



**PERJETA<sup>®</sup>**  
pertuzumab

 **Herceptin<sup>®</sup>**  
trastuzumab

Double blocage HER2. Inhibition renforcée.<sup>(2)</sup>

# RENFORCER LE BLOCAGE HER2<sup>1</sup>

**GUIDE PRATIQUE**





# SOMMAIRE



<b>04</b>	<b>MÉCANISME D'ACTION</b>	
	Des propriétés et un mode d'action uniques .....	04
<b>06</b>	<b>INDICATIONS ET POSOLOGIE</b>	
	Indications thérapeutiques .....	06
	Posologie et mode d'administration .....	08
<b>12</b>	<b>BIEN PRESCRIRE PERJETA®</b>	
	Dose recommandée .....	13
	Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose .....	14
	Que dois-je vérifier lors de l'initiation de PERJETA® .....	16
	Avant l'initiation du traitement .....	20
	Contre-indication .....	21
	Mise en garde et précautions .....	21
	Interactions médicamenteuses .....	22
	Après l'initiation du traitement .....	23
<b>24</b>	<b>BIEN ADMINISTRER PERJETA®</b>	
	Précautions de conservation .....	24
	Précautions particulières d'élimination et de manipulation .....	25
	Mode d'administration .....	29
	Oubli ou retard de dose .....	31
	Schéma posologique .....	32
<b>34</b>	<b>MENTIONS LÉGALES</b>	
<b>35</b>	<b>RÉFÉRENCES</b>	

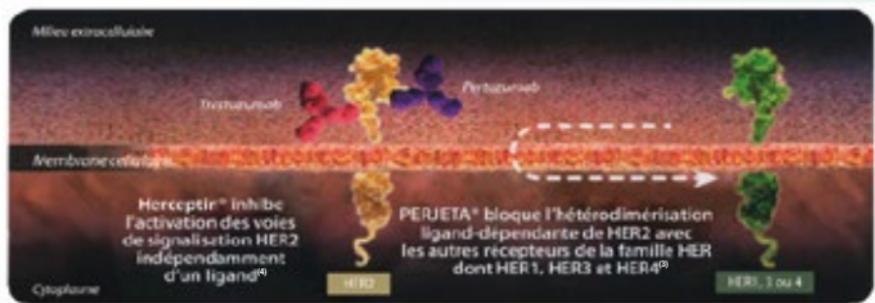


## Des propriétés et un mode d'action uniques<sup>3,4</sup>



Anticorps monoclonal IgG1  
recombinant humanisé ciblant le  
sous-domaine II de HER2<sup>3</sup>

# MÉCANISME D'ACTION



- ▶ **Inhibe l'hétérodimérisation** ligand dépendante HER2 avec d'autres récepteurs de la famille des HER, y compris HER3
- ▶ **Inhibe l'activation des voies de signalisation** intracellulaires
- ▶ **Active le système immunitaire** à travers la cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante (ADCC)

## Indications thérapeutiques<sup>(3)</sup>

- PERJETA® est indiqué en association avec trastuzumab et docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif **métastatique ou localement récurrent, non résécable**, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.
- PERJETA® est indiqué en association avec le trastuzumab et docétaxel dans le traitement **néoadjuvant** de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif, localement avancé, inflammatoire ou d'un cancer du sein au stade précoce avec risque élevé de récurrence (taille de la tumeur > 2 cm de diamètre ou avec atteinte des ganglions lymphatiques) dans le cadre d'un plan thérapeutique pour cancer du sein au stade précoce.

# INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- PERJETA<sup>®</sup> est indiqué en association avec le trastuzumab et une chimiothérapie dans le traitement **adjuvant** de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce avec risque élevé de récurrence, définis comme ceux présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire ou récepteurs hormonaux négatifs.

## **Posologie et mode d'administration**<sup>(3)</sup>

- Le traitement par PERJETA<sup>®</sup> doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de patients cancéreux.  
Les patients traités par PERJETA<sup>®</sup> doivent présenter un statut tumoral HER2-positif, défini par un score de 3+ par immunohistochimie (IHC) ou un taux d'amplification  $\geq 2,0$  par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode de test validée.

### **Posologie habituelle**

- La dose initiale recommandée de PERJETA<sup>®</sup> est de 840 mg, administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Les doses ultérieures recommandées seront de 420 mg toutes les 3 semaines, administrées en perfusion de 30 à 60 minutes.

# POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- La dose initiale de Trastuzumab est de 8 mg/kg administrée en perfusion intraveineuse, suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines
- La dose initiale recommandée de docétaxel en association avec PERJETA® et Trastuzumab est de 75 mg/m<sup>2</sup>. Lorsqu'elle est bien supportée, il est possible de l'augmenter à 100 mg/m<sup>2</sup>.

## ► **Durée du traitement**

### *Cancer du sein métastatique*

Il est recommandé de poursuivre le traitement par PERJETA® en trithérapie jusqu'à la progression de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité non maîtrisable.



### *Traitement néoadjuvant du cancer du sein*

PERJETA® doit être administré toutes les trois semaines conformément aux indications précitées sur 3 à 6 cycles, selon un des schémas thérapeutiques suivants:

- 4 cycles préopératoires de PERJETA®, Trastuzumab et docétaxel, suivis de 3 cycles postopératoires de fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (FEC)
- 3 cycles préopératoires de FEC suivis de 3 cycles préopératoires de PERJETA®, Trastuzumab et de docétaxel
- 6 cycles préopératoires de PERJETA® associé au docétaxel, au carboplatine et au Trastuzumab (TCH) (une augmentation de la dose de docétaxel à des valeurs supérieures à 75 mg/m<sup>2</sup> n'est pas recommandée).

# POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

*Traitement adjuvant du cancer du sein*  
PERJETA® doit être administré en association avec Trastuzumab pendant un an au total (au maximum 18 cycles ou jusqu'à réapparition de la maladie ou survenue d'une toxicité non maîtrisable, selon ce qui survient en premier) dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein au stade précoce, y compris une chimiothérapie standard à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. L'administration de PERJETA® et de Trastuzumab doit commencer au jour 1 du premier cycle à base de taxanes et doit également être poursuivi après la fin de la chimiothérapie.



Afin de garantir la traçabilité de médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de mentionner le nom commercial et le numéro de lot pour chaque traitement.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®

## Dose recommandée<sup>(3)</sup>



La dose initiale recommandée de PERJETA® est de 840 mg en perfusion intraveineuse de 60 minutes



Les doses ultérieures recommandées seront de 420 mg toutes les 3 semaines, administrées en perfusion de 30 à 60 minutes

## **Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose**

Intervalle  
entre deux  
perfusions  
consécutives

**PERJETA**<sup>®</sup>

< 6 semaines

La dose de 420 mg de PERJETA<sup>®</sup> IV doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée.

≥ 6 semaines

La dose de charge de 840 mg de PERJETA<sup>®</sup> IV doit à nouveau être administrée en perfusion pendant 60 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 420 mg IV pendant 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines par la suite.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®

## **Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose**

### Trastuzumab

La dose de 6 mg/kg de Trastuzumab IV doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée.

La dose de charge de 8 mg/kg de Trastuzumab i.v. doit à nouveau être administrée en perfusion pendant environ 90 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg i.v. pendant 30 ou 90 minutes toutes les 3 semaines par la suite, ou administrer la dose fixe de 600 mg de Trastuzumab sc dès que possible sans attendre la prochaine dose planifiée.

## Que dois-je vérifier lors de l'initiation de PERJETA<sup>®</sup> ?

### **Patients âgés<sup>(3)</sup>**



En ce qui concerne l'efficacité de PERJETA<sup>®</sup>, aucune différence entre les patients adultes âgés de  $\geq 65$  et de  $< 65$  ans n'a été observée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

### **Enfants et adolescents<sup>(3)</sup>**



La sécurité et l'efficacité de PERJETA<sup>®</sup> n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®

## Insuffisance rénale<sup>(3)</sup>



- **Légère ou modérée** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire.
- **Sévère** : Il n'existe pas de recommandation, en raison de la limitation des données pharmacologiques disponibles.

## Insuffisance hépatique<sup>(3)</sup>



La sécurité et l'efficacité de PERJETA® n'ont pas été étudiées chez les patients en insuffisance hépatique.

## Que dois-je vérifier lors de l'initiation de PERJETA<sup>®</sup> ?

### Fertilité, grossesse et allaitement <sup>(3)</sup>

- **Femmes en âge de procréer et les partenaires de patients masculins en âge de procréer**

Utiliser une contraception efficace pendant le traitement par PERJETA<sup>®</sup> et pendant au moins les 6 mois après la dernière dose.



