

# PHESGO®



PERTUZUMAB-TRASTUZUMAB



## **Forme sous cutanée dans le traitement du cancer du sein HER2+**

Pour une prise charge thérapeutique  
qui s'adapte au parcours de vie de  
chaque patiente

# PHESGO®- ASSOCIATION FIXE DE PERTUZUMAB ET DE TRASTUZUMAB PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

## ► Indications

### Cancer du sein précoce

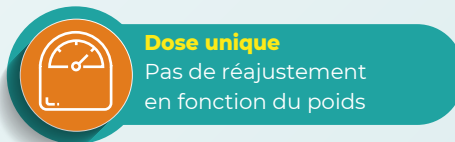
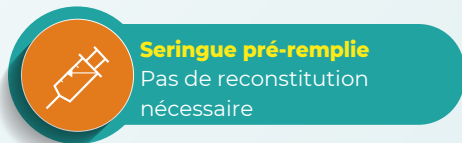
**PHESGO®** est indiqué en association à une chimiothérapie, dans :

- le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence
- le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence

### Cancer du sein métastatique

**PHESGO®** est indiqué en association au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique.

## ► Une solution prête à l'emploi



# PHESGO®- ASSOCIATION FIXE DE PERTUZUMAB ET DE TRASTUZUMAB PAR VOIE SOUS-CUTANÉE

## ► Une injection sous-cutanée toutes les 3 semaines

### DOSE DE CHARGE

PHESGO® 1200 mg/600 mg/15 ml

#### INJECTION SOUS-CUTANÉE D'UNE DOSE DE CHARGE FIXE

1200 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab

### DURÉE D'ADMINISTRATION

8 MINUTES



### PÉRIODE D'OBSERVATION

30 MINUTES



Perjeta® + Herceptin® IV

Perjeta® : 60min  
Herceptin® IV : 90min

30 à 60 min

### DOSE D'ENTRETIEN

PHESGO® 600 mg/600 mg/10 ml

#### INJECTION SOUS-CUTANÉE D'UNE DOSE D'ENTRETIEN FIXE

600 mg pertuzumab/600 mg trastuzumab  
toutes les 3 semaines

### DURÉE D'ADMINISTRATION

5 MINUTES



### PÉRIODE D'OBSERVATION

15 MINUTES



Perjeta® + Herceptin® IV

Perjeta® : 30-60min  
Herceptin® IV: 30min

30 à 60 min

# OPTIMISATION DU PARCOURS DE SOIN DE LA MAJORITÉ DES PATIENTES<sup>2</sup>

## ► Un gain de temps pour la patiente et le personnel soignant

L'utilisation de formulations SC peut libérer :



**53%**  
du temps actif\*  
du personnel soignant<sup>1</sup>



**80%**  
du temps d'occupation  
du fauteuil par patiente<sup>3</sup>

**Un meilleur flux de patientes, un meilleur accès et moins de temps d'attente<sup>1</sup>**

## ► Pour le personnel soignant

*Optimisation des ressources hospitalières à chaque étape du parcours de soin*



Moins de ressources pour la gestion administrative<sup>2</sup>



Réduction des coûts liés au temps de préparation de l'IV<sup>3</sup>



Utilisation plus efficace d'espace de stockage<sup>2</sup>

## ► Pour les patientes

*Amélioration de la prise en charge*



Moins de temps passé à l'hôpital de jour (administration en 5 à 8 minutes)



Voie d'administration moins invasive améliorant les conditions de traitement des patientes



Voie d'administration alternative pour les patientes ayant un accès veineux difficile

\* Temps consacré par tout membre du personnel à des tâches pré-spécifiées

1. De Cock E et al. Cancer Med 2016; 5: 389–397.

2. PHranceSCa Primary Clinical Study Report. Last updated August 2020.

3. Lopez-Vivanco G et al. Clin Transl Oncol 2017; 19: 1454–1461

ML

## Une offre thérapeutique unique en sous-cutanée à chaque stade de la maladie

- ▶ Un traitement efficace contre le cancer du sein HER2+ administré en **5 à 8 minutes**
- ▶ Une solution **prête à l'emploi** pour plus de facilité d'administration
- ▶ Jusqu'à **53% du temps** du personnel libéré.
- ▶ Un meilleur **accès aux soins** et **moins de temps d'attente** pour la patiente

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

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.

