

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

Ce médicament est soumis à des contrôles supplémentaires. Cela permettra une identification rapide des nouveaux renseignements sur l'innocuité. Les professionnels de la santé sont priés de signaler tout effet indésirable soupçonné. Voir la section 4.8 pour la déclaration des effets indésirables.

*In vitro, les études précliniques et cliniques ont montré la similitude entre CANMAb et le produit de référence trastuzumab. Par conséquent, les informations accessibles au public concernant le produit de référence trastuzumab sont incluses ici. Dans ce document, lorsque des données sur le produit de référence trastuzumab sont visées, le terme "trastuzumab" est utilisé. Lorsque des informations ou des instructions spécifiques à CANMAb sont présentées, le terme "CANMAb" est utilisé.*

## 1. Dénomination du médicament

CANMAb 150 mg flacons multi doses contenant la poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

**DCI :** trastuzumab pour injection (origine ADN-r)

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution reconstituée de CANMAb contient approximativement 21 mg/mL de trastuzumab, un anticorps monoclonal IgG1 humanisé exprimé en suspension de cellules de culture d'ovaires d'hamster chinois, et purifié par affinité et chromatographie d'échange ionique incluant des procédures d'inactivation et d'élimination virale.

### Excipients à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. Forme pharmaceutique

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

CANMAb est une poudre lyophilisée blanche à jaune pâle.

## 4. Données Cliniques

### 4.1 Indications thérapeutiques

#### Cancer du sein métastatique (CSM)

CANMAb est indiqué pour le traitement de patients atteints d'un cancer du sein métastatique ayant des tumeurs de surexpression du récepteur 2- (HER2)- du facteur de croissance épidermique humain.

#### Cancer du Sein Précoce (CSP)

CANMAb est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de cancer du sein au stade précoce HER2 positif.

CANMAb doit uniquement être utilisée chez les patients CSM ou CSP qui ont des tumeurs avec soit une surexpression de HER2, ou l'amplification du gène HER2.

#### Cancer Gastrique Métastatique (CGM)

CANMAb en association avec la capécitabine ou 5-fluorouracile et du cisplatine est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un adénocarcinome métastatique de l'estomac ou jonction

gastro-œsophagienne HER2 positif qui n'ont pas reçu un traitement anticancéreux préalable pour leur maladie métastatique.

**CANMAb** devrait être utilisée seulement chez les patients atteints d'un Cancer Gastrique Métastatique (CGM) dont les tumeurs surexprimant le HER2, telles que définies par :

- IHC2+ plus une confirmation d'hybridation in situ argentique (SISH) ou un résultat d'hybridation in situ en fluorescence (FISH), ou
- Un résultat IHC 3+.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### Cancer du sein métastatique (CSM)

##### ***Administration par cycle de 3 semaines :***

- Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.
- La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes, si la dose de charge initiale a été bien tolérée.

##### ***Administration par cycle hebdomadaire :***

- Une dose de charge initiale de 4 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 2 mg/kg toutes les semaines.
- La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse sur environ 90 minutes. Les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes, si la dose de charge initiale a été bien tolérée.

Trastuzumab est indiqué en monothérapie chez les patients qui ont déjà eu deux ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique. La chimiothérapie antérieure doit avoir été une anthracycline et un taxane (au moins), à moins que ces traitements ne conviennent pas aux patients. Les thérapies hormonales doivent également avoir été tentées et n'ont pas réussi, chez les patients avec récepteurs hormonaux positifs (sauf si les patients sont impropres à l'hormonothérapie).

Trastuzumab est indiqué en association avec le paclitaxel chez les patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique et pour lesquels une anthracycline n'est pas adaptée; en association avec le docétaxel chez des patients qui n'ont pas reçu de chimiothérapie pour leur maladie métastatique; et en association avec un inhibiteur de l'aromatase chez les femmes ménopausées avec récepteurs hormonaux positifs CSM, qui n'ont pas préalablement été traitées avec le trastuzumab.

*Administration en association avec le paclitaxel ou le docetaxel*

Dans les essais cliniques, le paclitaxel ou le docetaxel a été administré le jour suivant la première administration de trastuzumab. Si la dose a été bien tolérée, le paclitaxel ou le docetaxel a été administré immédiatement après les doses suivantes de trastuzumab.

*Administration en association avec un inhibiteur de l'aromatase*

Dans un essai clinique, le trastuzumab et l'anastrozole ont été administrés à partir du premier jour ; sans restrictions sur le moment relatif de l'administration du trastuzumab et l'anastrozole.

Cancer du Sein Précoce (CSP)

***Administration par cycle hebdomadaire :***

Dose de charge initiale de 4 mg/kg, suivie de 2 mg/kg chaque semaine de manière concomitante avec le paclitaxel après la chimiothérapie avec la doxorubicine et le cyclophosphamide.

***Administration par cycle de 3 semaines :***

Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.