- **Grossesse**

PERJETA<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Si une patiente tombe enceinte pendant le traitement par Perjeta<sup>®</sup> et Herceptin<sup>®</sup>, ou pendant les 7 mois suivant la dernière dose de Perjeta<sup>®</sup> et Herceptin<sup>®</sup>, 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 : morocco.drug\_safety@roche.com

Des informations additionnelles seront requises en cas d'exposition à Perjeta<sup>®</sup> et Herceptin<sup>®</sup> pendant la grossesse et pendant la première année de la vie de l'enfant. Cela permettra à Roche de mieux comprendre la tolérance de Perjeta<sup>®</sup> et Herceptin<sup>®</sup> 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 Perjeta<sup>®</sup> et Herceptin<sup>®</sup>.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®

- **Allaitement**

Comme les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel et que le risque potentiel d'une absorption et d'atteintes du nourrisson n'est pas connu, la décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter la prise du médicament doit être prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et de la demi-vie d'élimination du pertuzumab

- **Fertilité**

Aucune étude spécifique sur la fertilité n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet du pertuzumab. Dans des études de toxicité à doses répétées, d'une durée allant jusqu'à six mois, sur des singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les organes reproducteurs mâles et femelles n'a été observé.



## **Avant l'initiation du traitement<sup>(3)</sup>**

- ▶ S'assurer du statut tumoral HER2-positif.
- ▶ Utilisation d'une contraception pour les femmes en âge de procréer et les partenaires de patients masculins en âge de procréer.
- ▶ La FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par PERJETA<sup>®</sup>, puis à des intervalles réguliers (par ex. tous les trois mois pour une maladie métastatique et toutes les six semaines dans le cadre d'un traitement néoadjuvant) pendant le traitement, afin de s'assurer que la FEVG soit dans les limites institutionnelles normales.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®

## **Contre-indication<sup>(3)</sup>**

Hypersensibilité connue au principe actif ou à l'un des excipients.

## **Mise en garde et précautions<sup>(3)</sup>**

### **Dysfonctionnement ventriculaire gauche**

Des baisses de la FEVG ont été rapportées sous traitement par des médicaments inhibiteurs de l'activité HER2, y compris Perjeta.

Les patients ayant suivi un traitement antérieur par anthracyclines ou radiothérapie antérieure dans la zone thoracique présentent un risque plus important de baisse de la FEVG.

## Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées sous traitement par Perjeta (tout événement décrit comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction aiguë liée à la perfusion ou un syndrome de relargage de cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci).

### **Interactions médicamenteuses<sup>(3)</sup>**

L'effet du pertuzumab sur la pharmacocinétique des principes actifs cytotoxiques administrés de manière concomitante (trastuzumab, docétaxel, gemcitabine, erlotinib et capécitabine) a été examiné dans le cadre d'études. Aucun signe d'interactions pharmacocinétiques entre le pertuzumab et l'un de ces principes actifs n'a été observé.

# BIEN PRESCRIRE PERJETA®



## Après l'initiation du traitement<sup>(3)</sup>

- ▶ Lors de l'administration de PERJETA® une surveillance étroite du patient est recommandée pendant et durant 60 minutes après la première perfusion de PERJETA®, ainsi que pendant et durant 30 minutes après les perfusions suivantes.
- ▶ En cas de survenue d'une réaction liée à la perfusion, il faut diminuer la vitesse de perfusion ou l'interrompre et prendre des mesures adéquates. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à la régression complète des symptômes.
- ▶ Chez les patients souffrant de graves réactions liées à la perfusion, il faut arrêter la perfusion de PERJETA® immédiatement et envisager une interruption permanente de PERJETA®. L'évaluation clinique doit se baser sur la gravité de la réaction et sur la réponse au traitement.

## ► Conditionnement<sup>(3)</sup>



- 420 mg de pertuzumab dans un flacon de 20mL
- Solution à diluer pour perfusion

## 🔄 Précautions de conservation<sup>(3)</sup>

### ► Avant ouverture<sup>(3)</sup>



- Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière
- Au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
- **Ne pas congeler**
- **Ne pas secouer**

# BIEN ADMINISTRER PERJETA®

## Précautions particulières d'élimination et de manipulation

### Préparation<sup>(3)</sup>

PERJETA® ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. La préparation requiert le plus grand soin afin de garantir la stérilité de la solution reconstituée, et c'est pourquoi la dilution de Perjeta doit être effectuée par des membres du corps médical en utilisant des techniques aseptiques.

- **Ne pas secouer**
- Les médicaments pour usage parentéral doivent faire l'objet d'une **inspection visuelle avant administration** pour détecter la présence éventuelle de particules ou d'une modification de la couleur.

