



Herceptin® SC
trastuzumab
sous-cutanée



*BO 6946 du 24 décembre 2020

GUIDE PRATIQUE



A woman in a light blue dress stands with her back to the camera, arms raised in a gesture of joy or triumph. She is silhouetted against a bright, hazy sky. Her reflection is visible in the water below. The background is filled with many small, dark birds in flight, scattered across the sky.

**LE CHOIX DE LA FORME
SOUS-CUTANÉE**
PARCE QUE CHAQUE
MINUTE COMPTE

GUIDE PRATIQUE HERCEPTIN® SC

4 BIEN PRESCRIRE HERCEPTIN® SC

Indications thérapeutiques	04
Posologie	06
Durée de traitement & oubli de dose	07
Précautions & contre-indications	08
Populations particulières	08
Grossesses / Allaitement	09
Traçabilité & conservation	11
Éléments nécessaires pour l'administration	12

13 BIEN ADMINISTRER HERCEPTIN® SC

La préparation	13
L'administration	15
La surveillance	17

19 MENTIONS LÉGALES

BIEN PRESCRIRE

Indications¹

4 INDICATIONS AU STADE PRÉCOCE¹

Herceptin® est indiqué dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein PRÉCOCE HER2⁺

1. **Après chirurgie, chimiothérapie** (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée).
2. **Après une chimiothérapie adjuvante** avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel.
3. **En association à une chimiothérapie adjuvante** associant le docétaxel et le carboplatine.
4. **En association à une chimiothérapie néoadjuvante**, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin®, chez les patientes ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

Herceptin® ne doit être utilisé que chez les patientes atteintes d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée.

HERCEPTIN® SC

Indications¹

4 INDICATIONS AU STADE MÉTASTATIQUE¹

Herceptin® est indiqué dans le traitement de patientes adultes atteintes d'un cancer du sein MÉTASTATIQUE HER2⁺

- 1. En monothérapie**, chez les patientes déjà prétraitées par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patientes. Les patientes qui répondent à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas.
- 2. En association avec le paclitaxel**, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquelles le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé.
- 3. En association avec le docétaxel**, chez les patientes non prétraitées par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- 4. En association à un inhibiteur de l'aromatase**, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab.

Posologie¹

HERCEPTIN®
SOUS-CUTANÉE

Dose **FIXE**
600 mg

Toutes les 3 semaines¹

Quelle que soit
l'indication

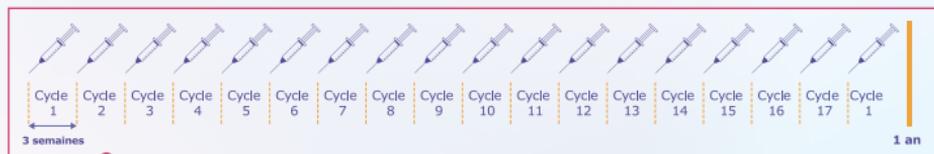
Quel que soit
le poids
de la patiente

Dès la 1^{re} injection
sans dose
de charge requise

Cette dose doit être administrée par voie sous-cutanée pendant **2 à 5 minutes**, toutes les **3 semaines**.
Ne pas diluer. Ne pas administrer par voie IV.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

Durée de traitement & oubli de dose¹

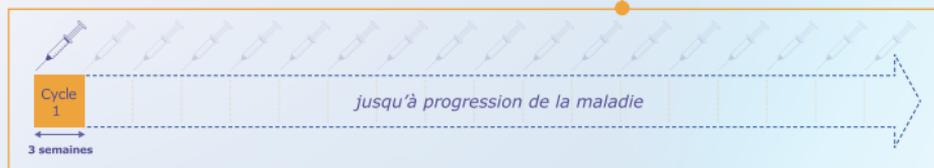


EN SITUATION PRÉCOCE

1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin des 1 an
L'extension de la durée de traitement au-delà d'un an n'est pas recommandée

Toutes les **3 semaines** jusqu'à progression de la maladie

EN SITUATION MÉTASTATIQUE



EN CAS D'OUBLI DE DOSE¹

- Si la patiente ne reçoit pas une dose programmée de la formulation sous-cutanée de Herceptin®, il est recommandé d'administrer la dose de 600 mg suivante (c'est-à-dire la dose oubliée) dès que possible
- **L'intervalle entre deux administrations consécutives de la formulation sous-cutanée de Herceptin® ne doit pas être inférieur à trois semaines**

Précautions & contre-indications¹

Ce médicament est contre-indiqué pour les patientes ayant :

- une hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines, à la hyaluronidase ou à l'un des autres excipients.
- dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénéodépendante.

La fonction cardiaque doit être évaluée :

- en début de traitement.
- tous les 3 mois pendant le traitement.
- tous les 6 mois après l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois après la dernière dose administrée.

Populations particulières¹

• Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou ceux présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'analyse d'une pharmacocinétique de population n'a pas montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab.

Population pédiatrique¹

• Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Herceptin® dans la population pédiatrique.