Trastuzumab est indiqué après la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante ou néo adjuvante, et (le cas échéant) la radiothérapie.

Trastuzumab doit être utilisé après une chimiothérapie adjuvante avec la doxorubicine et le cyclophosphamide, en association avec le paclitaxel ou le docetaxel.

Trastuzumab doit être utilisé en combinaison avec une chimiothérapie adjuvante composée de docétaxel et de carboplatine.

Trastuzumab doit être utilisé en combinaison avec la chimiothérapie néoadjuvante suivie par une thérapie trastuzumab adjuvante, pour une maladie localement avancée (y compris les maladies inflammatoires) ou de tumeurs de diamètre supérieur à 2 cm.

Cancer Gastrique Métastatique (CGM)

***Administration par cycle de 3 semaines :***

Une dose de charge initiale de 8 mg/kg est recommandée ; suivi par des doses d'entretien de 6 mg/kg toutes les 3 semaines.

Durée du traitement

Les patients atteints de cancer du sein métastatique ou de cancer gastrique métastatique devraient être traités avec le trastuzumab jusqu'à progression de la maladie. Les patientes avec un cancer du sein au stade précoce devraient être traitées avec le trastuzumab pendant 1 an ou jusqu'à ce que la récurrence de la maladie, selon la première des échéances ; il n'est pas recommandé d'étendre le traitement dans le cancer du sein au stade précoce au-delà d'un an.

Réduction de la dose

Durant les périodes de myelosuppression réversible induite par la chimiothérapie, le trastuzumab peut être poursuivi ; mais surveiller attentivement la survenue de la neutropénie chez le patient. Les doses de chimiothérapie devraient être réduites ou maintenues selon les instructions pour le régime

---

spécifique.

Si la Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche (FEVG) chute de 10 de points ou plus par rapport à la valeur de base et ou descend en-dessous de 50%, le traitement doit être arrêté et une autre évaluation FEVG devrait être effectuée dans un délai d'environ 3 semaines. L'arrêt du trastuzumab devrait être fortement considéré si la FEVG ne s'améliore pas, ou chute davantage, ou une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique se développe ; sauf si les bénéfices individuels l'emportent sur les risques pour le patient. Tous ces patients devraient être orientés pour une évaluation et un suivi par un cardiologue.

#### Oubli de la dose :

Si le patient ne reçoit pas une dose programmée de trastuzumab dans un délai de moins d'une semaine : dès que possible, administrer la dose d'entretien habituelle du trastuzumab (schéma posologique hebdomadaire : 2 mg/kg ; schéma posologique de 3 semaines : 6 mg/kg), sans attendre le prochain cycle planifié. Les doses d'entretien ultérieures devraient alors être données selon le calendrier précédent.

Au-delà d'une semaine de retard, si le patient ne reçoit pas sa dose programmée de trastuzumab : administrer à nouveau une dose de charge de trastuzumab (schéma posologique hebdomadaire : 4 mg/kg ; schéma posologique de 3 semaines : 8 mg/kg) pendant environ 90 minutes. Les doses d'entretien ultérieures (schéma posologique hebdomadaire : 2 mg/kg ; schéma posologique de 3 semaines de 6 mg/kg respectivement) doit alors être donné (schéma posologique hebdomadaire : chaque semaine ; schéma posologique de 3 semaines : toutes les 3 semaines).

#### Usage chez les populations spéciales

À partir des données disponibles, l'élimination du trastuzumab n'est pas modifiée par l'âge, l'insuffisance rénale ou les niveaux de créatinine sérique. Les patients âgés dans les essais cliniques rapportés n'ont pas nécessité une réduction des doses.<sup>1-3</sup>

#### *Population pédiatrique :*

L'innocuité et l'efficacité de trastuzumab n'a pas été établie chez les patients pédiatriques (de moins de 18 ans)<sup>1</sup>. **CANMAb** ne doit pas être utilisé chez ces patients.

#### Mode d'administration

Avant de commencer un traitement CANMAb, un test HER2 est obligatoire.

- Administrer **CANMAb** en perfusion intraveineuse.
- **CANMAb** ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.
- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.
- Les patients avec CSM et CGM devraient être traités jusqu'à progression de la maladie.
- Seul un médecin expérimenté dans l'administration de traitement de chimiothérapie cytotoxique devrait amorcer le traitement. Seul un professionnel de santé doit administrer **CANMAb** et il devrait être administré par un professionnel de santé prêt à gérer l'anaphylaxie et un plateau technique d'urgence devrait être disponible pour gérer les complications éventuelles.
- La dose de charge doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la dose de

charge initiale est bien tolérée, les doses suivantes peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Surveiller les patients pendant au moins six heures après le début de la première perfusion et deux heures après le début des perfusions ultérieures pour des symptômes tels que la fièvre et les frissons et autres symptômes liés à la perfusion (voir rubrique 4.8). Si un patient présente des symptômes liés à la perfusion, la perfusion peut être interrompue pour aider à contrôler les symptômes ; et peut être reprise une fois que les symptômes se sont atténués.

