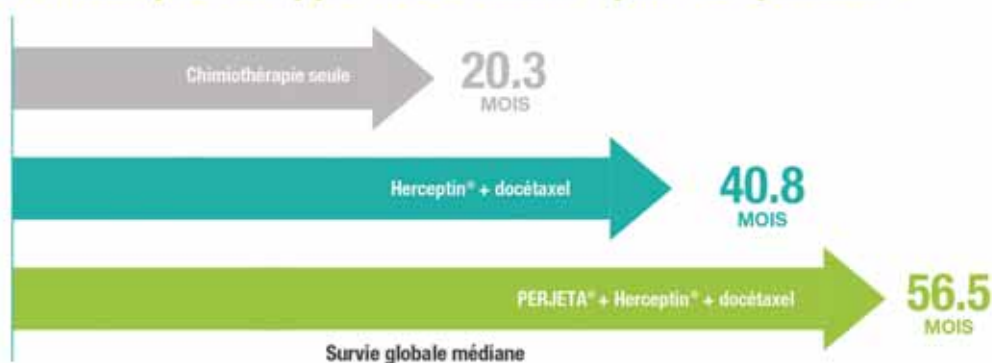


Les laboratoires Roche ont le plaisir de vous annoncer que Perjeta[®] « Pertuzumab » a reçu son autorisation de mise sur le marché en Algérie dans la prise en charge du cancer du sein HER2-positif en situation métastatique.

Perjeta[®] est indiqué en association à Herceptin[®] et au docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résecable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique^(RCP).

« Perjeta[®] + Herceptin[®] + Docétaxel » améliore significativement la survie globale et offre **56,6 mois** de survie globale médiane

• Evolution des thérapies et apport de PERJETA[®] pour les patients^{1,2}



• « Perjeta[®] + Herceptin[®] + Docétaxel » est le traitement standard pour le cancer du sein HER2-Positif métastatique en première ligne recommandé par les consensus internationaux³ :

NCCN Guidelines[®] 4 Version 1.2016
Invasive Breast Cancer Category 1, "preferred"

ESMO special article⁵ Septembre 2014
Consensus guidelines for advanced breast cancer
"1A Strong recommendation, high-quality evidence"

ASCO special article⁵ Juillet 2014
"Type: evidence based. Evidence quality: high.
Strength of recommendation: strong."

Pour plus d'information, nous vous joignons également les mentions légales complètes.

Nous vous prions d'agréer, cher partenaire l'expression de nos sincères salutations.

1. Swain S.M et al. Pertuzumab, Trastuzumab and Docetaxel in HER2-positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2015; 372: 8 : 724-734 2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. N Engl J Med 2001; 344:783-792 3. O'Sullivan CC et al. Pertuzumab : evolving therapeutic strategies in the management of HER2-overexpressing breast cancer. Expert Opin Biol Ther. 2013 May;13(5):779-90. 4. Résumé des caractéristiques 5. NCCN Guidelines Version 1.2016. 6. F. Cardoso et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer Annals of Oncology 00: 1-18, 2014. 7. Sharon H. Giordano et al. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical J Clin Oncol 2014; 32:2078-2099.14. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targ: reetvisiting HER2 and discovering HER3. Nat Rev Cancer 2009; 9:463-475

RCP. Résumé des caractéristiques du produit PERJETA.

<http://www.swissmedinfo.ch/>, (neo-adjuvant indication is not yet approved in Algeria), validé le 7 janvier 2018.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. Dénomination

Perjeta®

2. Composition qualitative et quantitative (par unité)

Principe actif: Pertuzumab

Excipients: Acidum aceticum glaciale, L-histidinum, saccharum, polysorbatum 20 (fabriqué avec du maïs génétiquement modifié), aqua ad iniectionabilia.

3. Forme pharmaceutique

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Solution à diluer pour perfusion.

1 flacon de 14 ml contient 420 mg de pertuzumab.

4. Données cliniques

4.1. Indications thérapeutiques

Perjeta est indiqué en association à Herceptin et au docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résecable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Perjeta ne doit être instauré que sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de patients cancéreux.

Les patients traités par Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2-positif, défini par un score immunohistochimique de 3+ ou un taux d'amplification ISH de $\geq 2,0$ déterminé par un test validé.

Perjeta doit être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer Perjeta en bolus intraveineux.