¹ Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

Grossesse & Allaitement¹

Avant de débiter le traitement par Herceptin[®], le médecin doit vérifier:

● Pour les femmes enceintes et en âge de procréer¹

- >> Vérifier l'absence de grossesse avant d'initier un traitement avec Herceptin[®].
- >> Informer les femmes en âge de procréer de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 7 mois après son arrêt.

● Fertilité¹

- >> Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

● Grossesse¹

- >> Herceptin[®] doit être évité pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus. Les données sur l'utilisation de Herceptin[®] chez la femme enceinte sont limitées. La sécurité d'emploi de Herceptin[®] pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie.
- >> Depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale foetale avec oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant Herceptin[®]. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus.

>> Vérifiez l'absence de grossesse avant d'initier un traitement avec Herceptin®. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Herceptin® et pendant 7 mois après la dernière administration de Herceptin®.

>> Surveillez attentivement les patientes qui tombent enceintes pendant le traitement avec Herceptin® ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de Herceptin® en regard du risque d'oligohydramnios.

Allaitement¹

>> Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par Herceptin® et les 7 mois qui suivent la dernière administration.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Herceptin®, ou pendant les 7 mois suivant la dernière dose de Herceptin®, veuillez signaler immédiatement cette exposition au département de pharmacovigilance de Roche Maroc par l'un des moyens suivants :
Téléphone : 06 61 17 83 67 – Email : marocco.drug_safety@roche.com

Des informations additionnelles seront requises en cas d'exposition à Herceptin® pendant la grossesse et pendant la première année de la vie de l'enfant. Cela permettra à Roche de mieux comprendre la tolérance de Herceptin® et de fournir des informations appropriées aux autorités de santé, aux professionnels de santé et aux patients.

Pour plus d'informations, veuillez-vous référer aux Mentions Légales de Herceptin®.

TRAÇABILITÉ

Inscrire clairement le nom de la spécialité et le numéro du lot du produit administré dans le dossier de la patiente.

CONSERVATION	Durée	Température	
Flacon non ouvert	 21 mois	 8 °C 2 °C	<ul style="list-style-type: none"> - À conserver au réfrigérateur - Ne pas congeler - Conserver le flacon dans son emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière
Seringue préparée	 48 heures	 8 °C 2 °C	<ul style="list-style-type: none"> - La stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 48h entre 2°C et 8°C et pendant 6 h à température ambiante (<30°C) à la lumière du jour - Herceptin® ne contient pas de conservateur antimicrobien, le médicament doit être utilisé immédiatement
	 6H	 <30 °C	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'utilisation non immédiate, la préparation doit être réalisée dans des conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées

Éléments nécessaires pour l'injection

Prévenir à l'avance les patientes qu'elles doivent se présenter avec des vêtements confortables et amples leur permettant d'accéder facilement à leurs cuisses le jour de l'administration du médicament.

**Flacon de
trastuzumab SC :
600 mg / 5 ml**



**Aiguille de
transfert**



**Aiguille
d'injection
hypodermique**



**Seringue de 5 ml
avec embout
Luer Lock**



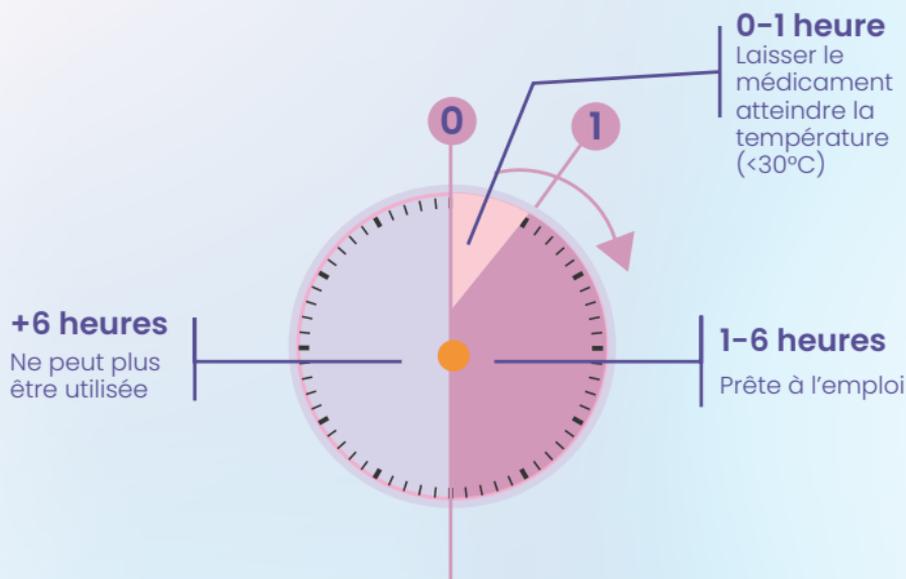
BIEN ADMINISTRER

La préparation¹

Les procédures suivantes peuvent être effectuées dans la salle d'administration, sans qu'il soit nécessaire de créer un environnement stérile : avec des mains lavées et des vêtements de protection appropriés (ex. gants en latex).

Laisser le médicament atteindre la température ambiante.

Laisser le médicament atteindre la température ambiante (<30°C) avant utilisation . Une fois sorti du réfrigérateur, le médicament doit être administré dans les **6 heures** et doit être conservée à une température ne dépassant pas 30°C.



1. Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

HERCEPTIN® SC

Inspection du flacon¹

Vérifier l'étiquetage du produit : s'assurer que la bonne formulation est administrée. Vérifier la date limite d'administration. S'assurer que le flacon est intact. Inspecter visuellement le flacon avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration.

Transfert et ajustement du volume¹

Après le transfert de la solution dans la seringue, il est recommandé de remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de seringue afin d'éviter la déshydratation de la solution dans l'aiguille et ne pas compromettre la qualité du médicament*.

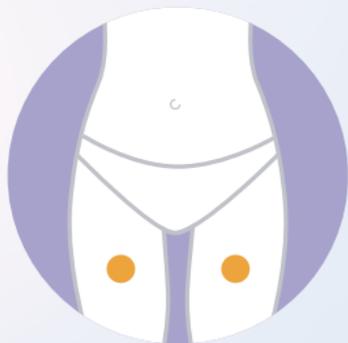
L'aiguille d'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration, suivie par l'ajustement du volume à 5mL.

*dans le cas où le produit n'est pas administré immédiatement.

BIEN ADMINISTRER

L'administration¹

Sélection et préparation du site d'injection¹



SITE D'INJECTION :

Alternance entre
la **cuisse gauche** et
la **cuisse droite**

Le site d'injection doit être alterné entre la **cuisse gauche** et la **cuisse droite**.

Les nouvelles injections doivent être réalisées à **au moins 2,5 cm de l'ancien site** et jamais à des endroits où la peau est rouge, avec un bleu, sensible ou dure.

Pendant le traitement avec la formulation sous-cutanée de Herceptin®, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés au niveau de sites différents.

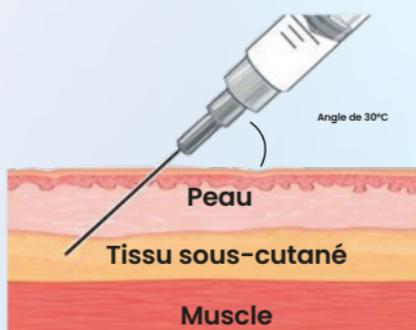
HERCEPTIN® SC

L'injection¹

Nettoyer le site d'injection, pincez la peau, y insérer l'aiguille (en respectant un angle d'environ 30°) et la relâcher.

L'injection doit être réalisée lentement, à une vitesse à laquelle la patiente se sente à l'aise.

2 à 5 minutes sont nécessaires pour réaliser l'injection.



Pour minimiser la perte de produit, ne retirer l'aiguille que 10 secondes après la fin de l'injection.
Éliminer la seringue selon la réglementation en vigueur.

BIEN ADMINISTRER

La surveillance¹

Surveillance des patientes¹

Les patientes doivent être surveillées pendant **six heures** après la première injection et pendant **deux heures** après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.

Réactions liées à l'administration¹

Des réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité telles que des frissons et/ou de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées ont été observées dans les études cliniques avec Herceptin®. Le taux de réactions liées à l'administration de tous grades variait selon les études en fonction de l'indication, de la méthodologie de recueil des données et selon que le trastuzumab était administré en association à une chimiothérapie ou en monothérapie.

Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés.

1. Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

BIEN ADMINISTRER

Réactions graves¹

Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation de Herceptin® (formulations intraveineuse et sous-cutanée) sont : un dysfonctionnement cardiaque, des réactions liées à l'administration, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie), des infections et des réactions indésirables pulmonaires.

Les réactions graves ont été traitées efficacement par des thérapies de soutien, telles que l'oxygénothérapie, les bêta-agonistes et les corticostéroïdes

Il est possible pour les patientes de recevoir en même temps une chimiothérapie pour le cancer du sein. Chez ces patientes, le professionnel de santé doit également être attentif aux effets indésirables associés à la chimiothérapie. Pour de plus amples informations (cf. Notice des agents chimiothérapeutiques).

MENTIONS LÉGALES



LE CHOIX D'UNE DOSE FIXE¹
 Quel que soit le poids de la patiente

LA SIMPLICITÉ DE LA PRÉPARATION¹
 Solution prête à l'emploi, sans reconstitution

LA RAPIDITÉ D'ADMINISTRATION¹
 Une durée courte de 2 à 5 min

LE GAIN DE TEMPS^{2,3}
 Pour les patientes et le personnel

1. Résumé des Caractéristiques du Produit HERCEPTIN® SC

2. Pivot X. et al. Patients' preferences for subcutaneous trastuzumab versus conventional analysis of 488 patients in the international, randomized, two-cohort PrefHer study. *Annals of Oncology*. 2014; 25: 1979-1987.

3. De Cock E. et al. A time and motion study of subcutaneous versus intravenous trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer. *Cancer Medicine* 2016.



Pour toute information complémentaire veuillez contacter :

Roche S.A, Ivroire 05, Casablanca Marina, Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah. Casablanca - Maroc
 par email : morocco.medinfo@roche.com - par téléphone : 05 22 95 90 00 ou par fax : 05 22 95 90 01

Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter :

par email : morocco.drug_safety@roche.com - par téléphone : 05 22 95 90 58 / 06 61 17 83 67
 ou par fax : 05 22 95 90 59.