1

- **14 ml ou 2 x 14 ml** de PERJETA<sup>®</sup> doivent être prélevés du flacon et dilués dans une **poche de perfusion** de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC.



2

Deux flacons de PERJETA<sup>®</sup> (840 mg de pertuzumab) sont nécessaires pour la dose initiale. Un flacon (420 mg de pertuzumab) est nécessaire pour les doses suivantes.

3

- La poche doit être retournée avec précaution afin d'éviter la formation de mousse.
- L'utilisation de soluté de glucose est prohibée pour la dilution.



# BIEN ADMINISTRER PERJETA®

- La solution prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après ouverture.

Les flacons sont destinés à un usage unique et tout reste éventuel de solution à diluer de PERJETA® doit être éliminé.

4



► **Après reconstitution<sup>(3)</sup>**

• **Administration de la perfusion<sup>(3)</sup> :**



- La solution prête à l'emploi doit être utilisée immédiatement après ouverture.



- **La stabilité chimique et physique «in use» a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 30°C.**



# BIEN ADMINISTRER PERJETA®



## Mode d'administration<sup>(3)</sup>

- **PERJETA® doit être administré en perfusion intraveineuse.**
- **Ne pas administrer PERJETA® en bolus intraveineux.**
- La dose initiale de PERJETA® doit être administrée en 60 minutes
- **Les médicaments devraient être toujours administrés les uns après les autres.** PERJETA® peut être administré avant ou après Trastuzumab, et le docétaxel devrait être administré ultérieurement après PERJETA® et Trastuzumab. Après chaque perfusion de PERJETA® et avant le début d'une perfusion suivante de Trastuzumab ou de docétaxel, une phase d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée.



Dans le cas d'un arrêt du traitement par le docétaxel, le traitement par PERJETA® et Trastuzumab peut être poursuivi.

- Afin de garantir la traçabilité de médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de mentionner le nom commercial et le numéro de lot pour chaque traitement.

# BIEN ADMINISTRER PERJETA®

## Oubli ou retard de dose<sup>(3)</sup>

- Si le délai entre deux perfusions consécutives est inférieur à **6 semaines**, la dose de 420 mg de PERJETA® doit être administrée aussitôt que possible et il ne faut pas attendre la prochaine dose planifiée.
- Si le délai entre deux perfusions consécutives est de 6 semaines ou plus, il faut à nouveau administrer une dose initiale de 840 mg de PERJETA® en perfusion intraveineuse de 60 minutes et les doses ultérieures seront de 420 mg toutes les 3 semaines, administrées en perfusion de 30 à 60 minutes.

*Plus de détails sur les pages 14 et 15*

 **Schéma posologique<sup>(3)</sup>**

*Cycle 1- Dose initiale*

**PERJETA<sup>®</sup> 840 mg  
en 60 min**



*Observation pendant et durant  
30 à 60 min après*



**Trastuzumab IV  
8 mg/kg**

**ou**

**Trastuzumab SC  
600 mg (dose fixe)**



**Docétaxel  
75 mg/m<sup>2</sup>**

**Cas particuliers :**

- Si arrêt du docétaxel : continuer Trastuzumab + PERJETA<sup>®</sup>

# BIEN ADMINISTRER PERJETA®

*Cycle 2 et suivants*

**PERJETA® 420 mg  
en 30 à 60 min**

*Observation pendant et durant  
30 min après*

**Trastuzumab IV  
6 mg/kg**

**ou**

**Trastuzumab SC  
600 mg (dose fixe)**

**Docétaxel  
75 à 100 mg/m<sup>2</sup>**

## **Retard ou oubli :**

- Délai < 6 semaines : Administrer la dose de 420 mg de PERJETA® dès que possible
- Délai ≥ 6 semaines : Administrer à nouveau une dose initiale de 840 mg de PERJETA®

# RÉFÉRENCES

1. Swain S.M et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2 positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 734-724:8;372;2015.
2. Baselga J, Cortés J, Im SA, et al. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. N Engl J Med 119–366:109;2012.
3. Résumé des caractéristiques du produit Perjeta®
4. Résumé des caractéristiques du produit Herceptin® SC.