Posologie habituelle

La dose initiale recommandée de Perjeta 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.

La dose initiale d'Herceptin 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 Herceptin est de 75 mg/m². Lorsqu'elle est bien supportée, il est possible de l'augmenter à 100 mg/m². Les médicaments devraient être toujours administrés les uns après les autres. Perjeta peut être administré avant ou après Herceptin, et le docétaxel devrait être administré ultérieurement après Perjeta et Herceptin. Après chaque perfusion de Perjeta et avant le début d'une perfusion suivante d'Herceptin ou de docétaxel, une phase d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée.

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 intolérable.

Dans le cas d'un arrêt du traitement par le docétaxel, le traitement par Perjeta et Herceptin peut être poursuivi.

Oubli ou retard de dose

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.

Instructions spéciales pour la posologie

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés

En ce qui concerne la sécurité et l'efficacité de Perjeta, aucune différence entre les patients adultes âgés de ≥ 65 et de < 65 ans n'a été observée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il n'existe pas de recommandation, en raison de la limitation des données pharmacologiques disponibles (cf. «Pharmacocinétique, cinétique pour certains groupes de patients»).

Insuffisance hépatique

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial de Perjeta est à mentionner clairement dans le dossier du patient. La substitution par un autre médicament biologique requiert le consentement du médecin prescripteur. Les données de cette notice d'information professionnelle ne sont valables que pour Perjeta.

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées sous traitement par Perjeta.

Une réaction liée à la perfusion a été définie dans l'étude clinique pivot de phase III CLEOPATRA comme tout événement décrit comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction liée à la perfusion aiguë ou un syndrome de relargage de cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci. Dans l'étude clinique pivot CLEOPATRA, la dose initiale de Perjeta a été administrée le jour précédant l'administration d'Herceptin et du docétaxel afin de permettre l'examen des réactions associées à Perjeta. Le premier jour au cours duquel seul Perjeta a été administré, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0\%$) dans le groupe

traité par Perjeta étaient une fièvre, des frissons, une fatigue, des céphalées, une asthénie, une hypersensibilité et des vomissements.

Durant le second cycle au cours duquel tous les médicaments ont été administrés le même jour, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0\%$) dans le groupe traité par Perjeta étaient une fatigue, une hypersensibilité médicamenteuse, une dysgueusie, une hypersensibilité, une myalgie et des vomissements. 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 importante liée à la perfusion, il faut diminuer la vitesse de perfusion ou l'interrompre et des traitements médicaux appropriés doivent être administrés. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation et être étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes et des symptômes. Il faut envisager un arrêt permanent du traitement par Perjeta chez les patients présentant des réactions graves liées à la perfusion. L'évaluation clinique doit s'appuyer sur le degré de gravité de la réaction précédente et sur la réponse au traitement administré pour lutter contre l'effet indésirable.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des réactions d'hypersensibilité. Une hypersensibilité grave, dont une anaphylaxie, a été observée sous Perjeta dans des études cliniques. On doit avoir à portée de main des médicaments pour le traitement de telles réactions, ainsi qu'un équipement médical d'urgence prêt à être utilisé immédiatement. En cas de réactions d'hypersensibilité graves, la perfusion de Perjeta doit être interrompue.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

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.

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 Herceptin et des maladies susceptibles de limiter la fonction ventriculaire gauche (telles que par exemple 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 360 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

La FEVG doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Perjeta, puis à des intervalles réguliers (p.ex. tous les trois mois) pendant le traitement, afin de s'assurer que la FEVG soit dans les limites institutionnelles normales.

L'administration de Perjeta et d'Herceptin doit être suspendue pendant au moins 3 semaines dans les cas suivants:

- Survenue d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) jusqu'à moins de 40%.
- Une FEVG à 40-45% associée à une baisse de ≥ 10 points de pourcentage au-dessous de la valeur initiale.

Le traitement par Perjeta et Herceptin peut être repris quand la FEVG est repassée à une valeur $> 45\%$ ou de 40-45% et simultanément < 10 points de pourcentage au-dessous de la valeur initiale.

Si après un nouvel examen effectué dans un délai d'environ 3 semaines la FEVG ne s'est pas améliorée, ou qu'elle s'est même détériorée, l'arrêt du traitement par Perjeta et Herceptin doit être sérieusement envisagé à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus.