Herceptin® 600 mg solution injectable en flacon, boîte de 1 flacon.

COMPOSITION: *Principe actif:* trastuzumab: 600 mg/5 ml. *Excipients :* Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, α , α -tréhalose dihydraté, L-méthionine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables .

INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Cancer du sein : Cancer du sein

métastatique : Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique HER2 positif : • en monothérapie, chez les patients déjà prétraités par au moins deux protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. Les chimiothérapies précédentes doivent au moins inclure une anthracycline et un taxane, à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les patients répondeurs à l'hormonothérapie doivent également être en échec à l'hormonothérapie, à moins que ces traitements ne leur conviennent pas • en association avec le paclitaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique et chez lesquels le traitement par anthracyclines ne peut pas être envisagé • en association avec le docétaxel, chez les patients non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique • en association à un inhibiteur de l'aromatase, chez les patientes ménopausées ayant des récepteurs hormonaux positifs, non traitées précédemment par trastuzumab. **Cancer du sein précoce :** Herceptin est indiqué dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif : • après chirurgie, chimiothérapie (néoadjuvante ou adjuvante) et radiothérapie (si indiquée) • après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docétaxel • en association à une chimiothérapie adjuvante associant le docétaxel et le carboplatine • en association à une chimiothérapie néoadjuvante, suivie d'un traitement adjuvant avec Herceptin, chez les patients ayant une maladie localement avancée (y compris inflammatoire) ou des tumeurs mesurant plus de 2 cm de diamètre. Herceptin ne doit être utilisé que chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce ou métastatique dont les tumeurs présentent soit une surexpression de HER2, soit une amplification du gène HER2 déterminée par une méthode précise et validée. **POSOLOGIE/MODE D'EMPLOI :** Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement. Le traitement par Herceptin doit être initié uniquement par un médecin expérimenté dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et doit être administré uniquement par un professionnel de santé. Il est important de vérifier les étiquettes du produit afin de s'assurer que la formulation correcte

(intraveineuse ou sous-cutanée à dose fixe) est administrée au patient, conformément à la prescription. La formulation sous-cutanée de Herceptin n'est pas destinée à l'administration intraveineuse et doit être administrée uniquement par injection sous-cutanée. Le passage de la formulation intraveineuse de Herceptin à la formulation sous cutanée de Herceptin et vice versa, avec une administration toutes les trois semaines, a été étudié dans l'étude MO22982. **Posologie** : 600 mg par voie sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes, toutes les trois semaines, quel que soit le poids corporel du patient. Aucune dose de charge n'est requise. **Durée du traitement** : **Cancer du sein métastatique** : jusqu'à progression de la maladie. **Cancer du sein précoce** : pendant une durée de 1 an ou jusqu'à rechute de la maladie, si elle survient avant la fin de la durée de 1 an de traitement. L'extension de la durée du traitement dans le cancer du sein précoce au-delà d'un an n'est pas recommandée. **Réduction de dose** : • Aucune réduction de la dose de Herceptin n'a été effectuée lors des études cliniques. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie, mais doivent être étroitement surveillés pendant ces périodes, en raison des complications neutropéniques • Si le pourcentage de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) diminue de ≥ 10 points de fraction d'éjection (FE) par rapport à sa valeur initiale ET qu'elle est inférieure à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée ou qu'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par Herceptin doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi. **Oubli de dose** : Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de la formulation sous-cutanée de Herceptin, il est recommandé d'administrer la dose de 600 mg suivante (c.à.d. la dose oubliée) dès que possible. L'intervalle entre deux administrations consécutives de la formulation sous-cutanée de Herceptin ne doit pas être inférieur à trois semaines. **Populations particulières** : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été conduite chez les sujets âgés ou ceux présentant une insuffisance hépatique ou rénale. L'analyse d'une pharmacocinétique de population n'a pas montré que l'âge et l'insuffisance rénale affectaient l'élimination du trastuzumab. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Herceptin dans la population pédiatrique. **Mode d'administration** : La dose de 600 mg doit être administrée uniquement par injection

sous-cutanée pendant 2 à 5 minutes toutes les 3 semaines. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site et jamais à des endroits où la peau est rouge, avec un bleu, sensible ou dure. Pendant le traitement, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés au niveau de sites différents. Les patients doivent être surveillés pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes pour les signes ou symptômes de réactions liées à l'administration.