### 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au trastuzumab, aux protéines murines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Dyspnée sévère au repos due aux complications d'affections malignes avancées ou nécessitant une thérapie d'oxygène supplémentaire.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les données dans cette section sont tirées de données accessibles au public sur le trastuzumab.

#### Général

Initier la thérapie CANMAb sous la supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement du cancer.

#### Exacerbation de neutropénie induite par la chimiothérapie

Les incidences de la neutropénie, y compris la neutropénie fébrile, ont été rapportées dans les études cliniques chez les patients recevant du trastuzumab en combinaison avec une chimiothérapie myélosuppressive comparativement à ceux qui ont reçu une chimiothérapie seule. L'incidence de septicémie mortelle a été similaire chez les patients ayant reçu du trastuzumab et ceux qui ne l'ont pas reçu. Le risque de survenue d'une neutropénie peut être légèrement augmenté lorsque le trastuzumab est administré avec le docétaxel suivant une thérapie d'anthracycline.<sup>1</sup>

#### Réactions liées à la perfusion

De graves réactions liées à la perfusion de trastuzumab ont été rapportées ; et incluent : dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, baisse de la saturation en oxygène, hypertension, tachycardie supraventriculaire, anaphylaxie, urticaire, œdème de Quincke et détresse respiratoire. La majorité de ces événements se produisent pendant ou dans les 2 heures 30 minutes après le début de la première perfusion. Les patients peuvent être exposés à un risque accru de réactions fatales liées à la perfusion s'ils ont une dyspnée au repos, découlant de complications de cancer avancé ou comorbidités.<sup>1,2</sup> Si les réactions liées à la perfusion surviennent, interrompre la perfusion du trastuzumab ou ralentir la vitesse de perfusion, et surveiller le patient jusqu'à disparition des symptômes. Rarement, des réactions de ce genre aboutissent au décès. La plupart des patients ont présenté une résolution des symptômes et ont reçu davantage de perfusions de trastuzumab. Une thérapie support, à type l'oxygénothérapie, d'adrénaline, d'antihistaminiques, de bronchodilatateurs, de bêta-agonistes et de corticostéroïdes, a été utilisée avec succès pour traiter les réactions graves (voir rubrique 4.8).<sup>1,2</sup>

On a également signalé une amélioration initiale suivie de réactions retardées avec une détérioration clinique rapide. En quelques heures et jusqu'à une semaine après la perfusion, des décès sont survenus. Très rarement, l'apparition des symptômes du début perfusion et des symptômes respiratoires se sont produits plus de 6 heures après le début de la perfusion. Avertir les patients de la possibilité d'une telle apparition tardive et leur demander de communiquer avec le médecin si ces symptômes surviennent. Avant la reprise de la perfusion du trastuzumab, la majorité des patients qui ont connu une grave

réaction liée à la perfusion ont été prémédiqués avec des antihistaminiques et/ou corticostéroïdes. Alors que certains patients ont toléré les perfusions de trastuzumab, d'autres ont eu de graves réactions liées à la perfusion récurrentes en dépit de la prémédication.<sup>1,2</sup>

### Toxicité pulmonaire

Des événements pulmonaires graves ont été rapportés avec le trastuzumab, ayant parfois entraîné le décès. Des cas de pathologies interstitielles pulmonaires incluant des infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, pneumonie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème pulmonaire aigu et insuffisance respiratoire ont été signalés ; ces événements peuvent se produire dans le cadre d'une réaction liée à la perfusion ou avec une apparition retardée. Les facteurs de risque associés à la maladie pulmonaire interstitielle comprennent un traitement préalable ou concomitant à d'autres traitements antinéoplasiques tels que les taxanes, la gemcitabine, la vinorelbine et la radiothérapie. Les patients risquent davantage de réactions graves si elles présentent une maladie pulmonaire intrinsèque symptomatique ; Ou une forte atteinte tumorale des poumons, entraînant une dyspnée au repos. Par conséquent, ces patients ne doivent pas être traités avec du trastuzumab (voir rubrique 4.3). Faire preuve de prudence pour la pneumonie, particulièrement chez les patients traités de façon concomitante aux taxanes.<sup>1,2</sup>

### Dysfonctionnement cardiaque

Le traitement au trastuzumab augmente le risque d'Insuffisance Cardiaque (IC) (New York Heart Association [NYHA] Classe II - IV) ou de dysfonctionnement cardiaque asymptomatique. Ces événements ont été observés chez des patients recevant du trastuzumab seul ou en association avec paclitaxel après une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine). Ces événements peuvent être modérés à sévères et peuvent être associés au décès. Des précautions doivent être prises lors du traitement de patients à risque cardiaque accru (p. ex., hypertension, maladie coronarienne documentée, IC, FEVG <55 %, âge avancé).<sup>1,2</sup>