Diarrhées

Le pertuzumab peut provoquer des diarrhées sévères. En cas d'apparition de diarrhées sévères, un traitement par des anti-diarrhéiques devrait être instauré. Lorsqu'aucune amélioration de l'état du patient n'a pu être obtenue, une interruption du traitement par le pertuzumab devrait être envisagée. Le traitement par le pertuzumab pourra être repris lorsque la diarrhée aura été efficacement traitée.

4.5. Interactions médicamenteuses et autres

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

4.6. Grossesse et 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 oligohydramnios, retard de développement des reins et mort embryofœtale (cf. «Pharmacocinétique, tératogénéicité»).

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 (cf. «Pharmacocinétique, Élimination»).

4.7. Effets sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser les machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de Perjeta a été évaluée chez 808 patients dans le cadre de l'étude randomisée CLEOPATRA (étude de phase III avec Perjeta associé à Herceptin et au docétaxel dans un contexte métastatique, n=808), ainsi que dans des études de phase I et de phase II chez des patients souffrant de diverses pathologies malignes.

Les données relatives à la fréquence des effets indésirables s'appuient sur l'étude pivot de phase III avec Perjeta associé à Herceptin et au docétaxel, menée chez 808 patients issus de la phase de traitement global de l'étude CLEOPATRA.

Après une année de suivi supplémentaire (suivi total médian: 30 mois), le profil de sécurité de Perjeta reste inchangé dans l'étude CLEOPATRA.

Les données de sécurité et les anomalies biologiques rapportées dans le cadre de l'étude observationnelle post-commercialisation correspondent à celles observées dans les études cliniques réalisées avec Perjeta.

Les effets indésirables les plus fréquents (>50%) étaient la diarrhée, l'alopécie et la neutropénie. Les effets indésirables de grade 3-4 (>10%) les plus fréquents étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile et la leucopénie.

Les catégories de fréquence indiquées tiennent compte de la terminologie MedDRA: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Très fréquents: infections des voies respiratoires supérieures (20,8% (grade 3-4 0,7%)), rhinopharyngite (16,9%).

Frequents: paronychie.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Très fréquents: neutropénie (53,4% (grade 3-4 49,0%)), anémie (24,0% (grade 3-4 2,5%)), leucopénie (18,4% (grade 3-4 12,3%)), neutropénie fébrile (13,7% (grade 3-5 13,7%)).

Troubles du système immunitaire

Très fréquents: réactions liées à la perfusion (60,8%; au cours du premier cycle 13,2%).

Frequents: hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: baisse de l'appétit (29,7% (grade 3-4 1,7%)).

Troubles psychiatriques

Très fréquents: insomnie (15,7%).

Troubles du système nerveux

Très fréquents: neuropathie périphérique (22,3% (grade 3-4 2,7%)), céphalées (25,7% (grade 3-4 1,7%)), dysgueusie (18,4%), neuropathie sensorielle périphérique (12,3% (grade 3-4 0,5%)), vertiges (15,0% (grade 3-4 0,7%)).

Troubles oculaires

Très fréquents: larmoiement accru (14,7%).

Troubles cardiaques

Frequents: dysfonctionnement ventriculaire gauche, y compris dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche symptomatique.

Troubles vasculaires

Très fréquents: hypertension (11%).

Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Très fréquents: toux (23,5%), dyspnée (15,2% (grade 3-4 1,0%)).

Frequents: épanchement pleural.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: diarrhée (68,4% (grade 3-4 9,3%)), nausées (44,9% (grade 3-4 1,2%)), vomissement (26,0% (grade 3-4 1,5%)), constipation (15,9%), stomatite (19,9% (grade 3-4 0,5%)), dyspepsie (13,2%), douleurs abdominales (10,5%).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très fréquents: alopecie (60,8%), éruption (37,5% (grade 3-4 0,7%)), troubles des ongles (23,5% (grade 3-4 1,2%)), prurit (17,6%), sécheresse cutanée (11,3%).

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Très fréquents: myalgie (24,3% (grade 3-4 1,2%)), arthralgie (19,4% (grade 3-4 0,2%)), douleurs des extrémités (17,9%), dorsalgies (16,4%), spasmes musculaires (10,3%).

Troubles généraux

Très fréquents: fatigue (38,0% (grade 3-4 2,2%)), asthénie (27,7% (grade 3-4 2,7%)), œdèmes périphériques (24,0% (grade 3-4 0,5%)), inflammations des muqueuses (27,2% (grade 3-4 1,5%)), fièvre (20,1% (grade 3-4 1,2%)).