CONTRE-INDICATIONS : • Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines, à la hyaluronidase ou à l'un des autres excipients • Dyspnée de repos sévère en rapport avec des complications liées au stade avancé de la maladie ou oxygénéodépendante. **MISES EN GARDE ET**

PRECAUTIONS : Le nom de spécialité et le numéro du lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. Le test HER2 doit être effectué dans un laboratoire spécialisé pouvant garantir la validation adéquate des procédures d'analyses. A ce jour, aucune donnée d'études cliniques n'est disponible concernant le retraitement des patients déjà traités par Herceptin en situation adjuvante. **Dysfonctionnement**

cardiaque : Considérations générales : Les patients traités par Herceptin présentent un risque accru de développer une insuffisance cardiaque congestive (ICC) (classe II-IV de la New York Heart Association [NYHA]) ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces événements ont été observés chez les patients recevant Herceptin seul ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel, en particulier après l'administration d'une chimiothérapie contenant une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ils peuvent être modérés à sévères et voire même d'issue fatale. De plus, une attention particulière doit être portée aux patients traités présentant un risque cardiaque augmenté, par exemple une hypertension, une affection artérielle coronarienne documentée, une ICC, une FEVG < 55 %, un âge avancé. Tous les patients susceptibles d'être traités par Herceptin, en particulier ceux déjà exposés aux anthracyclines et au cyclophosphamide, doivent bénéficier d'une évaluation cardiaque initiale comportant une anamnèse et un examen clinique, un électrocardiogramme (ECG), un échocardiogramme et/ou une scintigraphie cardiaque (MUGA) ou une imagerie par résonance magnétique. La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les évaluations cardiaques, telles que réalisées initialement, doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de

Herceptin. Une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque doit être effectuée avant de décider d'un traitement par Herceptin. Le trastuzumab peut persister dans la circulation jusqu'à 7 mois après l'arrêt du traitement avec Herceptin sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population de l'ensemble des données disponibles. Les patients qui reçoivent des anthracyclines après l'arrêt de Herceptin peuvent présenter un risque accru de dysfonctionnement cardiaque. Dans la mesure du possible, les médecins doivent éviter les traitements à base d'anthracyclines jusqu'à 7 mois après l'arrêt de Herceptin. Si des anthracyclines sont utilisées, la fonction cardiaque du patient doit être étroitement surveillée. Une évaluation cardiologique formelle doit être envisagée chez les patients présentant des troubles cardiovasculaires après l'évaluation cardiaque initiale. Chez tous les patients, la fonction cardiaque doit être surveillée pendant le traitement (par exemple toutes les 12 semaines). La surveillance peut permettre d'identifier les patients développant un dysfonctionnement cardiaque. Les patients ayant développé un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique peuvent faire l'objet de contrôles plus fréquents (par exemple toutes les 6 à 8 semaines). Si les patients montrent une diminution persistante de leur fonction ventriculaire gauche, mais restent asymptomatiques, le médecin devra envisager l'interruption du traitement, si aucun bénéfice clinique du traitement par Herceptin n'a été observé. Sur le plan de la tolérance, l'intérêt de la poursuite ou de la réintroduction du traitement par Herceptin chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque n'a pas été étudié de manière prospective. Si le pourcentage de FEVG diminue de ≥ 10 points de fraction d'éjection (FE) par rapport à sa valeur initiale ET qu'elle est inférieure à 50 %, le traitement doit être suspendu et une nouvelle évaluation de la FEVG doit être réalisée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée ou qu'une ICC symptomatique s'est développée, l'arrêt du traitement par Herceptin doit être sérieusement envisagé, à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus. Ce type de patient doit être adressé à un cardiologue pour évaluation et suivi. Si une insuffisance cardiaque symptomatique se développe lors du traitement par Herceptin, elle doit être traitée avec les médicaments habituellement utilisés pour l'ICC. La plupart des patients ayant développé une ICC ou un dysfonctionnement cardiaque asymptomatique dans les études cliniques pivots ont montré une amélioration avec un traitement standard de l'ICC comprenant des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou des antagonistes du récepteur de

l'angiotensine (ARA) et un bêtabloquant. La majorité des patients présentant des symptômes cardiaques et chez lesquels le traitement par Herceptin s'avérait cliniquement bénéfique ont poursuivi leur traitement sans événements cardiaques cliniques supplémentaires.

Cancer du sein métastatique : Herceptin ne doit pas être administré en association aux anthracyclines chez les patients atteints d'un cancer du sein en situation métastatique. Les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant précédemment reçu des anthracyclines présentent également un risque de dysfonctionnement cardiaque avec le traitement par Herceptin, bien que ce risque soit plus faible qu'avec une utilisation simultanée de Herceptin et des anthracyclines.

Cancer du sein précoce : Des évaluations cardiaques identiques à l'évaluation initiale doivent être répétées tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois après l'arrêt du traitement et ce, jusqu'à 24 mois après la dernière administration de Herceptin. Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie contenant une anthracycline, une surveillance supplémentaire est recommandée et doit être réalisée annuellement jusqu'à 5 ans après la dernière administration de Herceptin ou plus longtemps si une diminution durable de la FEVG est observée. Les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde, d'angine de poitrine nécessitant un traitement médicamenteux, un antécédent ou une ICC existante (II - IV NYHA), une FEVG < 55 %, une autre cardiomyopathie, une arythmie cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux, une valvulopathie cardiaque cliniquement significative, une hypertension artérielle non contrôlée (une hypertension contrôlée par un traitement médicamenteux était éligible) et un épanchement péricardique hémodynamique effectif ont été exclus des études cliniques pivots avec Herceptin dans le cancer du sein précoce en situation adjuvante et néoadjuvante. Par conséquent, le traitement ne peut pas être recommandé chez ces patients.