– version courte –

**Phesgo® 1200 mg/600 mg/15 ml & Phesgo 600 mg/600 mg/10 ml**, solution injectable par voie sous-cutanée, boîte de 1 flacon. **COMPOSITION:** Principe actif: pertuzumab/trastuzumab. Excipients : Vorhialuronidase alfa, L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté,  $\alpha,\alpha$ -tréhalose dihydraté, saccharose, L-méthionine, polysorbate 20, eau pour préparations injectables. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES : Cancer du sein précoce:** Phesgo est indiqué en association à une chimiothérapie, dans : · le traitement néoadjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2 positif localement avancé, inflammatoire ou à un stade précoce avec un risque élevé de récurrence · le traitement adjuvant de patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2 positif avec un risque élevé de récurrence. **Cancer du sein métastatique :** Phesgo est indiqué en association au docétaxel, dans le traitement de patients adultes atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. **POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI :** Le traitement par Phesgo ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Phesgo doit être administré par un professionnel de santé prêt à prendre en charge des réactions anaphylactiques et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible. Afin d'éviter les erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Phesgo. **Posologie :** Les patients traités avec Phesgo doivent présenter un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio  $\geq 2,0$  par hybridation in situ (ISH), déterminé par une méthode validée. Afin d'assurer des résultats précis et reproductibles, le test HER2 doit être réalisé dans un laboratoire spécialisé, qui peut garantir la validation des méthodes de test. Pour des instructions complètes sur la réalisation du test et son interprétation, se référer aux notices d'information des méthodes de test HER2 validées.

	Dose (indépendamment du poids corporel)	Durée approximative de l'injection sous-cutanée	Période d'observation <sup>ab</sup>
Dose de charge	1200 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab	8 minutes	30 minutes
Dose d'entretien (toutes les 3 semaines)	600 mg pertuzumab / 600 mg trastuzumab	5 minutes	15 minutes

<sup>a</sup> Les patients doivent être surveillés pour les réactions liées à l'injection et les réactions d'hypersensibilité

<sup>b</sup> La période d'observation doit débuter après l'administration de Phesgo et s'achever avant toute administration ultérieure d'une chimiothérapie

Chez les patients recevant un taxane, Phesgo doit être administré avant le taxane. Lorsqu'il est administré en association à Phesgo, le docétaxel peut être initié à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> et cette dose peut être augmentée à 100 mg/m<sup>2</sup> selon le schéma thérapeutique choisi et la tolérance de la dose initiale. Sinon, le docétaxel peut être administré à la dose de 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines depuis l'initiation, selon le schéma thérapeutique choisi. Si un traitement à base de carboplatine est utilisé, la dose