Autres indications sur des effets indésirables sélectionnés

La plupart des réactions d'hypersensibilité étaient globalement de gravité légère à modérée et ont régressé après le traitement. En se basant sur la modification du médicament de l'étude, la plupart des réactions ont été classées comme une conséquence des perfusions de docétaxel.

Effets indésirables après l'arrêt du docétaxel

Après l'arrêt du docétaxel, les effets indésirables survenus dans les groupes traités par Perjeta et Herceptin ont été les suivants: diarrhée (28,1%), éruption (18,3%), infections des voies respiratoires supérieures (18,3%), céphalées (17,0%), rhinopharyngite (17,0%), prurit (13,7%), fatigue (13,4%), asthénie (13,4%), douleurs des extrémités (13,4%), dorsalgies (12,1%), nausées (12,7%), toux (12,1%) et arthralgie (11,4%). Tous les autres effets indésirables sont survenus chez moins de 10% des patients.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été observé au cours des études cliniques menées chez l'être humain.

5. Propriétés pharmacologiques

5-1. Pharmacodynamiques

Code ATC: L01XC13

Mécanisme d'action/pharmacodynamique

Perjeta (pertuzumab) est un anticorps monoclonal IgG1 recombinant humanisé. Le pertuzumab se lie spécifiquement au domaine de dimérisation extracellulaire (sous-domaine II) du récepteur HER2, alors que le trastuzumab se lie au domaine IV. Ce faisant, le pertuzumab bloque la formation de l'hétérodimérisation ligand-dépendante de l'HER2 avec d'autres membres de la famille des HER2 dont l'HER1, l'HER3 et l'HER4. Puis, le pertuzumab inhibe la transmission du signal intracellulaire initiée par le ligand, et ce par deux voies de transmission essentielles du signal, la voie MAP-kinase (mitogen activated protein kinase) et la voie phosphoinositide-3-kinase (PI3K). L'inhibition de ces voies de transmission du signal peut entraîner l'arrêt de la croissance cellulaire et l'apoptose. De plus, le pertuzumab entraîne une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).

Tandis que le pertuzumab administré seul inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines, l'association pertuzumab plus trastuzumab renforce significativement l'effet antitumoral dans des modèles de xélogreffe surexprimant HER2.

Efficacité clinique

Cancer du sein métastatique et localement récurrent

WO20698

Cette étude clinique multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase III, a été conduite auprès de 808 patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résecable. Les patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 et traités par un placebo plus Herceptin et docétaxel ou par Perjeta plus Herceptin et docétaxel.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était la survie sans progression (progression-free survival, PFS évaluée par un comité de revue indépendant). Les critères d'évaluation secondaires étaient la survie globale (overall survival, OS), la PFS évaluée par l'investigateur, le taux de réponse globale (objective response rate, ORR), la durée de la réponse et le délai jusqu'à la progression des symptômes conformément au questionnaire FACT B relatif à la qualité de vie. Les caractéristiques démographiques étaient équilibrées.

Au moment de l'analyse primaire, on a enregistré une différence de 6,1 mois quant à la PFS médiane (PFS médiane de 12,4 mois dans le groupe sous placebo contre 18,5 dans le groupe sous Perjeta (Hazard-Ratio [HR] = 0,62; IC à 95% = 0,51, 0,75; $p < 0,0001$). Les résultats de la PFS évaluée par les médecins investigateurs étaient comparables à ceux de la PFS évaluée par le CRI.

Lors de l'analyse d'efficacité primaire, une analyse intérimaire de la survie globale a montré une tendance non significative à un bénéfice en termes de survie en faveur du groupe traité par Perjeta.

Une analyse intermédiaire de la survie globale réalisée un an après l'analyse d'efficacité primaire, a montré un bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur du groupe traité par Perjeta (HR 0,66, $p = 0,0008$, test du log-rank). Le temps médian jusqu'au décès, qui s'élevait à 37,6 mois dans le groupe placebo, n'était toutefois pas encore atteint par le groupe traité par Perjeta.