Comme la demi-vie du trastuzumab est longue, il peut persister dans la circulation jusqu'à 27 semaines après l'arrêt du traitement. Les patients recevant des anthracyclines après l'arrêt du trastuzumab peuvent être sujets à un risque accru de cardiotoxicité. Si possible, le prescripteur doit éviter les traitements contenant une anthracycline pendant les 27 semaines après l'arrêt du traitement, et surveiller la fonction cardiaque avec soin si les anthracyclines sont utilisés. Si la fonction ventriculaire gauche continue de diminuer, mais les patients demeurent asymptomatiques, le médecin doit envisager l'interruption du traitement, si aucun avantage clinique du traitement n'est observé. Trastuzumab et l'anthracycline ne doivent pas être administrés simultanément dans le traitement adjuvant (cancer du sein au stade précoce) ou un cancer du sein métastatique. Chez les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce admissibles à une chimiothérapie adjuvante-neoadjuvante, le trastuzumab devrait seulement être utilisée simultanément avec les anthracyclines chez les patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie et seulement avec de faibles doses posologiques d'anthracycline (maximum de doses cumulées de doxorubicine 180 mg/m<sup>2</sup> ou de l'épirubicine 360 mg/m<sup>2</sup>). Chez les patients en cours de traitement simultané de faibles doses d'anthracyclines et de trastuzumab en traitement neoadjuvant, une autre chimiothérapie cytotoxique ne doit pas être administrée après la chirurgie.<sup>1,2</sup>

Les patients qui vont recevoir le trastuzumab, surtout ceux ayant été exposés préalablement à une anthracycline et cyclophosphamide, devraient faire l'objet d'une évaluation cardiaque initiale, y compris une anamnèse et un examen clinique, un ECG, une échocardiographie et/ou une ventriculographie isotopique (MUGA). Répéter les évaluations cardiaques tous les 3 mois pendant le traitement et tous les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement jusqu'à 24 mois à compter de la dernière administration de trastuzumab.

Si la FEVG baisse de plus 10 de points par rapport à la valeur initiale avant traitement et en-dessous de 50%, le traitement doit être arrêté et une autre évaluation FEVG devrait être effectuée dans un délai d'environ 3 semaines. Si la FEVG ne s'améliore pas, ou chute davantage, ou une Insuffisance Cardiaque (IC) symptomatique se développe, l'arrêt du trastuzumab doit être sérieusement envisagé, sauf si les bénéfices individuels l'emportent sur les risques pour le patient. Tous ces patients devraient être orientés pour une évaluation et un suivi par un cardiologue.<sup>1, 2</sup>

Aucune étude prospective n'a été faite sur la sécurité de la poursuite ou de la reprise du trastuzumab chez les patients présentant une cardiotoxicité. Dans les essais cliniques Pivots, l'état de la plupart des patients ayant développé une insuffisance cardiaque s'améliore avec les traitements standards (y compris les diurétiques, glycosides cardiaques, bêtabloquants et/ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine). Dans ces essais, la plupart des patients atteints de symptômes cardiaques qui ont également eu des preuves d'un bénéfice clinique du traitement par trastuzumab ont continué sur le traitement par trastuzumab sans autres événements cliniques cardiaques.<sup>1, 2</sup>

Dans un essai global du cancer du sein précoce<sup>1</sup> avec le trastuzumab, les patients avec les maladies suivantes étaient exclus :

- Antécédents d'infarctus du myocarde
- Angine de poitrine nécessitant un traitement médical
- Valvulopathie cardiaque cliniquement significative
- Antécédents d'une insuffisance cardiaque existante (NYHA II-IV)
- Autres cardiomyopathies, arythmie cardiaque nécessitant un traitement médical
- Hypertension artérielle mal contrôlée
- FEVG <55 %
- Épanchement péricardique hémodynamique efficace

Par conséquent, la balance bénéfico-risque pour ces patients est inconnue, et le traitement n'est pas recommandé.

#### Alcool benzylique

L'alcool benzylique (1,1 %) est utilisé comme agent de conservation dans de l'eau bactériostatique pour injection du **CANMAb** 150 mg flacons multi dose. Si un patient est connu pour être hypersensible à l'alcool benzylique, reconstituer **CANMAb** avec de l'eau pour injection et n'utiliser qu'une seule dose par flacon **CANMAb**. Jeter la quantité restante inutilisée.<sup>2</sup>