## **MENTIONS LÉGALES**





**Pour toute information complémentaire veuillez contacter :**

Roche S.A, Ivoire 05, Casablanca Marina, Bvd Sidi Mohamed Ben Abdellah. Casablanca - Maroc

Téléphone : 05 22 95 90 00 - Fax : 05 22 95 90 01

e-mail : [morocco.medinfo@roche.com](mailto:morocco.medinfo@roche.com)

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

[morocco.drug\\_safety@roche.com](mailto: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.

**Perjeta® 420 mg/14 ml, solution à diluer pour perfusion, boîte de 1 flacon. COMPOSITION:** Principe actif : pertuzumab. Excipients: acide acétique glaciale, L-histidine, saccharose, polysorbate 20 (fabriqué avec du maïs génétiquement modifié), eau pour préparations injectables.

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Cancer du sein métastatique :** Perjeta est indiqué en association avec trastuzumab et le docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résécable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique. **Cancer du sein précoce :** Perjeta est indiqué en association avec trastuzumab et le docétaxel dans le traitement néoadjuvant de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif, localement avancé, inflammatoire ou d'un cancer du sein au stade précoce avec risque élevé de récurrence (taille de la tumeur > 2 cm de diamètre ou avec atteinte des ganglions lymphatiques) dans le cadre d'un plan thérapeutique pour cancer du sein au stade précoce. Perjeta est indiqué en association avec trastuzumab et une chimiothérapie dans le traitement adjuvant de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif au stade précoce avec risque élevé de récurrence, définis comme ceux présentant une maladie avec atteinte ganglionnaire ou récepteurs hormonaux négatifs.

**POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI:** Le traitement par Perjeta ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement des patients cancéreux. Les patients traités par Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2-positif, défini par un score de 3+ par immunohistochimie ou un taux d'amplification  $\geq 2,0$  par hybridation in situ (HIS) déterminé par une méthode de test validée. Perjeta doit être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer Perjeta en bolus intraveineux. Afin de garantir la traçabilité de médicaments issus de la biotechnologie, il est recommandé de mentionner le nom commercial et le numéro de lot pour chaque traitement. **Cancer du sein métastatique et cancer du sein au stade précoce : Perjeta :** Dose initiale : 840 mg en perfusion intraveineuse de 60 minutes. Doses ultérieures : 420 mg toutes les 3 semaines, administrées en perfusion de 30 à 60 minutes. Une période d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée après chaque perfusion de Perjeta. **Traitement associé :** La perfusion suivante de trastuzumab ou d'une chimiothérapie ne doit être réalisée qu'après la fin de la période d'observation. Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés successivement dans un ordre quelconque. **Trastuzumab :** Dose initiale de 8 mg/kg en perfusion intraveineuse suivie d'une dose de 6 mg/kg toutes les 3 semaines ou une dose fixe de 600 mg de trastuzumab

en injection sous-cutanée toutes les 3 semaines quel que soit le poids corporel du patient. Chez les patients traités par un taxane, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés avant le taxane **Docétaxel** : Dose *initiale* : 75 mg/m<sup>2</sup>. Lorsqu'elle est bien supportée, il est possible de l'augmenter à 100 mg/m<sup>2</sup>. Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Perjeta et le trastuzumab doivent être administrés après la fin du traitement par l'anthracycline. **Ajustements posologiques** : Si le traitement par le trastuzumab est arrêté, l'administration de Perjeta ne doit pas être poursuivie non plus. Des réductions de la dose ne sont pas recommandées pour Perjeta et le trastuzumab. Pour les ajustements posologiques de la chimiothérapie, consulter l'information professionnelle correspondante. *Durée de traitement* : **Cancer du sein métastatique** : Le traitement par Perjeta en association avec le trastuzumab et le docétaxel doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité non maîtrisable. En cas d'arrêt du traitement par le docétaxel, le traitement par Perjeta et le trastuzumab peut être poursuivi. **Cancer du sein au stade précoce : Traitement néoadjuvant du cancer du sein** : Perjeta doit être administré toutes les trois semaines pendant 3 à 6 cycles, selon l'un des schémas thérapeutiques suivants: • 4 cycles préopératoires de Perjeta, trastuzumab et docétaxel, suivis de 3 cycles postopératoires de fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (FEC) • 3 cycles préopératoires de FEC suivis de 3 cycles préopératoires de Perjeta, trastuzumab et de docétaxel • 6 cycles préopératoires de Perjeta en association avec le docétaxel, le carboplatine et trastuzumab (TCH) (une augmentation de la dose de docétaxel au-dessus de 75 mg/m<sup>2</sup> n'est pas recommandée). Il n'existe pas de données suffisantes concernant un traitement néoadjuvant par Perjeta pendant plus de 6 cycles. En l'absence de preuves suffisantes, l'administration concomitante de Perjeta et d'une anthracycline ne peut pas être recommandée. **Traitement adjuvant du cancer du sein** : Pour le traitement adjuvant (postopératoire), Perjeta doit être administré en association avec le trastuzumab pendant un an au total (au maximum 18 cycles ou jusqu'à réapparition de la maladie ou survenue d'une toxicité non maîtrisable, selon ce qui survient en premier) dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein au stade précoce, y compris une chimiothérapie standard à base d'anthracyclines et/ou de taxanes. L'administration de Perjeta et du trastuzumab doit commencer au Jour 1 du premier cycle à base de taxanes et doit également être poursuivie après la fin de la chimiothérapie. Les patients commençant un traitement néoadjuvant par Perjeta et le trastuzumab doivent recevoir ces deux principes actifs