Au moment de l'analyse finale de la survie globale, 389 patients étaient décédés (221 dans le groupe placebo (54,4%) et 168 dans le groupe traité par Perjeta (41,8%)). Le bénéfice statistiquement significatif en termes de survie globale en faveur du groupe traité par Perjeta s'est maintenu (HR 0,68 [0,56; 0,84], $p = 0,0002$, test du log-rank). Le temps médian jusqu'au décès était de 40,8 mois dans le groupe placebo et de 56,5 mois dans le groupe traité par Perjeta.

La différence du taux de réponse globale entre les deux groupes était de 10,8% (69,3% dans le groupe placebo comparé à 80,2% dans le groupe traité par Perjeta (IC à 95% = 4,2-17,5; $p = 0,0011$)).

En ce qui concerne la qualité de vie liée à la santé, déterminée à partir du délai jusqu'à la progression des symptômes au moyen de la sous-échelle TOI-PFB de FACT B et définie par une réduction de 5 points du score de la sous-échelle, aucune différence statistiquement significative n'a été enregistrée entre les deux groupes de traitement (HR = 0,97; IC à 95% = 0,81; 1,16).

Immunogénicité

À plusieurs moments, les patients ont été examinés à la recherche d'anticorps anti-thérapeutiques (ATA) contre Perjeta. Environ 6,2% (23/372) des patients du groupe sous placebo et 2,8% (11/386) des patients du groupe sous Perjeta avaient un résultat de test positif concernant les ATA. Aucun de ces 34 patients n'a présenté de réactions anaphylactiques/d'hypersensibilité clairement en rapport avec les ATA.

5-2. Pharmacocinétiques

Distribution

Selon un large ensemble de données de patients de tous les essais cliniques (analyse pharmacocinétique de population), la valeur typique pour le volume de distribution du compartiment central (Vc) s'élevait à 3,11 l et le volume de distribution du compartiment périphérique (Vp) à 2,46 l.

Métabolisme

Le métabolisme du pertuzumab n'a pas été directement étudié. La dégradation des anticorps se déroule en principe de la même manière que celle des protéines.

Élimination

Selon un large ensemble de données de patients de tous les essais cliniques (analyse pharmacocinétique de population), la clairance médiane du pertuzumab s'élevait à 0,235 l/jour avec une demi-vie d'élimination de 18 jours.

Cinétique pour certains groupes de patients

Patients âgés

Aucune étude portant sur des patients âgés n'a été menée avec le pertuzumab. Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population, l'âge n'a eu aucune influence significative sur la pharmacocinétique du pertuzumab. Dans cette analyse, 32,5% (n= 143) des patients avaient ≥ 65 ans et 9,1% (n= 40) des patients avaient ≥ 75 ans.

Enfants et adolescents

Aucune étude relative à la pharmacocinétique du pertuzumab n'a été menée chez des patients pédiatriques.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite chez des patients présentant une insuffisance rénale. Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population, aucune influence d'une insuffisance rénale sur l'exposition au pertuzumab n'est attendue, mais seules des données limitées de patients en insuffisance rénale modérée ou sévère ont été incluses dans l'analyse pharmacocinétique de population (cf. «Posologie/Mode d'emploi, instructions spéciales pour la posologie»).

Insuffisance hépatique

Aucune étude relative à la pharmacocinétique du pertuzumab n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Données précliniques

Carcinogénicité

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène du pertuzumab.

Mutagénicité

Aucune étude relative à l'évaluation du potentiel mutagène du pertuzumab n'a été effectuée.

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.

Térogénicité

Des études sur la toxicité de reproduction ont été menées chez des singes cynomolgus avec des doses de charge de 30 à 150 mg/kg et des doses d'entretien de 10 à 100 mg/kg, permettant d'atteindre des expositions cliniquement significatives. L'administration intraveineuse de pertuzumab à partir du 19^e jour de gestation (GD) jusqu'au GD 50 (phase de l'organogénèse) s'est révélée embryotoxique avec une augmentation dose-dépendante des cas de morts embryofœtales entre GD 25 et GD 70. Un retard de développement des reins et des cas d'oligohydramnios ont été observés au GD 100.

Autres

Des administrations intraveineuses hebdomadaires de pertuzumab à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/dose ont été globalement bien tolérées par des singes cynomolgus. À des doses de 15 mg/kg et plus, on a constaté de légères diarrhées intermittentes déclenchées par le traitement. Dans un sous-groupe de singes, l'administration chronique (de 7 à 26 doses hebdomadaires) a entraîné des épisodes de déshydratation due à des diarrhées qui ont été traitées par réhydratation intraveineuse.