recommandée du docétaxel est de 75 mg/m<sup>2</sup> tout au long du traitement (pas d'escalade de dose). Lorsqu'il est administré en association à Phesgo en situation adjuvante, la dose recommandée du paclitaxel est de 80 mg/m<sup>2</sup> une fois par semaine pendant 12 cycles hebdomadaires. Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Phesgo doit être administré après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline. **Cancer du sein métastatique :** Phesgo doit être administré en association au docétaxel. Le traitement par Phesgo peut être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, même en cas d'arrêt du traitement par le docétaxel. **Cancer du sein précoce :** En situation néoadjuvante, Phesgo doit être administré pendant 3 à 6 cycles, en association à une chimiothérapie, dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein précoce. En situation adjuvante, Phesgo doit être administré pendant une période totale d'un an (jusqu'à 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, en fonction de l'événement se produisant en premier) dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein précoce et quel que soit le moment de la chirurgie. Le traitement doit inclure une chimiothérapie standard à base d'un taxane et/ou d'anthracycline. L'administration de Phesgo doit débuter au Jour 1 du premier cycle de traitement à base de taxane et elle doit être poursuivie même en cas d'arrêt de la chimiothérapie. **Oubli ou retard de dose :** Si le délai entre deux injections consécutives est : inférieur à 6 semaines, la dose d'entretien de Phesgo 600 mg/600 mg doit être administrée dès que possible. Par la suite, continuer avec le calendrier d'administration toutes les 3 semaines. · supérieur ou égal à 6 semaines, une dose de charge de Phesgo 1 200 mg/600 mg doit être à nouveau administrée, suivie par une dose d'entretien de Phesgo 600 mg/600 mg toutes les 3 semaines. **Modification de dose :** Des diminutions de dose ne sont pas recommandées pour Phesgo. L'interruption du traitement par Phesgo peut être nécessaire à la discrétion du médecin. Les patients peuvent poursuivre le traitement au cours des périodes de myélosuppression réversible induite par la chimiothérapie. Cependant, ils doivent être étroitement surveillés durant ces périodes pour identifier des complications de neutropénie. Pour les modifications de dose du docétaxel et des autres chimiothérapies, se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) correspondant. **Dysfonction ventriculaire gauche :** L'administration de Phesgo doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas de survenue de signes cliniques et de symptômes suggérant une insuffisance cardiaque congestive. Le traitement par Phesgo doit être interrompu si une insuffisance cardiaque symptomatique est confirmée. **Patients atteints d'un cancer du sein métastatique :** Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)  $\geq 50\%$ . L'administration de Phesgo doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas : · de diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 40 % · de FEVG de 40 % - 45 % associée à une diminution  $\geq 10$  points par rapport aux valeurs initiales. Phesgo peut être réintroduit si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur  $> 45\%$  ou de 40 % - 45 % associée à une différence  $< 10$  points par rapport aux valeurs initiales. **Patients atteints d'un cancer du sein précoce :** Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une FEVG  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant). L'administration de Phesgo doit être suspendue pendant au moins 3 semaines en cas de diminution de la FEVG à une valeur inférieure à 50 % associée à une diminution  $\geq 10$  points par rapport aux valeurs initiales. Phesgo peut être réintroduit si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur  $\geq 50\%$  ou une différence  $< 10$  points par rapport aux valeurs initiales. **Populations particulières :** Sujets âgés : Aucune adaptation de posologie de Phesgo n'est requise chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans. Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de  $> 75$  ans. **Insuffisance rénale :** Aucune adaptation de posologie de Phesgo n'est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Aucune recommandation de dose ne peut être faite chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère, les données



pharmacocinétiques (PK) disponibles étant limitées. *Insuffisance hépatique* : La tolérance et l'efficacité de Phesgo n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Les patients présentant une insuffisance hépatique ne semblent pas nécessiter d'ajustement de dose de Phesgo. Aucun ajustement spécifique de dose n'est recommandé. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Phesgo chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Phesgo dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein. **Mode d'administration** : Phesgo doit être administré uniquement par injection sous-cutanée. Phesgo n'est pas destiné à l'administration intraveineuse. Le site d'injection doit être alterné entre la cuisse gauche et la cuisse droite uniquement. Les nouvelles injections doivent être réalisées à au moins 2,5 cm de l'ancien site sur une peau saine et jamais à des endroits où la peau est rouge, ecchymosée, sensible ou dure. La dose ne doit pas être répartie en deux seringues ou entre deux sites d'administration. Pendant le traitement par Phesgo, les autres médicaments à administration sous-cutanée doivent de préférence être injectés sur des sites d'administration différents. La dose de charge et la dose d'entretien doivent être administrées pendant respectivement 8 minutes et 5 minutes. Une période d'observation de 30 minutes après la fin de l'administration de la dose de charge de Phesgo et de 15 minutes après la fin de l'administration de la dose d'entretien est recommandée pour surveiller les réactions liées à l'injection. **Réactions liées à l'injection**: La vitesse d'injection doit être diminuée ou l'administration doit être interrompue si le patient développe des symptômes liés à l'injection. Un traitement comprenant de l'oxygène, des bêta-agonistes, des antihistaminiques, des solutés par voie intraveineuse directe et des antipyrétiques peut également contribuer à réduire les symptômes systémiques. **Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques** : L'injection doit être immédiatement et définitivement interrompue si le patient présente une réaction de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE (réaction anaphylactique), un bronchospasme ou un syndrome de détresse respiratoire aiguë. **CONTRE-INDICATIONS**: Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI**: Traçabilité : Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés. *Dysfonction ventriculaire gauche (incluant l'insuffisance cardiaque congestive)*: Des diminutions de la FEVG ont été rapportées avec les médicaments bloquant l'activité HER2, dont le pertuzumab et le trastuzumab. L'incidence de dysfonction systolique ventriculaire gauche symptomatique [insuffisance cardiaque congestive] était plus élevée chez les patients traités par le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie comparée au trastuzumab et à une chimiothérapie. La majorité des cas d'insuffisance cardiaque symptomatique rapportés en situation adjuvante concernait des patients qui avaient reçu une chimiothérapie à base d'anthracycline. Les patients ayant précédemment reçu des anthracyclines ou une radiothérapie du thorax peuvent présenter un risque plus important de diminution de la FEVG d'après les études conduites avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie. Les patients ayant des antécédents de maladies cardiaques ou de pathologies graves, des antécédents de dysrythmies ventriculaires ou des facteurs de risque de dysrythmies ventriculaires ont été exclus de l'essai pivot (néo) adjuvant FEDERICA avec Phesgo, dans le cancer du sein précoce. Phesgo n'a pas été étudié chez les patients avec : une valeur initiale de FEVG < 55 % (cancer du sein précoce) ou < 50 % (cancer du sein métastatique) ; un antécédent d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) ; des affections pouvant altérer la fonction ventriculaire gauche comme une hypertension non contrôlée, un infarctus du myocarde récent, une arythmie cardiaque sévère nécessitant un traitement ou une précédente exposition aux anthracyclines à une dose cumulée > 360 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicine ou équivalent. De plus, le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie n'a pas été étudié chez les patients avec une diminution de la FEVG < 50 % au cours du traitement adjuvant antérieur par le trastuzumab. La FEVG doit être évaluée avant l'initiation du