#### **4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction)**

Les études formelles d'interaction avec le trastuzumab n'ont pas été réalisées chez l'homme. Dans les essais cliniques du trastuzumab, aucune interaction cliniquement significative avec les traitements concomitants utilisés n'a été observée (voir rubrique 5.2). Les résultats d'une petite sous-étude ont suggéré que l'exposition aux métabolites bioactifs (p. ex., 5-FU) de la capécitabine n'a pas été affectée par l'utilisation concomitante de cisplatine ou par l'utilisation concomitante de cisplatine plus trastuzumab. Toutefois, la capécitabine elle-même a montré des concentrations plus élevées et une demi-vie plus longue lorsqu'elles sont combinées avec le trastuzumab. La concentration sérique résiduelle moyenne du trastuzumab était systématiquement plus élevée d'environ 1,5 fois, lorsqu'il était administré en association avec le paclitaxel comparé à une concentration résiduelle du trastuzumab lorsqu'il était administré en combinaison avec une anthracycline et cyclophosphamide. Trastuzumab peut augmenter l'exposition globale du 7-désoxy-13 dihydro-doxorubicinone (D7D), un métabolite de la doxorubicine. La bio activité du D7D et l'impact clinique de l'augmentation de ce métabolite ne sont pas clairs.<sup>1</sup>

---

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse et fertilité

On ne sait pas si le trastuzumab peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut affecter la capacité de reproduction. Les études de reproduction chez l'animal effectuées avec le trastuzumab n'ont révélé aucune évidence d'altération de la fertilité ou nuire pour le fœtus<sup>1</sup>.

Évitez d'administrer le CANMAb aux femmes enceintes, à moins que le bénéfice potentiel pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. L'oligohydramnios, et cas d'altération de la croissance et/ou la fonction rénale fœtale associés à l'oligohydramnios (certains associés à une hypoplasie pulmonaire fatale du fœtus), des anomalies squelettiques et décès néonataux ont été rapportés chez des femmes enceintes recevant le trastuzumab.<sup>1,2</sup>

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement avec **CANMAb** ; et pour au moins 7 mois par la suite. Les femmes qui tombent enceintes doivent être informées que le danger pour le fœtus est possible. Si une femme enceinte est traitée avec **CANMAb**, une surveillance étroite par une équipe multidisciplinaire est souhaitable. Surveiller les femmes exposées au trastuzumab durant la grossesse pour l'oligohydramnios.

À des doses allant jusqu'à 25 fois la dose d'entretien humain hebdomadaire de 2 mg/kg, aucun signe d'altération de la fécondité ou de dommage pour le fœtus n'a été observé dans les études de reproduction réalisées chez des singes cynomolgus avec trastuzumab.<sup>1</sup>

La mort embryonnaire a été observée chez les souris mutantes dépourvues de récepteur HER2. Chez les singes cynomolgus, un transfert placentaire du trastuzumab durant le développement fœtal précoce (20-50 jours de gestation) et tardif (120-150 jours de gestation) a été observé.

### Allaitement maternel

L'allaitement devrait être évité pendant la thérapie CANMAb. L'IgG humaine est sécrétée dans le lait humain ; Et le risque potentiel de nuire au nourrisson est inconnu. Il n'existe aucune information sur le fait que le trastuzumab soit sécrété dans le lait humain. Les femmes ne devraient pas allaiter pendant le traitement par CANMAb et durant 7 mois après la dernière dose administrée.<sup>1</sup>

Chez les singes cynomolgus, le trastuzumab a été retrouvé sécrété dans le lait maternel à des doses allant jusqu'à 25 fois la dose d'entretien humain hebdomadaire de 2 mg/kg. Cependant, aucun effet indésirable sur leur croissance ou leur développement depuis la naissance jusqu'à 1 mois n'a été associé à la présence de trastuzumab dans le sérum des bébés singes.<sup>1</sup>

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trastuzumab a une influence nulle ou négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients devraient être avisés de ne pas conduire ni utiliser des machines s'ils éprouvent des symptômes liés à la perfusion ; jusqu'à la disparition des symptômes.<sup>2</sup>

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants sont basés sur l'information publiquement accessible, catégorisés sur la base de la fréquence de survenue des réactions indésirables dans les différents essais cliniques et informations post-commercialisation du trastuzumab.

*Très fréquent (≥1/10) :* Tremblements, diminution de la pression artérielle, augmentation de la

pression artérielle, battements cardiaques irréguliers, palpitations, enflure des lèvres, Visage gonflé, raideur musculaire (effets indésirables rapportés en grande partie en association avec des réactions liées à la perfusion); diminution de la fraction d'éjection (observée avec la polythérapie suivant les anthracyclines et combinée avec les taxanes); Respiration sifflante (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale et des réactions liées à la perfusion); dyspnée (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale); infection, rhinopharyngite, neutropénie fébrile, anémie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopenie, diminution du poids/perte de poids, anorexie, prise de poids, perte d'appétit, insomnie, étourdissements, céphalées, paresthésies, hypoesthésie, dysgueusie, conjonctivite, larmoiement augmenté, lymphœdème, bouffées de chaleur, toux, épistaxis, rhinorrhée, douleur Oropharyngé, diarrhée, vomissements, nausées, douleurs abdominales, dyspepsie, constipation, stomatite, érythème, éruption, alopécie, trouble unguéal, syndrome d'erythrodysesthésie palmaires et plantaires, arthralgie, myalgie, asthénie, douleur thoracique, frissons, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, réaction liée à la perfusion, douleur, fièvre, inflammation de la muqueuse, œdème périphérique, toxicité unguéale.<sup>1,2</sup>

*Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )* : Insuffisance cardiaque (congestive), pneumonie, épanchement pleural (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale), tachycardie supraventriculaire; hypotension (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale et des réactions liées à la perfusion); septicémie neutropénique, cystite, zona, grippe, sinusite, infection cutanée, rhinite, infection des voies respiratoires supérieures, infection du tractus urinaire, érysipèle, cellulite, pharyngite, hypersensibilité, anxiété, dépression, réflexion anormale, neuropathie périphérique, hypertonie, somnolence, ataxie, sécheresse oculaire, cardiomyopathie, hypertension, vasodilatation, asthme, troubles pulmonaires, pancréatite, hémorroïdes, sécheresse buccale, lésions hépatocellulaires, hépatite, sensibilité du foie, acné, sécheresse de la peau, ecchymoses, hyperhidrose, éruption maculopapuleuse, prurit, dermatite, onychoclasie, arthrite, douleurs dorsales, douleurs osseuses, spasmes musculaires, douleurs à la nuque, douleurs aux extrémités, trouble rénal, inflammation du sein/ mammite, malaise, œdème, contusion.<sup>1,2</sup>

*Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ )* : Septicémie, surdité, épanchement péricardique, urticaire.<sup>1,2</sup>

*Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )* : Parésie, pneumonie, jaunisse.<sup>1,2</sup>

*Non connu* (ne peut être estimée sur la base des données disponibles): Réaction anaphylactique, choc anaphylactique, fibrose pulmonaire, détresse respiratoire, insuffisance respiratoire, infiltration pulmonaire, œdème pulmonaire aigu, syndrome de détresse respiratoire aiguë, bronchospasme, hypoxie, diminution de la saturation en oxygène (effets indésirables signalés en association avec une issue fatale); progression de tumeurs malignes, progression des néoplasmes, hypoprothrombinémie, hyperkaliémie, œdème cérébral, œdème papillaire, hémorragie rétinienne, choc cardiogénique, péricardite, bradycardie, bruit de galop, œdème laryngé, douleur pharyngolaryngée, hypertension pulmonaire, Herpès simplex, hypokaliémie, dysphagie, blessures accidentelles, thrombose/embolie, mort subite, thyroïdite auto-immune, syndrome grippal, réaction allergique, orthopnée, œdème pulmonaire, maladie pulmonaire interstitielle, insuffisance hépatique, angioœdème, urticaire, dermatite, glomérulonéphrite membraneuse glomérulonéphrite, insuffisance rénale, oligohydramnios, hypoplasie rénale, hypoplasie pulmonaire.<sup>1,2</sup>

Les effets indésirables les plus graves et/ou les plus fréquents rapportés avec le trastuzumab sont : dysfonctionnement cardiaque, réactions liées à la perfusion et réactions d'hypersensibilité, toxicité hématologique, infections et toxicité pulmonaire.<sup>1,2</sup>

### Dysfonctionnement cardiaque

Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV) est un effet indésirable fréquent observé avec le trastuzumab et a été associé à une issue fatale. Signes et symptômes de dysfonctionnement cardiaque observés chez les patients traités avec le trastuzumab comprennent : dyspnée, orthopnée, toux accrue, œdème pulmonaire, Bruit galop B3 ou fraction d'éjection ventriculaire réduite (voir rubrique 4.4).<sup>1,2</sup>

### Réactions liées à la perfusion (RLPs) et hypersensibilité

Les réactions suivantes liées à la perfusion (RLPs) ont été observées dans tous les essais du trastuzumab : frissons et/ou fièvre, dyspnée, hypotension, respiration sifflante, bronchospasme, tachycardie, saturation en oxygène réduite et détresse respiratoire (voir rubrique 4.4). La majorité des RLPs sont d'intensité légère à modérée ; se produisent habituellement au cours de la première, deuxième ou troisième perfusion et diminuent en fréquence au cours des perfusions ultérieures. Des réactions anaphylactoïdes ont été observées avec le trastuzumab dans des cas isolés.<sup>1,2</sup>

### Toxicité hématologique

Une neutropénie fébrile est la toxicité hématologique la plus fréquente observée avec le trastuzumab. Les toxicités hématologiques fréquentes sont : anémie, leucopénie, thrombopénie et neutropénie. Lorsque le trastuzumab est administré avec du docétaxel après un traitement par anthracycline, le risque de neutropénie peut être légèrement augmenté.<sup>1,2</sup>

### Infections

Dans le cadre d'un traitement adjuvant, les sites d'infection les plus communs incluent les voies respiratoires supérieures, la peau et les voies urinaires.<sup>1,2</sup>

### Toxicité pulmonaire

Les réactions indésirables pulmonaires suivantes ont été observées avec le trastuzumab : infiltrats pulmonaires, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie, pneumonie, épanchement pleural, détresse respiratoire, œdème pulmonaire aigu et insuffisance respiratoire.<sup>1,2</sup>