6. Données pharmaceutiques

6-1. Incompatibilités

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.

6-2. Durée de conservation

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient

6-3. Précautions particulières 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!

Conserver le médicament hors de la portée des enfants.

6-4. Nature et contenance du récipient

Flacons de solution à diluer pour perfusion:

Emballage à 1 flacon de 420 mg/14 ml (30 mg/ml) [A]

6-5. Mode d'emploi

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.

Prélever la quantité requise de solution à diluer de Perjeta (14 ml) du flacon et la diluer 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. 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.

L'utilisation de solutés de glucose (5%) est prohibée pour la dilution (cf. «Incompatibilités»). La poche doit être retournée avec précaution afin d'éviter la formation de mousse.

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. La stabilité chimique et physique «in use» a été démontrée pendant 24 heures à une température allant jusqu'à 30 °C. Pour des raisons microbiologiques, 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.

À la fin du traitement ou après l'expiration, rapporter le médicament non utilisé, dans son emballage original, à la personne qui l'a délivré (médecin ou pharmacien) en vue de son élimination conformément aux prescriptions en vigueur.

7. Condition de délivrance

Liste I

8. Présentation

Flacons de solution à diluer pour perfusion:

Emballage à 1 flacon de 420 mg/14 ml (30 mg/ml) [A]

9. Numéro d'identification administrative

62'510 (Swissmedic).

Numéro de la décision d'enregistrement en Algérie (en attente de la réception de la décision d'enregistrement)

10. Titulaire de la décision d'enregistrement

Roche Pharma (Suisse) SA, 4153 Reinach.

ANNEXE II

INFORMATIONS DESTINÉE AU PUBLIC

1- Indications thérapeutiques

Indications/Possibilités d'emploi

Perjeta est indiqué en association à Herceptin et au docétaxel dans le traitement de patients souffrant d'un cancer du sein HER2-positif métastatique ou localement récurrent, non résecable, non prétraités par chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

2- Contre-indications

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

3- Mise en garde et Précautions

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial de Perjeta est à mentionner clairement dans le dossier du patient. La substitution par un autre médicament biologique requiert le consentement du médecin prescripteur. Les données de cette notice d'information professionnelle ne sont valables que pour Perjeta.

Réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité

Des réactions liées à la perfusion ont été rapportées sous traitement par Perjeta.

Une réaction liée à la perfusion a été définie dans l'étude clinique pivot de phase III CLEOPATRA comme tout événement décrit comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction liée à la perfusion aiguë ou un syndrome de relargage de cytokines survenant durant une perfusion ou le même jour que celle-ci. Dans l'étude clinique pivot CLEOPATRA, la dose initiale de Perjeta a été administrée le jour précédant l'administration d'Herceptin et du docétaxel afin de permettre l'examen des réactions associées à Perjeta. Le premier jour au cours duquel seul Perjeta a été administré, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0\%$) dans le groupe traité par Perjeta étaient une fièvre, des frissons, une fatigue, des céphalées, une asthénie, une hypersensibilité et des vomissements.

Durant le second cycle au cours duquel tous les médicaments ont été administrés le même jour, les réactions liées à la perfusion les plus fréquentes ($\geq 1,0\%$) dans le groupe traité par Perjeta étaient une fatigue, une hypersensibilité médicamenteuse, une dysgueusie, une hypersensibilité, une myalgie et des vomissements. 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 importante liée à la perfusion, il faut diminuer la vitesse de perfusion ou l'interrompre et des traitements médicaux appropriés doivent être administrés. Les patients doivent faire l'objet d'une évaluation et être étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes et des symptômes. Il faut envisager un arrêt permanent du traitement par Perjeta chez les patients présentant des réactions graves liées à la perfusion. L'évaluation clinique doit s'appuyer sur le degré de gravité de la réaction précédente et sur la réponse au traitement administré pour lutter contre l'effet indésirable.

Réactions d'hypersensibilité/anaphylaxie

Les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter des réactions d'hypersensibilité. Une hypersensibilité grave, dont une anaphylaxie, a été observée sous Perjeta dans des études cliniques. On doit avoir à portée de main des médicaments pour le traitement de telles réactions, ainsi qu'un équipement médical d'urgence prêt à être utilisé immédiatement. En cas de réactions d'hypersensibilité graves, la perfusion de Perjeta doit être interrompue.