traitement avec Phesgo et à intervalles réguliers durant le traitement (par exemple, une fois au cours du traitement néoadjuvant et toutes les 12 semaines en situation adjuvante ou métastatique) afin de s'assurer que la FEVG soit dans les limites normales. Si la FEVG a diminué comme indiqué à la rubrique 4.2 et si elle ne s'est pas améliorée ou qu'elle s'est détériorée lors de l'évaluation suivante, l'arrêt du traitement par Phesgo doit être sérieusement envisagé, à moins que les bénéfices individuels attendus pour le patient ne soient supérieurs aux risques encourus. Le risque cardiaque doit être évalué attentivement et mis en regard du besoin médical du patient avant l'utilisation de Phesgo avec une anthracycline. Sur la base des mécanismes d'actions pharmacologiques des traitements ciblant HER2 et des anthracyclines, le risque de toxicité cardiaque pourrait être augmenté avec l'utilisation concomitante de Phesgo et des anthracyclines, comparé à l'utilisation séquentielle. Réactions liées à l'injection/la perfusion : Phesgo a été associé à des réactions liées à l'injection. Les réactions liées à l'injection ont été définies comme toute réaction systémique avec des symptômes tels que fièvre, frissons et céphalées, probablement due à un relargage de cytokines se produisant dans les 24 heures suivant l'administration de Phesgo. Le patient doit être étroitement surveillé pendant l'administration de la dose de charge de Phesgo et durant 30 minutes suivant la fin de celle-ci, ainsi que pendant l'administration de la dose d'entretien de Phesgo et durant 15 minutes suivant la fin de celle-ci. Si une réaction liée à l'injection significative survient, la vitesse de perfusion doit être diminuée ou la perfusion doit être interrompue et des traitements appropriés doivent être administrés. Les patients doivent être évalués et étroitement surveillés jusqu'à régression complète des signes cliniques et symptômes. L'interruption définitive du traitement doit être envisagée chez les patients présentant des réactions liées à l'injection sévères. Cette évaluation clinique doit être basée sur la sévérité de la réaction précédente et sur la réponse au traitement administré pour cet effet indésirable. Bien qu'aucune issue fatale résultant de réactions liées à l'injection n'ait été observée avec Phesgo, la prudence est nécessaire, car des réactions liées à la perfusion avec une issue fatale ont été associées à l'administration de pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab intraveineux et à une chimiothérapie. Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques : Les patients doivent être étroitement surveillés pour des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité sévères, y compris anaphylactiques ainsi que des événements avec une issue fatale, ont été observées avec le pertuzumab en association au trastuzumab et à une chimiothérapie. La majorité des réactions anaphylactiques sont survenues au cours des 6 à 8 premiers cycles de traitement lorsque le pertuzumab et le trastuzumab étaient associés à une chimiothérapie. Des médicaments pour traiter ces réactions ainsi qu'un équipement d'urgence doivent être disponibles pour une utilisation immédiate. Le traitement par Phesgo doit être interrompu de façon définitive en cas de réactions d'hypersensibilité (anaphylactiques) de grade 4 selon la classification NCI-CTCAE, de bronchospasme ou de syndrome de détresse respiratoire aiguë. Phesgo est contre-indiqué chez les patients avec une hypersensibilité connue au pertuzumab, au trastuzumab ou à l'un de ses excipients. Neutropénie fébrile : Les patients traités avec Phesgo en association à un taxane présentent un risque plus important de neutropénie fébrile. Les patients traités avec le pertuzumab intraveineux, en association avec le trastuzumab et le docétaxel présentent un risque plus important de neutropénie fébrile comparé aux patients traités avec un placebo, le trastuzumab et le docétaxel, en particulier durant les 3 premiers cycles de traitement. Diarrhée : Phesgo peut provoquer une diarrhée sévère. La diarrhée est plus fréquente durant l'administration concomitante d'un taxane. Les patients âgés ( $\geq 65$  ans) présentent un risque plus élevé de diarrhée, comparé à des patients plus jeunes ( $< 65$  ans). Traiter la diarrhée selon les pratiques et recommandations en vigueur. Une prise en charge précoce avec du lopéramide et une réhydratation hydro-électrolytique doivent être envisagées, en particulier chez les patients âgés et en cas de diarrhée sévère ou prolongée. L'interruption du traitement avec Phesgo doit être envisagée en l'absence d'amélioration de l'état du patient. Lorsque la diarrhée est contrôlée, le traitement par Phesgo