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe aucune information sur les surdoses à partir des essais cliniques effectués sur des sujets humains. Des doses uniques supérieures à 10 mg/kg de trastuzumab seul n'ont pas été administrées dans les essais cliniques. Des doses allant jusqu'à ce niveau ont été bien tolérées.<sup>1,2</sup>

## **5. Propriétés Pharmacologiques**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Agent antinéoplasique, anticorps monoclonaux<sup>1</sup>

Code

ATC :L01XC034

### Mécanisme d'action

L'anticorps monoclonal humanisé IgG1 trastuzumab est produit par la technologie de l'ADN recombinant; Et contient des régions déterminant la complémentarité à partir d'un anticorps de souris (anti-p185) spécifique pour le domaine extracellulaire de la protéine du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), ainsi que des séquences de structures humaines.<sup>2</sup>

Le récepteur HER2 devient constitutif au lieu d'inductible dans les cellules tumorales. Ceci est le résultat de l'expression/surexpression accrue de la surface cellulaire de la protéine HER2 provoquée

par l'amplification du gène HER2. On observe une surexpression de 25% à 30% des cancers du sein primitifs et de 6,8% à 42,6% des cancers gastriques.<sup>2</sup>

Des études ont montré que l'amplification ou la surexpression du HER2 est en corrélation avec une survie sans maladie plus courte.<sup>2</sup>

Le trastuzumab se lie au sous-domaine IV, une région transmembranaire du domaine extracellulaire HER2, avec une affinité et une spécificité élevées. Cette liaison inhibe la signalisation HER2 indépendante du ligand et empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, un mécanisme d'activation du HER2.<sup>1</sup>

Dans des essais *in vitro* et chez l'animal, On a rapporté que le trastuzumab inhibe la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant le HER2. Le Trastuzumab intervient également de manière préférentielle sur la cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) sur les cellules tumorales surexprimant HER2.<sup>1</sup>

#### Efficacité clinique et sécurité

L'efficacité clinique de **CANMAb** plus docétaxel a été évaluée dans une étude randomisée, en double-aveugle, de phase III comparative chez des patients ayant un CSM HER2-positif sans chimiothérapie antérieure. Il n'y avait pas de différences significatives entre CANMAb et trastuzumab innovateur en ce qui concerne le taux de réponse global, le taux de bénéfice clinique et le taux de survie sans progression (à 24 semaines).

Les données suivantes pour l'efficacité clinique dans diverses populations de patients traités avec le trastuzumab sont résumées à partir de l'information publiquement accessible.

#### Cancer du sein métastatique (CSM)

Les schémas suivants ont été évalués dans des études cliniques avec le trastuzumab.

- Le trastuzumab en monothérapie (chez les patients atteints de CSM surexprimant le HER2 qui ont échoué à 1 ou plusieurs protocoles de chimiothérapie pour leur maladie métastatique).
- Thérapie combinée de première ligne :
  - Trastuzumab avec paclitaxel (chez les patients atteints de CSM surexprimant le HER2 qui avaient précédemment reçu une chimiothérapie adjuvante à base d'anthracyclines)
  - Trastuzumab avec une anthracycline (doxorubicine ou épirubicine) plus cyclophosphamide (AC ; chez les patients atteints de CSM surexprimant le HER2 qui n'avaient jamais reçu une anthracycline)
  - Trastuzumab avec le docétaxel (chez les patients atteints de CSM HER2-positif)
  - Trastuzumab avec l'anastrozole (chez les patients atteints de CSM surexprimant le HER2 avec récepteurs hormonaux positifs).

Les résultats suivants ont été obtenus dans des essais réalisés avec le trastuzumab :

- Trastuzumab en monothérapie (deuxième ou troisième ligne) produit un taux de réponse objective de 15 %, et la durée médiane de survie de 13 mois<sup>5</sup> ; chez les femmes atteintes de CSM surexprimant le HER2.