Dysfonctionnement ventriculaire gauche

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.

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 Herceptin et des maladies susceptibles de limiter la fonction ventriculaire gauche (telles que par exemple 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 360 mg/m² de doxorubicine ou équivalent).

La FEVG doit être évaluée avant l'instauration d'un traitement par Perjeta, puis à des intervalles réguliers (p.ex. tous les trois mois) pendant le traitement, afin de s'assurer que la FEVG soit dans les limites institutionnelles normales.

L'administration de Perjeta et d'Herceptin doit être suspendue pendant au moins 3 semaines dans les cas suivants:

- Survenue d'une baisse de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) jusqu'à

moins de 40%.

- Une FEVG à 40-45% associée à une baisse de ≥ 10 points de pourcent au-dessous de la valeur initiale.

Le traitement par Perjeta et Herceptin peut être repris quand la FEVG est repassée à une valeur $>45\%$ ou de 40-45% et simultanément <10 points de pourcent au-dessous de la valeur initiale.

Si après un nouvel examen effectué dans un délai d'environ 3 semaines la FEVG ne s'est pas améliorée, ou qu'elle s'est même détériorée, l'arrêt du traitement par Perjeta et Herceptin doit être sérieusement envisagé à moins que le bénéfice individuel attendu pour le patient ne soit supérieur aux risques encourus.

Diarrhées

Le pertuzumab peut provoquer des diarrhées sévères. En cas d'apparition de diarrhées sévères, un traitement par des anti-diarrhéiques devrait être instauré. Lorsqu'aucune amélioration de l'état du patient n'a pu être obtenue, une interruption du traitement par le pertuzumab devrait être envisagée. Le traitement par le pertuzumab pourra être repris lorsque la diarrhée aura été efficacement traitée.

4- 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 de patients cancéreux.

Les patients traités par Perjeta doivent présenter un statut tumoral HER2-positif, défini par un score immunohistochimique de 3+ ou un taux d'amplification ISH de $\geq 2,0$ déterminé par un test validé.

Perjeta doit être administré en perfusion intraveineuse. Ne pas administrer Perjeta en bolus intraveineux.

Posologie habituelle

La dose initiale recommandée de Perjeta 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.

La dose initiale d'Herceptin 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 Herceptin est de 75 mg/m². Lorsqu'elle est bien supportée, il est possible de l'augmenter à 100 mg/m². Les médicaments devraient être toujours administrés les uns après les autres. Perjeta peut être administré avant ou après Herceptin, et le docétaxel devrait être administré ultérieurement après Perjeta et Herceptin. Après chaque perfusion de Perjeta et avant le début d'une perfusion suivante d'Herceptin ou de docétaxel, une phase d'observation de 30 à 60 minutes est recommandée.

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 intolérable.

Dans le cas d'un arrêt du traitement par le docétaxel, le traitement par Perjeta et Herceptin peut être poursuivi.

Oubli ou retard de dose

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.

Instructions spéciales pour la posologie

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Perjeta n'ont pas été étudiées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Patients âgés

En ce qui concerne la sécurité et l'efficacité de Perjeta, aucune différence entre les patients adultes âgés de ≥ 65 et de <65 ans n'a été observée. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Concernant les patients présentant une insuffisance rénale sévère, il n'existe pas de recommandation, en raison de la limitation des données pharmacologiques disponibles (cf. «Pharmacocinétique, cinétique pour certains groupes de patients»).

Insuffisance hépatique

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

5- Effets sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

6- Autres effets possibles du médicament

Effets indésirables

La sécurité de Perjeta a été évaluée chez 808 patients dans le cadre de l'étude randomisée CLEOPATRA (étude de phase III avec Perjeta associé à Herceptin et au docétaxel dans un contexte métastatique, n=808), ainsi que dans des études de phase I et de phase II chez des patients souffrant de diverses pathologies malignes.

Les données relatives à la fréquence des effets indésirables s'appuient sur l'étude pivot de phase III avec Perjeta associé à Herceptin et au docétaxel, menée chez 808 patients issus de la phase de traitement global de l'étude CLEOPATRA.

Après une année de suivi supplémentaire (suivi total médian: 30 mois), le profil de sécurité de Perjeta reste inchangé dans l'étude CLEOPATRA.