peut être réintroduit. **Évènements pulmonaires** : Des évènements pulmonaires sévères ont été rapportés lors de l'utilisation du trastuzumab après sa commercialisation. Ces évènements ont été parfois fatals. De plus, des cas de pneumopathie interstitielle incluant infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumonie, pneumopathie, épanchement pleural, détresse respiratoire, oedème aigu du poumon et insuffisance respiratoire ont été rapportés. Les facteurs de risques des pneumopathies interstitielles comprennent un traitement antérieur ou concomitant avec d'autres anticancéreux connus pour y être associés tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Ces évènements peuvent être observés lors de la réaction liée à la perfusion, mais peuvent aussi survenir de façon retardée. Les patients ayant une dyspnée de repos en lien avec des complications liées à l'avancée de la maladie et des facteurs de co-morbidité peuvent présenter un risque accru d'évènements pulmonaires. En conséquence, ces patients ne doivent pas être traités par Phesgo. La prudence est nécessaire en cas de pneumopathies, en particulier pour les patients qui ont eu un traitement concomitant avec des taxanes. **Excipients** : Ce médicament contient moins de 1 mmol (moins de 23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS** : Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. **Pertuzumab** : Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le pertuzumab et le trastuzumab ou entre le pertuzumab et le docétaxel dans une sous-étude chez 37 patients de l'étude clinique pivot randomisée CLEOPATRA dans le cancer du sein métastatique. De plus, lors de l'analyse pharmacocinétique de population, aucune interaction médicamenteuse n'a été mise en évidence entre le pertuzumab et le trastuzumab ou entre le pertuzumab et le docétaxel. Cette absence d'interaction médicamenteuse a été confirmée par les données pharmacocinétiques des études cliniques NEOSPHERE et APHINITY. Cinq études ont évalué les effets du pertuzumab sur la pharmacocinétique des agents cytotoxiques administrés de manière concomitante, docétaxel, paclitaxel, gemcitabine, capécitabine, carboplatine et erlotinib. Aucune interaction pharmacocinétique entre le pertuzumab et l'un de ces médicaments n'a été mise en évidence. La pharmacocinétique du pertuzumab dans ces études était comparable à celle observée dans les études en monothérapie.

