para la función física fue -10,7 (IC del 95% -11,4, -10,0) en el grupo con Perjeta y -10,6 (IC del 95% -11,4, -9,9) en el grupo con placebo; el estado de salud global fue de -11,2 (IC del 95% -12,2, -10,2) en el grupo con Perjeta y de -10,2 (IC del 95% -11,1, -9,2) en el grupo con placebo. El cambio en los síntomas de diarrea aumentó a +22,3 (IC del 95% 21,0, 23,6) en el grupo con Perjeta *versus* +9,2 (IC del 95% 8,2, 10,2) en el grupo con placebo.

A partir ese momento, en ambos grupos, la función física y las puntuaciones del estado de salud global volvieron a los niveles basales durante el tratamiento seleccionado. Los síntomas de diarrea volvieron a niveles basales después del tratamiento con HER2 en el grupo con Perjeta. La adición de Perjeta a trastuzumab más quimioterapia no afectó la función global de las tareas de los pacientes a lo largo del estudio.

Inmunogenicidad

Las pacientes del ensayo pivotal CLEOPATRA se sometieron a análisis de anticuerpos anti-fármaco (ADA) frente a Perjeta en varios momentos. El 3,3% (13/389 pacientes) de las pacientes tratadas con Perjeta y el 6,7 % (25/372 pacientes) de las pacientes tratadas con placebo dieron positivo para ADA. En la parte neoadyuvante de BERENICE, el 4,1% (16/392) de los pacientes tratados con Perjeta dieron positivo para ADA. Ninguno de estos pacientes experimentó reacciones anafilácticas/hipersensibilidad que estuvieran claramente relacionadas con ADA.

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 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 con datos de 481 pacientes de diferentes ensayos clínicos (fase I, II y III) con varios tipos de tumores avanzados que habían recibido pertuzumab 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.

Distribución

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

Biotransformación

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

Eliminación

La mediana del aclaramiento (CL) de pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab entre los pacientes < 65 años (n=306) y los pacientes ≥ 65 años (n=175).

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 pertuzumab 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 pertuzumab 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 pertuzumab.

Los resultados de FC de pertuzumab en el ensayo NEOSPHERE y APHINITY fueron coherentes con las predicciones del anterior modelo de FC poblacional. No se observaron diferencias en la FC de pertuzumab entre pacientes con cáncer de mama precoz y pacientes con cáncer de mama metastásico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios específicos 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 obtener 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 perdidas 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 secretaria grave. La diarrea se controló (a excepción de la eutanasia de un animal, 50 mg/kg/dosis) con terapia de soporte incluyendo tratamiento de reposición de líquido intravenoso.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

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 y hasta 30 días a 2 °C-8 °C protegido de la luz.

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 tras la dilución, 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.

No se debe agitar el vial. Se deben extraer 14 ml de concentrado de Perjeta del vial utilizando una aguja y una jeringa estéril 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 %) o, alternativamente, de 4,5 mg/ml (0,45 %). Después de la dilución, un ml de la solución contiene aproximadamente 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 ml) para la dosis inicial en la que se necesitan dos viales y aproximadamente 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 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 perfusión, 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.

Perjeta es compatible con bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o bolsas de poliolefina sin PVC incluyendo las de polietileno.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

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
Fecha de la última renovación: 08/Diciembre/2017

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 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).

Lonza Manufacturing LLC
1000 New Horizons Way
Vacaville, CA 95688
Estados Unidos

Genentech, Inc.
1 Antibody Way
Oceanside, CA 92056
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 (IPSSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior 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 titular de la autorización de comercialización (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:

- 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
Estudio posautorización de eficacia (EPAE): Para proporcionar datos de eficacia a largo plazo en términos de SLE y SG, el TAC debe presentar los resultados del ensayo BO25126 (APHINITY), un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde se compara quimioterapia más trastuzumab más placebo frente a quimioterapia más trastuzumab más pertuzumab como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama primario HER2-positivo operable	Noviembre 2025

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**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/13/813/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

<Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.>

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**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

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 empezar a usar Perjeta
3. Cómo usar 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) como a los pulmones o al hígado y no ha sido tratado previamente con medicamentos para el cáncer (quimioterapia) u otros medicamentos diseñados para unirse al HER2, o bien si el cáncer ha vuelto a presentarse en la mama después de un tratamiento previo.
- El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a llevar a cabo antes de la cirugía (el tratamiento antes de la cirugía se llama terapia neoadyuvante).
- El cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a llevar a cabo después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante).

Además de Perjeta, recibirá también trastuzumab y otros medicamentos que se llaman quimioterápicos. 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 empezar a usar Perjeta

No use 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

El tratamiento con Perjeta puede afectar al corazón. 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); se comprobará el funcionamiento de su corazón antes y durante el tratamiento con Perjeta y su médico hará pruebas para comprobar si su corazón funciona bien.
- Si ha tenido alguna vez problemas cardíacos durante el tratamiento previo con trastuzumab.
- Si 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 le ha sucedido algo de lo anterior (o no está seguro), consulte a su médico o enfermero antes de que le administren 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.

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. Muy raramente, han fallecido pacientes debido a reacciones anafilácticas durante la perfusión 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.

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

Cuando se administra Perjeta con otros tratamientos para el cáncer (trastuzumab y quimioterapia), 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.

Diarrea

El tratamiento con Perjeta puede causar diarrea grave. Los pacientes mayores de 65 años tienen mayor riesgo de diarrea en comparación con pacientes menores de 65 años. La diarrea es un trastorno en el cual el cuerpo produce más heces líquidas de lo normal. Si experimenta diarrea grave mientras esté recibiendo su tratamiento para el cáncer, su médico puede iniciar un tratamiento antidiarreico y puede que interrumpa su tratamiento con Perjeta hasta que la diarrea esté bajo control.