Traitement adjuvant : Herceptin ne doit pas être administré en association aux anthracyclines en situation adjuvante. Les facteurs de risque d'événement cardiaque identifiés dans quatre grandes études cliniques en situation adjuvante incluaient un âge avancé (> 50 ans), une FEVG basse (< 55 %) à l'état initial, avant ou après l'initiation du traitement avec le paclitaxel, une diminution de la FEVG de 10 à 15 points et l'utilisation antérieure ou concomitante de médicaments antihypertenseurs. Chez les patients recevant Herceptin après la fin de la chimiothérapie adjuvante, le risque de dysfonctionnement cardiaque a été associé à une dose cumulative plus élevée d'anthracycline donnée avant le début du traitement par Herceptin et à un indice de masse corporelle (IMC) > 25 kg/m².

Traitement néoadjuvant-adjuvant : Chez les patients atteints d'un cancer du sein précoce éligibles à un traitement néoadjuvant-adjuvant, Herceptin doit être administré en association aux anthracyclines uniquement chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et uniquement en association à un traitement par anthracycline à faible dose, c.à.d. avec des doses cumulées maximales de doxorubicine de 180 mg/m² ou d'épirubicine de 360 mg/m². Si les patients ont été traités en situation néoadjuvante avec Herceptin associé à un traitement complet d'anthracyclines à faible dose, aucune chimiothérapie cytotoxique supplémentaire ne doit être administrée après la chirurgie. Dans d'autres situations, la décision relative à la nécessité d'une chimiothérapie cytotoxique supplémentaire est déterminée en fonction des facteurs individuels. L'expérience clinique est limitée chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Réactions liées à l'administration : La survenue de réactions liées à l'administration est connue avec la formulation sous-cutanée de Herceptin. Une prémédication peut être utilisée afin de réduire le risque d'apparition de réactions liées à l'administration. Bien que des réactions graves liées à l'administration, incluant dyspnée, hypotension, râles sibilants, bronchospasme, tachycardie, désaturation en oxygène et détresse respiratoire, n'aient pas été rapportées dans l'étude clinique avec la formulation sous-cutanée de Herceptin, la prudence est nécessaire car celles-ci ont été associées à la formulation intraveineuse. Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'administration pendant six heures après la première injection et pendant deux heures après les injections suivantes. Elles peuvent être traitées avec un analgésique/antipyrétique comme la mépéridine ou le paracétamol ou un antihistaminique comme la diphénhydramine. Des réactions graves à Herceptin intraveineux ont pu être traitées favorablement à l'aide de traitements symptomatiques, tels que l'oxygénothérapie, les bêta-mimétiques et les corticostéroïdes. Dans de rares cas, ces réactions sont allées en s'aggravant jusqu'à une issue fatale. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec un stade avancé de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru de réaction liée à l'administration fatale. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin.

Événements pulmonaires : La prudence est nécessaire avec la formulation sous-cutanée de Herceptin car des événements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation de la formulation intraveineuse après sa commercialisation. Ces événements ont occasionnellement été fatals et peuvent survenir lors d'une réaction liée à la perfusion ou de façon retardée. De plus, des cas de

pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques de pneumopathies interstitielles comprennent un traitement préalable ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Les patients ayant une dyspnée de repos en relation avec des complications liées au stade avancé de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru d'événements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Herceptin. La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes. **INTERACTIONS :**

Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée.

Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux :

L'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6- α hydroxy paclitaxel ou POH et le doxorubicinol ou DOL) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab. Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'administration concomitante de Herceptin n'avait pas d'effet sur la pharmacocinétique d'une dose unique de docétaxel. L'exposition aux métabolites biologiquement actifs de la capécitabine (par exemple, le 5-FU) n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou par celle du cisplatine associé à Herceptin. Cependant, lorsque la capécitabine était associée à Herceptin, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données suggèrent également que la pharmacocinétique du cisplatine n'a pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée à Herceptin. Les données pharmacocinétiques suggèrent que le trastuzumab n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du carboplatine.

Effet d'agents anticancéreux sur la pharmacocinétique du trastuzumab :

Aucun effet pharmacocinétique de l'administration concomitante du docétaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab n'a été mis en évidence. Il n'y a pas d'impact clair de l'administration concomitante du paclitaxel sur la pharmacocinétique du trastuzumab. Les données pharmacocinétiques suggéraient que la doxorubicine et le paclitaxel n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab, et que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab.

GROSSESSE/ALLAITEMENT : Femmes en âge de procréer /

Contraception : Les femmes en âge de procréer doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Herceptin et pendant 7 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse : L'administration de Herceptin doit être évitée pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le fœtus. Depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale foetale avec oligohydramnios ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant Herceptin. Certains de ces cas ont été associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du fœtus. Si une femme enceinte est traitée avec Herceptin ou si elle tombe enceinte pendant le traitement par Herceptin ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de Herceptin, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est recommandée.

Allaitement : Chez la femme, le passage du trastuzumab dans le lait maternel n'est pas connu. Etant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG1 passent dans le lait maternel et que le risque potentiel pour le nourrisson n'est pas connu, la femme ne doit pas allaiter pendant le traitement par Herceptin et les 7 mois qui suivent la dernière administration.