**Trastuzumab** : Aucune étude spécifique d'interaction médicamenteuse n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée entre le trastuzumab et les médicaments associés au cours des études cliniques. **Effet du trastuzumab sur la pharmacocinétique d'autres agents anticancéreux** : Les données pharmacocinétiques suggèrent que l'exposition au paclitaxel et à la doxorubicine (ainsi qu'à leurs principaux métabolites, le 6- $\alpha$  hydroxyylpaclitaxel ou POH et le doxorubicinol ou DOL) n'était pas modifiée en présence de trastuzumab (dose de charge de 8 mg/kg ou 4 mg/kg en intraveineux suivie par 6 mg/kg toutes les trois semaines ou 2 mg/kg toutes les semaines en intraveineux, respectivement). Cependant, le trastuzumab peut augmenter l'exposition globale à un métabolite de la doxorubicine (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone ou D7D). L'activité biologique du D7D et l'impact clinique d'une élévation de ce dernier n'étaient pas connus. L'administration concomitante du trastuzumab 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'avait pas été modifiée par l'utilisation concomitante du cisplatine ou par celle du cisplatine associé au trastuzumab. Cependant, lorsque la capécitabine était associée au trastuzumab, des concentrations plus élevées de capécitabine et une demi-vie allongée ont été observées. Les données suggéraient également que la pharmacocinétique du cisplatine n'avait pas été affectée par l'utilisation concomitante de la capécitabine ou par celle de la capécitabine associée au trastuzumab. 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. La comparaison des données de pharmacocinétique suggère que la doxorubicine et le paclitaxel n'avaient pas d'effet sur la pharmacocinétique du trastuzumab. Les données de pharmacocinétique suggèrent que le carboplatine n'avait pas d'impact sur la pharmacocinétique du trastuzumab. L'administration concomitante de l'anastrozole ne semble pas influencer la pharmacocinétique du trastuzumab. **FERTILITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT : Femmes en âge de procréer/Contraception :** Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Phesgo et pendant 7 mois après la dernière dose. **Grossesse :** Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du pertuzumab sur la reproduction. Il y a peu de données sur l'utilisation du pertuzumab chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité du trastuzumab sur la reproduction. En revanche, depuis la commercialisation, des cas d'altération de la fonction et/ou de la croissance rénale foetale associés à un oligohydramnios, dont certains ont entraîné une hypoplasie pulmonaire fatale du foetus, ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant le trastuzumab. Sur la base des études effectuées chez l'animal mentionnées ci-dessus et des données obtenues depuis la commercialisation, Phesgo doit donc être évité pendant la grossesse, hormis dans les cas où le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque encouru par le foetus. En cas de grossesse durant le traitement, les femmes doivent être informées de la possibilité d'atteinte du foetus. Si une femme enceinte est traitée par Phesgo, ou si la patiente se retrouve enceinte pendant le traitement par Phesgo ou dans les 7 mois suivant la dernière administration de Phesgo, une surveillance étroite par une équipe pluridisciplinaire est recommandée. **Allaitement :** Étant donné que, dans l'espèce humaine, les IgG passent dans le lait maternel et que le risque potentiel d'absorption et d'effets délétères pour le nourrisson n'est pas connu, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Phesgo et pendant au moins 7 mois après la dernière dose. **Fertilité : Pertuzumab :** Aucune étude spécifique de fertilité n'a été menée chez l'animal pour évaluer l'effet du pertuzumab. Dans des études de toxicité à dose répétée ayant duré jusqu'à 6 mois chez le singe Cynomolgus, aucun effet délétère n'a été observé sur les organes reproducteurs mâles ou femelles. **Trastuzumab :** Les études menées chez le singe Cynomolgus et évaluant les effets du trastuzumab sur la reproduction n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité chez les femelles. **EFFET SUR L'APTITUDE A LA CONDUITE ET L'UTILISATION DE MACHINES :** Phesgo a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients présentant des réactions liées à l'injection ou des étourdissements devront être avertis de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines jusqu'à disparition des symptômes. **EFFETS INDESIRABLES :** Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 30\%$ ) rapportés chez les patients traités par Phesgo ou avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab et à une chimiothérapie étaient : alopecie, diarrhée, nausée, anémie, asthénie, et arthralgie. Les événements indésirables graves les plus fréquents ( $\geq 1\%$ ) rapportés chez les patients traités par Phesgo ou avec le pertuzumab intraveineux en association au trastuzumab étaient : neutropénie fébrile, insuffisance cardiaque, fièvre, neutropénie, septicémie neutropénique, diminution du nombre de neutrophiles et pneumonie. **Infections et infestations :** Rhinopharyngite, paronychie, infection des voies respiratoires hautes. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Neutropénie fébrile\*, neutropénie, leucopénie, anémie. **Affections du système immunitaire :** Réaction à la perfusion<sup>oo</sup>\*, hypersensibilité<sup>o</sup>\*, hypersensibilité médicamenteuse<sup>o</sup>\*, réaction anaphylactique<sup>o</sup>\*, syndrome de relargage des cytokines<sup>oo</sup>. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Diminution de l'appétit, syndrome de lyse tumorale†. **Affections psychiatriques :** Insomnie. **Affections du système nerveux :** Neuropathie périphérique, céphalées, dysgueusie, neuropathie sensitive périphérique, étourdissements, paresthésie. **Affections oculaires :** Augmentation de la sécrétion lacrymale. **Affections cardiaques :** Dysfonction ventriculaire gauche\*\* et insuffisance cardiaque congestive\*\*. **Affections vasculaires :** Bouffées de chaleur.