en traitement adjuvant, jusqu'à ce qu'un an de traitement au total ait été administré (au maximum 18 cycles). *Ajustement de la posologie du fait d'effets indésirables/d'interactions : Réactions liées à la perfusion, réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie* : Si le patient développe une réaction liée à la perfusion, la vitesse de perfusion peut être ralentie ou la perfusion peut être interrompue. La perfusion peut être reprise dès la disparition des symptômes. Des traitements comprenant de l'oxygène, des bêta-agonistes, des antihistaminiques, un apport liquidien rapide par voie i.v. et des antipyrétiques peuvent également contribuer à atténuer les symptômes. La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une réaction de grade 4 selon les critères NCI-CTCAE (anaphylaxie), un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. **Instructions spéciales pour la posologie** : *Enfants et adolescents, insuffisance hépatique* : La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez ces patients. *Patients âgés (65 ans et plus)* : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données concernant les patients de plus de 75 ans sont limitées. *Insuffisance rénale* : Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une fonction rénale légère ou modérée. Il n'existe pas de recommandation concernant les patients avec une fonction rénale sévère. *Dysfonction ventriculaire gauche* : La fonction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) doit être déterminée avant l'instauration du traitement par Perjeta et à intervalles réguliers pendant le traitement afin de s'assurer que la FEVG reste dans les limites de la normale (voir Tableau 1). Si la FEVG baisse comme indiqué dans le Tableau 1 et ne s'améliore pas ou continue de diminuer lors des examens ultérieurs, l'arrêt du traitement par Perjeta et le trastuzumab doit absolument être envisagé, à moins que l'on présume que le bénéfice individuel pour le patient est supérieur au risque. **Tableau 1: Recommandations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche**

	FEVG avant le traitement:	Contrôle de la FEVG toutes les:	Interrompre l'administration de Perjeta et du trastuzumab pendant au moins 3 semaines si la FEVG a diminué à une valeur:		Poursuivre l'administration de Perjeta et du trastuzumab après 3 semaines, si la FEVG est remontée à une valeur:	
			Soit		Soit	
Cancer du sein métastatique	≥ 50 %	~12 semaines	< 40 %	de 40 % à 45 % avec une baisse de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur observée avant le traitement	> 45 %	de 40 % à 45 % avec une baisse de < 10 points de pourcentage par rapport à la valeur observée avant le traitement
Cancer du sein au stade précoce	≥ 55 %*	~12 semaines (une fois pendant un traitement néoadjuvant)	< 50 % avec une baisse de ≥ 10 points de pourcentage par rapport à la valeur observée avant le traitement		Soit ≥ 50 % < 10 points de pourcentage en dessous de la valeur observée avant le traitement	

\* Chez les patients recevant une chimiothérapie à base d'anthracycline, la FEVG doit être ≥ 50 % après la fin de l'administration de l'anthracycline, avant de pouvoir commencer l'administration de Perjeta et du trastuzumab.

## Prise retardée : Tableau 2: Recommandations sur la conduite à tenir en cas d'oubli ou de retard de dose

Intervalle entre deux perfusions consécutives	Perjeta	Trastuzumab
< 6 semaines	La dose de 420 mg de Perjeta i.v. doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée.	La dose de 6 mg/kg de trastuzumab i.v. ou la dose fixe de 600 mg de trastuzumab sc doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée.
≥ 6 semaines	La dose de charge de 840 mg de Perjeta i.v. doit à nouveau être administrée en perfusion pendant 60 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 420 mg i.v. pendant 30 à 60 minutes toutes les 3 semaines par la suite.	La dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab i.v. doit à nouveau être administrée en perfusion pendant environ 90 minutes, puis être suivie d'une dose d'entretien de 6 mg/kg i.v. pendant 30 ou 90 minutes toutes les 3 semaines par la suite, ou administrer la dose fixe de 600 mg de trastuzumab sc dès que possible sans attendre la prochaine dose planifiée.

**CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS :**

**Dysfonction ventriculaire gauche :** Des baisses de la FEVG ont été rapportées sous traitement par des médicaments inhibiteurs de l'activité HER2, y compris Perjeta. Les patients ayant suivi un traitement antérieur par anthracyclines ou une radiothérapie antérieure dans la zone thoracique présentent un risque plus important de baisse de la FEVG. La majorité des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique survenus sous traitement adjuvant concernaient des patients qui avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracyclines. Perjeta n'a pas été étudié chez les patients avec une FEVG initiale  $\leq 50\%$ , des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive (ICC), des baisses de la FEVG à  $< 50\%$  au cours d'un précédent traitement adjuvant par le trastuzumab et des maladies susceptibles de limiter la fonction ventriculaire gauche (telles qu'une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde récent, une arythmie cardiaque grave nécessitant un traitement ou une exposition préalable aux anthracyclines à une dose de plus de 360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent).

**Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie:** Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées sous traitement par Perjeta (tout événement décrit comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction aiguë liée à la perfusion ou un syndrome de relargage de cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci, y compris tout événement ayant une issue fatale). Des médicaments pour le traitement de telles réactions doivent être disponibles, ainsi qu'un équipement médical d'urgence prêt à être utilisé immédiatement. Perjeta est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au pertuzumab ou à l'un des excipients. Une

surveillance étroite du patient est recommandée pendant et durant 60 minutes après la première perfusion, ainsi que pendant et durant 30 minutes après les perfusions suivantes. Si le patient développe une réaction liée à la perfusion, il convient de ralentir la perfusion ou d'interrompre l'administration. La perfusion doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une grave réaction d'hypersensibilité (p. ex. anaphylaxie) et des mesures appropriées doivent être mises en oeuvre. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive jusqu'à la régression complète des symptômes. L'évaluation clinique doit se baser sur la gravité de la réaction et sur la réponse au traitement. **Diarrhées** : Le pertuzumab peut provoquer des diarrhées sévères. Les diarrhées surviennent le plus souvent pendant l'administration concomitante d'un traitement par des taxanes. Le traitement de la diarrhée doit être effectué selon la pratique et les directives standards. Une prise en charge précoce avec du lopéramide, un apport liquidien et électrolytique doit être envisagée, surtout chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée. Lorsqu'une amélioration de l'état du patient n'a pas pu être obtenue, une interruption du traitement par le pertuzumab devrait être envisagée. Le traitement pourra être repris lorsque la diarrhée aura été efficacement traitée. **Neutropénie fébrile** : Les patients traités par Perjeta, le trastuzumab et le docétaxel présentent un risque accru de neutropénie fébrile par rapport aux patients traités par le placebo, le trastuzumab et le docétaxel, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement. Chez les patients traités par Perjeta, l'incidence accrue de neutropénies fébriles était associée à une incidence accrue de mucite et de diarrhée. Un traitement symptomatique de la mucite et de la diarrhée doit être envisagé. Aucun événement neutropénique fébrile n'a été rapporté après l'arrêt du docétaxel. **INTERACTIONS** : Aucun signe d'interactions pharmacocinétiques entre le pertuzumab et l'un principes actifs cytotoxiques administrés de manière concomitante (trastuzumab, docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, erlotinib, carboplatine et capécitabine) n'a été observé. **GROSSESSE/ALLAITEMENT** : *Grossesse* : Perjeta ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si le bénéfice escompté pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer et les partenaires de patients masculins en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive fiable pendant le traitement par Perjeta et durant les 6 mois après la dernière dose. Aucune étude n'a été menée avec Perjeta chez la femme enceinte. L'administration de Perjeta à des singes cynomolgus pendant l'organogenèse a entraîné des oligohydramnios, un retard de

développement des reins et une mort embryofœtale. Sur la base des données issues de l'expérimentation animale et du mécanisme d'action, on suppose que l'administration de Perjeta à une femme enceinte peut nuire à l'enfant à naître. **Allaitement** : Comme les IgG humaines sont excrétées dans le lait maternel et que le risque potentiel d'une absorption et d'atteintes du nourrisson n'est pas connu, la décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par Perjeta doit être prise en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère et de la demi-vie d'élimination du pertuzumab. **EFFET SUR L'APTITUDE A**

**LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES** : Aucune étude n'a été effectuée. Toutefois, des nausées, de la fatigue, des vomissements et des vertiges ont été observés pendant le traitement par Perjeta. À l'apparition de ces symptômes, la prudence est recommandée lors de la conduite d'un véhicule et de l'utilisation de machines. **EFFETS**

**INDESIRABLES** : Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) étaient diarrhée, alopecie, nausées, fatigue, neutropénie et vomissements. Les effets indésirables de grade 3-4 les plus fréquents ( $\geq 10\%$ ) étaient neutropénie et neutropénie fébrile. En situation adjuvante, les diarrhées, anémies, nausées et vomissements de grade 3-4 ou plus ont été plus fréquents lorsque Perjeta a été administré en association avec des chimiothérapies sans anthracyclines que lorsqu'il a été administré avec des chimiothérapies à base d'anthracyclines. **Infections et infestations** : rhinopharyngite, infections des voies respiratoires supérieures, paronychie. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : neutropénie, anémie, neutropénie fébrile, leucopénie. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité, hypersensibilité au médicament. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques** : insomnie. **Affections du système nerveux** : dysgueusie, céphalées, neuropathie sensorielle périphérique, neuropathie périphérique, vertiges, paresthésie. **Affections oculaires** : larmoiement accru. **Affections cardiaques** : dysfonction ventriculaire gauche, insuffisance cardiaque congestive. **Affections vasculaires** : bouffées de chaleur. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis, toux, dyspnée, épanchement pleural, pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales** : diarrhée, nausées, vomissement, stomatite, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, éruption, troubles des ongles, prurit, sécheresse cutanée. **Affections musculosquelettiques et systémiques** : arthralgie, myalgie, douleurs des extrémités. **Troubles généraux et anomalies au site d'injection** : fatigue, inflammation des muqueuses, asthénie, fièvre, oedèmes

périphériques, frissons, douleurs, oedèmes. **Autres** : augmentation de l'alanine aminotransférase, inflammation des muqueuses, sepsis neutropénique, diminution de la fraction d'éjection, réaction liée à la perfusion. **Effets indésirables après la mise sur le marché** : Troubles du métabolisme et de la nutrition : syndrome de lyse tumorale. **Immunogénicité** : Les patients de l'étude pivot portant sur le cancer du sein métastatique ont été testés à différents moments à la recherche d'anticorps anti-médicament (*Anti-Drug Antibodies, ADA*) dirigés contre le principe actif de Perjeta. Aucun des patients ayant des ADA n'a présenté de réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité clairement en rapport avec les ADA. **SURDOSAGE** : Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques menées chez l'être humain. **PROPRIETES/EFFETS** : Code ATC: L01XC13 - Anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé. **INCOMPATIBILITES** : Aucune incompatibilité n'a été observée entre Perjeta et les poches de perfusion en chlorure de polyvinyle, en polyéthylène ou en polyoléfine sans PVC. L'utilisation de solutés de glucose (5 %) est prohibée pour la dilution de Perjeta, car ceux-ci se sont révélés instables dans de telles solutions. Perjeta ne doit pas être mélangé ni dilué avec d'autres médicaments. **CONDITIONS DE CONSERVATION** : Conserver le médicament au réfrigérateur (2–8 °C). Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler. Ne pas secouer! *Remarques concernant la manipulation et l'élimination* : Perjeta ne contient aucun agent de conservation antimicrobien. La dilution de Perjeta doit être effectuée en utilisant des techniques aseptiques. Prélever la quantité requise de de solution à diluer de Perjeta (14 ml ou 2 14 ml) du flacon à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et la diluer dans une poche pour perfusion de 250 ml de chlorure de sodium à 0,9 % en chlorure de polyvinyle (PVC) ou en polyoléfine sans PVC. Deux flacons de Perjeta (840 mg de pertuzumab) sont nécessaires pour la dose initiale. Un flacon (420 mg de pertuzumab) est nécessaire pour les doses suivantes. La poche doit être retournée avec précaution afin d'éviter la formation de mousse. **CONDITIONS DE DELIVRANCE**: Tableau A (Liste I) – Réservé à l'usage hospitalier. **Date de mise à jour** : Juin 2022. **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 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'évènements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email morroco.drug\_safety@roche.com.**