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.

Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de más de 65 años que están tratados con Perjeta tienen más probabilidades de experimentar efectos adversos como reducción de apetito, disminución en el número de glóbulos rojos de la sangre, pérdida de peso, sensación de cansancio, pérdida o alteración del gusto, debilidad, entumecimiento, sensación de hormigueo o picor, principalmente en los pies y piernas, y diarrea, en comparación con pacientes menores de 65 años.

Otros medicamentos y Perjeta

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.

Embarazo y lactancia

Antes de empezar el tratamiento, debe informar a su médico o enfermero si está embarazada o en periodo de lactancia, o si 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 la administración de 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

Perjeta puede tener un bajo efecto sobre su capacidad para conducir o usar máquinas. Sin embargo, si tiene mareos, reacciones a la perfusión, reacciones alérgicas o anafilácticas, espere a que estas desaparezcan para conducir o usar máquinas.

Perjeta contiene sodio

Perjeta contiene menos de 1 mmol de sodio por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Perjeta contiene polisorbato

Perjeta contiene polisorbato 20. Cada vial de 14 ml contiene 2,8 mg de polisorbato 20. El polisorbato 20 puede provocar reacciones alérgicas. Informe a su médico si Ud. tiene alguna alergia conocida.

3. Cómo usar 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 y de si está recibiendo tratamiento antes o después de la cirugía (terapia neoadyuvante o adyuvante) o si su enfermedad se ha extendido.
- Perjeta se administra con otros tratamientos para el cáncer (trastuzumab y quimioterapia).

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 quimioterapia.

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 quimioterapia.

Para más información sobre la administración de trastuzumab y quimioterapia (que también pueden causar efectos adversos), ver el prospecto de estos productos. 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.

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:

- Diarrea muy grave o persistente (7 ó más deposiciones al día).
- Disminución en el número o baja cantidad de glóbulos blancos (mostrado en un análisis de sangre), con o sin fiebre, que puede aumentar el riesgo de una infección.
- Reacciones a la perfusión con síntomas que pueden ser leves o más graves y pueden incluir sensación de malestar (náuseas), fiebre, escalofríos, cansancio, dolor de cabeza, pérdida de apetito, dolor muscular y de las articulaciones y sofocos.
- Reacciones alérgicas y anafilácticas (más graves que las alérgicas) con síntomas que pueden incluir hinchazón de la cara y la garganta, con dificultad en la respiración. Muy raramente, han fallecido pacientes debido a reacciones anafilácticas durante la perfusión con Perjeta.
- Problemas cardíacos (insuficiencia cardíaca) con síntomas que pueden incluir tos, dificultad respiratoria e hinchazón (retención de líquidos) en piernas o brazos.
- Síndrome de lisis tumoral (una afección que puede ocurrir cuando las células cancerígenas mueren rápidamente provocando cambios en niveles sanguíneos de minerales y metabolitos, mostrado en un análisis de sangre). Los síntomas pueden incluir problemas de riñón (debilidad, dificultad para respirar, fatiga y confusión), problemas cardíacos (aleteo del corazón a un latido cardíaco más rápido o más lento), convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en la boca, manos y pies.

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):

- Diarrea
- Pérdida de pelo
- Sensación de malestar o estar enfermo
- Sensación de cansancio
- Erupción
- Inflamación del tracto digestivo (ej. dolor de boca)
- Descenso del número de glóbulos rojos, mostrado en un análisis de sangre
- Dolor articular o muscular, debilidad muscular
- Estreñimiento
- Disminución del apetito

- Pérdida o alteración del gusto
- Fiebre
- Hinchazón de tobillos u otras partes del cuerpo por la retención de una cantidad excesiva de agua
- Imposibilidad de dormir
- Sofocos
- Sensación de debilidad, entumecimiento, hormigueo o pinchazos que afectan sobre todo a los pies y las piernas
- Sangrado de nariz
- Tos
- Acidez
- Sequedad, picor o acné en la piel
- Problemas en las uñas
- Dolor de garganta, enrojecimiento, dolor o moqueo nasal, síntomas seudogripales y fiebre
- Mayor producción de lágrimas
- Fiebre asociada con bajos niveles, que pueden ser peligrosos, de un tipo de células blancas de la sangre (neutrófilos)
- Dolor en el cuerpo, brazos, piernas y cintura
- Dificultad respiratoria
- Sensación de mareo

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

- Sensación de entumecimiento, picor u hormigueo en los pies o las manos; dolor agudo, punzante, con sensación de frío o de calor; sentir dolor con algo que no debería ser doloroso, como un toque ligero; menor capacidad de sentir cambios de calor o frío; pérdida de equilibrio o coordinación
- Inflamación del lecho de las uñas en su unión con la piel
- Infección de oído, nariz o garganta
- 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)
- Líquido alrededor de los pulmones que causa dificultad para respirar

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 quimioterapia al mismo tiempo, algunos efectos adversos también pueden deberse a estos otros medicamentos.

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 [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 EXP. 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 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 (ver sección 2 “Perjeta contiene polisorbato”).

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 GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Alemania

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,
Luxembourg/Luxemburg**
N.V. Roche S.A.
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Latvija
Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

България
Рош България ЕООД
Tel: +359 2 474 5444

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

Danmark
Roche Pharmaceuticals 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, Κύπρος
Roche (Hellas) A.E.
Ελλάδα
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, Malta
Roche Products (Ireland) Ltd.
Ireland/L-Irlanda
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche Pharmaceuticals A/S
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 1 279 4500

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

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

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>