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Toux, épistaxis, dyspnée, pneumopathie interstitielle, épanchement pleural. **Affections gastro-intestinales :** Diarrhée, vomissements, stomatite, nausées, constipation, dyspepsie, douleur abdominale. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Alopecie, éruption cutanée, affection unguéale, prurit, sécheresse cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Myalgie, arthralgie, extrémités douloureuses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Inflammation des muqueuses, oedème périphérique, fièvre, fatigue, asthénie, réaction au site d'injection<sup>oo</sup>, frissons, douleur, oedème.

^ Le tableau 2 montre les données poolées issues de la période totale de traitement dans l'étude clinique CLEOPATRA (date de clôture du recueil des données le 11 février 2014 ; le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 24), de la période de traitement néoadjuvant dans les études cliniques NEOSPHERE (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 4, dans tous les bras de traitement) et TRYPHAENA (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 3 - 6 dans les bras de traitement) et de la période de traitement dans l'étude clinique APHINITY (le nombre médian de cycles de pertuzumab était de 18). Le tableau 2 montre également une réaction indésirable spécifique à la voie d'administration de Phesgo qui a été rapportée dans l'étude clinique FEDERICA (le nombre médian de cycles de traitement par Phesgo était de 7).

\* Des effets indésirables avec une issue fatale ont été rapportés.

\*\* Pour la période totale de traitement pour les 4 études cliniques (CLEOPATRA, NEOSPHERE, TRYPHAENA, APHINITY). L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive reflète les termes privilégiés MedDRA rapportés dans les études individuelles.

° La réaction anaphylactique/d'hypersensibilité est basée sur un groupe de termes.

oo La réaction à la perfusion inclut différents termes dans un intervalle de temps, définis comme tout événement systémique rapporté comme une hypersensibilité, une réaction anaphylactique, une réaction à la perfusion aiguë ou un syndrome de relargage des cytokines survenant durant une perfusion ou dans les 24 h qui suivent.

ooo Observés avec Phesgo uniquement.

† Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

**Immunogénicité :** Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel de réponse immunitaire au pertuzumab et au trastuzumab chez les patients traités par Phesgo. La pertinence clinique du développement d'anticorps anti-pertuzumab, anti-trastuzumab ou anti-vorhalyuronidase alfa après traitement par Phesgo n'est pas connue. **SURDOSAGE :** La dose la plus élevée de Phesgo étudiée est de 1 200 mg de pertuzumab/600 mg de trastuzumab. En cas de surdosage, les patients doivent être étroitement surveillés pour les signes cliniques ou symptômes d'effets indésirables et un traitement symptomatique approprié doit être instauré. **PROPRIETES/EFFETS :** Code ATC : L01XY02 – Agents antinéoplasiques, anticorps monoclonaux. **CONDITIONS DE CONSERVATION :** À 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. **CONDITIONS DE DELIVRANCE :** Tableau A (liste I) . **Date de mise à jour :** Février 2023. **Pour une information plus complète, veuillez-vous référer aux mentions légales complètes. Pour toute information complémentaire, veuillez contacter Roche SA, Ivoire 05, Boulevard Sidi Mohamed Ben Abdellah Casablanca Marina - Casablanca – Tél : 05 22 95 90 00 – Fax : 05 22 95 90 01 – Pour toute notification d'événements indésirables, veuillez nous contacter à l'adresse email morroco.drug\_safety@roche.com.**