Les données de sécurité et les anomalies biologiques rapportées dans le cadre de l'étude observationnelle post-commercialisation correspondent à celles observées dans les études cliniques réalisées avec Perjeta.

Les effets indésirables les plus fréquents ($>50\%$) étaient la diarrhée, l'alopécie et la

neutropénie. Les effets indésirables de grade 3-4 ($>10\%$) les plus fréquents étaient la neutropénie, la neutropénie fébrile et la leucopénie.

Les catégories de fréquence indiquées tiennent compte de la terminologie MedDRA: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $<1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ et $<1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ et $<1/1000$), très rares ($<1/10\ 000$).

Infections et infestations

Très fréquents: infections des voies respiratoires supérieures (20,8% (grade 3-4 0,7%)), rhinopharyngite (16,9%).

Fréquents: paronychie.

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique

Très fréquents: neutropénie (53,4% (grade 3-4 49,0%)), anémie (24,0% (grade 3-4 2,5%)), leucopénie (18,4% (grade 3-4 12,3%)), neutropénie fébrile (13,7% (grade 3-5 13,7%)).

Troubles du système immunitaire

Très fréquents: réactions liées à la perfusion (60,8%; au cours du premier cycle 13,2%).

Fréquents: hypersensibilité.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: baisse de l'appétit (29,7% (grade 3-4 1,7%)).

Troubles psychiatriques

Très fréquents: insomnie (15,7%).

Troubles du système nerveux

Très fréquents: neuropathie périphérique (22,3% (grade 3-4 2,7%)), céphalées (25,7% (grade 3-4 1,7%)), dysgueusie (18,4%), neuropathie sensorielle périphérique (12,3% (grade 3-4 0,5%)), vertiges (15,0% (grade 3-4 0,7%)).

Troubles oculaires

Très fréquents: larmoiement accru (14,7%).

Troubles cardiaques

Fréquents: dysfonctionnement ventriculaire gauche, y compris dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche symptomatique.

Troubles vasculaires

Très fréquents: hypertension (11%).

Organes respiratoires (troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux)

Très fréquents: toux (23,5%), dyspnée (15,2% (grade 3-4 1,0%)).

Fréquents: épanchement pleural.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents: diarrhée (68,4% (grade 3-4 9,3%)), nausées (44,9% (grade 3-4 1,2%)), vomissement (26,0% (grade 3-4 1,5%)), constipation (15,9%), stomatite (19,9% (grade 3-4 0,5%)), dyspepsie (13,2%), douleurs abdominales (10,5%).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très fréquents: alopecie (60,8%), éruption (37,5% (grade 3-4 0,7%)), troubles des ongles (23,5% (grade 3-4 1,2%)), prurit (17,6%), sécheresse cutanée (11,3%).

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Très fréquents: myalgie (24,3% (grade 3-4 1,2%)), arthralgie (19,4% (grade 3-4 0,2%)), douleurs des extrémités (17,9%), dorsalgies (16,4%), spasmes musculaires (10,3%).

Troubles généraux

Très fréquents: fatigue (38,0% (grade 3-4 2,2%)), asthénie (27,7% (grade 3-4 2,7%)), œdèmes périphériques (24,0% (grade 3-4 0,5%)), inflammations des muqueuses (27,2% (grade 3-4 1,5%)), fièvre (20,1% (grade 3-4 1,2%)).

Autres indications sur des effets indésirables sélectionnés

La plupart des réactions d'hypersensibilité étaient globalement de gravité légère à modérée et ont régressé après le traitement. En se basant sur la modification du médicament de l'étude, la plupart des réactions ont été classées comme une conséquence des perfusions de docétaxel.

Effets indésirables après l'arrêt du docétaxel

Après l'arrêt du docétaxel, les effets indésirables survenus dans les groupes traités par Perjeta et Herceptin ont été les suivants: diarrhée (28,1%), éruption (18,3%), infections des voies respiratoires supérieures (18,3%), céphalées (17,0%), rhinopharyngite (17,0%), prurit (13,7%), fatigue (13,4%), asthénie (13,4%), douleurs des extrémités (13,4%), dorsalgies (12,1%), nausées (12,7%), toux (12,1%) et arthralgie (11,4%). Tous les autres effets indésirables sont survenus chez moins de 10% des patients.

7- Conditions de délivrance

Liste I

8- Durée de stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

9- Précautions particulières 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!

Conserver le médicament hors de la portée des enfants.