Fertilité : Aucune donnée n'est disponible.

EFFET SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES : Herceptin peut avoir un effet mineur sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Des vertiges et une somnolence peuvent survenir durant le traitement par Herceptin. Les patients devront être avertis que s'ils présentent des symptômes liés à l'administration, ils doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition de ces symptômes.

EFFETS INDESIRABLES : **Résumé du profil de tolérance** : Les réactions indésirables les plus graves et/ou les plus fréquentes rapportées à ce jour avec l'utilisation de Herceptin (formulations intraveineuse et sous-cutanée) sont : un dysfonctionnement cardiaque, des réactions liées à l'administration, une hématotoxicité (en particulier une neutropénie), des infections et des réactions indésirables pulmonaires. Le profil de tolérance de la formulation sous-cutanée de Herceptin dans l'étude clinique pivot dans le cancer du sein précoce était généralement similaire au profil de tolérance connu de la formulation intraveineuse. Les événements indésirables sévères étaient distribués de façon égale entre les deux formulations de Herceptin. Certains événements/réactions indésirables ont été rapportés avec une fréquence plus élevée pour la formulation sous-cutanée :

- Événements indésirables graves
- Infections des plaies post- opératoires (sévères et/ou graves)
- Réactions liées à

l'administration • Hypertension. **Liste des réactions indésirables avec la formulation intraveineuse** : **Infections et infestations**: infection, rhinopharyngite, neutropénie avec sepsis, cystite, grippe, sinusite, infection cutanée, rhinite, infection des voies respiratoires hautes, infection urinaire, pharyngite. **Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant les kystes et polypes)** : progression d'une tumeur maligne, progression d'une tumeur. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, diminution du nombre de globules blancs/leucopénie, thrombocytopénie, hypoprothrombinémie, thrombocytopénie immune. **Affections du système immunitaire** : réaction d'hypersensibilité, *réaction anaphylactique, *choc anaphylactique. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : perte de poids, anorexie, syndrome de lyse tumorale, hyperkaliémie. **Affections psychiatriques** : insomnie, anxiété, dépression. **Affections du système nerveux** : tremblements, étourdissements, céphalée, paresthésie, dysgueusie, neuropathie périphérique, hypertonie, somnolence. **Affections oculaires**: conjonctivite, augmentation du larmoiement, sécheresse oculaire, œdème papillaire, hémorragie rétinienne. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : surdité. **Affections cardiaques**:  diminution de la tension artérielle,  augmentation de la tension artérielle,  rythme cardiaque irrégulier,  flutter cardiaque, diminution de la fraction d'éjection*,  insuffisance cardiaque (congestive),  tachy-arythmie supra-ventriculaire, cardiomyopathie,  palpitations, épanchement péricardique, choc cardiogénique, bruit de gallop. **Affections vasculaires** : bouffée de chaleur,  hypotension, vasodilatation. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : dyspnée, toux, épistaxis, rhinorrhée, pneumonie, asthme, troubles pulmonaires, épanchement pleural,  r les sibilants, pneumopathie,  fibrose pulmonaire,  d tresse respiratoire,  insuffisance respiratoire,  infiltration pulmonaire,  o d me aigu du poumon,  syndrome de détresse respiratoire aiguë,  bronchospasme,  hypoxie,  d saturation en oxygène,  o d me laryngé, orthopnée,  o d me pulmonaire, pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales** : diarrhée, vomissements, nausées,  o d me labial, douleur abdominale, dyspepsie, constipation, stomatite, pancréatite, hémorroïdes, sécheresse buccale. **Affections hépatobiliaires**: atteinte hépatocellulaire, hépatite, sensibilité du foie   la palpation,  ict re. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** :  ryth me, rash,  o d me facial, alopécie, trouble unguéal, erythrodysesth sie palmo-plantaire, acné, sécheresse cutanée, ecchymose, hyperhydrose, rash maculopapuleux, prurit, onychoclasie,

dermatite, urticaire, angioedème. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : arthralgie, contraction musculaire, myalgie, arthrite, dorsalgie, douleur osseuse, spasmes musculaires, cervicalgie, douleur des extrémités. **Affections du rein et des voies urinaires** : trouble rénal, glomérulonéphrite membraneuse, néphropathie glomérulaire, insuffisance rénale. **Affections gravidiques, puerpérales et périnatales** : oligohydramnios, hypoplasie rénale, hypoplasie pulmonaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** : inflammation du sein/mastite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal, réaction liée à la perfusion, douleur, fièvre, inflammation des muqueuses, œdème périphérique, malaise, œdème. **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : contusion. ⁺ Indique les réactions indésirables qui ont été rapportées en association à une issue fatale. ¹ Indique les réactions indésirables qui ont été largement rapportées en association à des réactions liées à l'administration. Des pourcentages spécifiques ne sont pas disponibles. * Observée avec un traitement en association avec des taxanes après un traitement par des anthracyclines. **Description de réactions indésirables spécifiques** : **Dysfonctionnement cardiaque** : L'insuffisance cardiaque congestive (II-IV NYHA) est une réaction indésirable fréquente avec Herceptin. Elle a été associée à une issue fatale. Les signes et les symptômes d'un dysfonctionnement cardiaque tels qu'une dyspnée, une orthopnée, une augmentation de la toux, un œdème pulmonaire, un galop S3 ou une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire ont été observés chez des patients traités par Herceptin. **Réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité** : Des réactions liées à l'administration/réactions d'hypersensibilité telles que des frissons et/ou de la fièvre, une dyspnée, une hypotension, des râles sibilants, un bronchospasme, une tachycardie, une désaturation en oxygène, une détresse respiratoire, une éruption cutanée, des nausées, des vomissements et des céphalées ont été observées dans les études cliniques avec Herceptin. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées dans des cas isolés. **Hématotoxicité** : Des neutropénies fébriles surviennent très fréquemment. Des réactions indésirables survenant fréquemment comprennent une anémie, une leucopénie, une thrombopénie et une neutropénie. **Événements pulmonaires** : Des réactions indésirables pulmonaires sévères surviennent en association à l'utilisation de Herceptin et ont été associées à une issue fatale. Ceci inclut, de façon non exhaustive, des infiltrats pulmonaires, un syndrome de détresse respiratoire aiguë, une pneumonie, une pneumopathie, un épanchement pleural, une détresse

respiratoire, un œdème aigu du poumon et une insuffisance respiratoire.

Description de réactions indésirables spécifiques avec la formulation

sous-cutanée : Réactions liées à l'administration : Toutes les réactions liées à l'administration sévères avec la formulation sous-cutanée de Herceptin sont survenues durant l'administration en association à une chimiothérapie. La réaction sévère la plus fréquente était l'hypersensibilité au médicament. Les réactions systémiques incluaient une hypersensibilité, une hypotension, une tachycardie, une toux et une dyspnée. Les réactions locales incluaient un érythème, un prurit, un œdème, un rash et une douleur au site d'injection.

Infections : infections des plaies post-opératoires, infections des voies respiratoires, pyélonéphrites aiguës et septicémies. **Hypertension :** Dans l'étude clinique pivot BO22227, il y a eu plus du double de patients présentant une hypertension de tous grades avec la formulation sous-cutanée de Herceptin, avec une proportion plus élevée de patients avec des événements sévères (grade ≥ 3 selon NCI CTCAE). Tous les patients à l'exception d'un seul ayant présenté une hypertension sévère avaient un antécédent d'hypertension avant leur entrée dans l'étude clinique. Certains des événements sévères sont survenus le jour de l'injection.

Immunogénicité : Dans l'étude clinique de traitement néoadjuvant-adjuvant du cancer du sein précoce (BO22227), après su suivi médian dépassant 70 mois, 10,1 % des patients traités avec la formulation Herceptin intraveineuse et 15,9 % des patients traités avec la formulation sous-cutanée de Herceptin ont développé des anticorps anti-trastuzumab (indépendamment de la présence d'anticorps à l'état initial). 21,0 % des patients traités avec la formulation sous-cutanée de Herceptin ont développé des anticorps contre l'excipient hyaluronidase (rHuPH20).

SURDOSAGE: Des doses uniques allant jusqu'à 960 mg de formulation sous-cutanée de Herceptin ont été administrées sans effets indésirables rapportés.

PROPRIETES/EFFETS : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonal, code ATC : L01XC03. La formulation sous-cutanée de Herceptin contient de la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20), une enzyme utilisée pour augmenter la dispersion et l'absorption des médicaments co-administrés lors d'une administration par voie sous-cutanée. Le trastuzumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2).

CONDITIONS DE CONSERVATION: A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière. Une fois sortie du réfrigérateur, la formulation sous-cutanée de Herceptin doit être administrée dans les 6 heures et doit être conservée

à une température ne dépassant pas 30°C. Une fois transféré du flacon dans la seringue, la stabilité physico-chimique du médicament a été démontrée pendant 48 heures entre 2°C et 8°C, puis pendant 6 heures à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) à la lumière du jour. Toutefois, comme Herceptin ne contient pas de conservateur antimicrobien, d'un point de vue microbiologique, le médicament doit être utilisé immédiatement. **Précautions particulières d'élimination et manipulation** : Herceptin doit être inspecté visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Après le transfert de la solution dans la seringue, il est recommandé de remplacer l'aiguille de transfert par un capuchon de seringue afin d'éviter la déshydratation de la solution dans l'aiguille et ne pas compromettre la qualité du médicament. L'aiguille d'injection hypodermique doit être fixée à la seringue immédiatement avant l'administration, suivie par l'ajustement du volume à 5 ml. Herceptin est à usage unique seulement. **Mise à jour de l'information** : Mars 2021. **Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA. Ivoire 05 - Casablanca Marina - Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah - Casablanca - Tél : 05 22 95 90 58 - Fax : 05 22 95 90 59 - Pour toute notification d'événements indésirables, veuillez nous contacter par email : morocco.drug_safety@roche.com par téléphone : 05 22 95 90 58 / 06 61 17 83 67 ou par fax : 05 22 95 90 59.**