---

*Thérapie combinée de première ligne :*

- Trastuzumab et paclitaxel chez les femmes atteintes CSM surexprimant le HER2 a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie de façon significative (par rapport au paclitaxel seul) et a augmenté la réponse tumorale et le taux de survie à un an. Il y a eu une augmentation de 3,9 mois dans le temps médian jusqu'à progression de la maladie par rapport au paclitaxel seul (6,9 mois pour un traitement combiné contre 3,0 mois).<sup>6</sup>
- Trastuzumab plus anthracycline plus cyclophosphamide a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie, comparativement aux patients traités avec seulement une anthracycline et cyclophosphamide (7,8 mois, contre 6,1 mois ;  $p < 0,001$ ).<sup>6</sup>
- Trastuzumab et docétaxel dans chez les patients atteints de CSM à HER2-positif a augmenté significativement le taux de réponse globale (61 %, contre 34 % pour le docétaxel seul); et a prolongé le temps médian jusqu'à progression de la maladie de 5,6 mois, et la survie globale médiane a augmenté de façon significative (31,2 mois contre 22,7 mois pour le docétaxel seul).<sup>7</sup>
- Trastuzumab et anastrozole chez les patients atteints de CSM surexprimant le HER2, et récepteur hormonal (c.-à-d- récepteur d'œstrogène et/ou récepteurs de progestérone)-positif. Dans le groupe trastuzumab plus anastrozole, la survie sans progression avait doublée ; 4,8 mois contre 2,4 mois dans le groupe anastrozole seul. En outre, la réponse partielle (20,3% contre 6,8%), le taux de bénéfice clinique (42,7% contre 27,9%), le temps jusqu'à progression (4,8 mois contre 2,4 mois) et la survie globale médiane (étendue de 4,6 mois dans le groupe de l'association) ont été également améliorés. Le temps de réponse et la durée de la réponse n'étaient pas différents pour les groupes. Après la progression de la maladie, 70 % des patients dans le groupe anastrozole seul sont passés à un schéma contenant du trastuzumab. Bien qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative ; 52 % des patients sous trastuzumab plus anastrozole ont survécu pour au moins 2 ans ; par rapport à 45 % pour les patients à l'anastrozole seul.<sup>8</sup>

### Cancer du Sein Précoce (CSP)

Le trastuzumab neoadjuvant et adjuvant ont été évalués chez les patients à HER2-positif localement avancé ou cancer du sein inflammatoire. Au cours de cette phase 3, dans un essai multicentrique, en ouvert, randomisé, les patients ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir le trastuzumab neoadjuvant plus chimiothérapie suivi par du trastuzumab adjuvant pour 1 an ou la même chimiothérapie néoadjuvante seule. 5 ans de survie sans événement ont été atteintes par un plus grand nombre de patients dans le groupe sous trastuzumab plus chimiothérapie que le groupe de patients sous chimiothérapie seule (58 % contre 43 %; rapport de risque = 0,64, intervalle de confiance à 95 % [IC] 0,44 0,93 ;  $p=0,016$ ).<sup>9</sup>

Un essai séparé a comparé un traitement de 2 ans au trastuzumab adjuvant avec 1 an de traitement au trastuzumab adjuvant chez des patients avec un cancer du sein précoce à HER2-positif. Dans cette étude multicentrique, randomisée, en ouvert, de phase 3, les patients ont été répartis au hasard (1:1:1) en trois groupes : Trastuzumab 2 ans, trastuzumab 1 an et observation. Les patients ont reçu du trastuzumab à la suite de la chirurgie et de l'adjuvant et/ou la chimiothérapie néoadjuvante, avec ou sans traitement de radiothérapie. Il n'y avait pas de différence significative dans le paramètre principal, la survie sans maladie, entre les groupes trastuzumab 1 an et 2 ans (rapport de risque =0,99, 95 % IC : 0,85-1,14 ;  $p = 0,86$ ). En dépit du passage de 52 % des patients depuis le groupe d'observation vers la thérapie trastuzumab, le traitement d'un an au trastuzumab a été plus profitable que le groupe

d'observation en ce qui a trait à la survie sans maladie (rapport de risque=0,76, 95 % IC 0,67-0,86,  $p<0,0001$ ) et la survie globale (rapport de risque=0,76, 95 % IC 0,65-0,88 ;  $p=0,0005$ ).<sup>10</sup>

Les implications à long terme du traitement trastuzumab adjuvant chez les patients atteints d'un cancer du sein invasif à HER2-positif ont été évaluées dans une analyse conjointe de deux essais randomisés, phase 3. Dans les deux essais, les patients ont été aléatoirement assignés à la doxorubicine plus cyclophosphamide suivi de paclitaxel avec ou sans trastuzumab. Après un suivi médian de 3,9 ans, il y avait plus de réduction statistiquement significative du taux d'événements de survie sans maladie dans le groupe du trastuzumab comparativement au groupe de contrôle ( $p<0,001$ ).<sup>11</sup>

Une étude randomisée, multicentrique, de phase 3 a évalué l'efficacité et l'innocuité d'un nouveau schéma thérapeutique non-anthracycline avec le trastuzumab chez des patients atteints d'un cancer du sein précoce à HER2-positif. Les patients ont été randomisés pour recevoir de la doxorubicine et cyclophosphamide suivi de docétaxel toutes les 3 semaines (AC-T), le même schéma posologique plus 52 semaines de trastuzumab (AC-T plus trastuzumab) ou de docétaxel et carboplatine plus 52 semaines de trastuzumab (TCH). Le taux de survie sans maladie estimé à 5 ans était meilleur dans les groupes trastuzumab (84 % dans AC-T associé au trastuzumab, 81% dans TCH) par rapport au groupe AC-T (75 %). Les taux d'insuffisance cardiaque congestive (ICC) et de dysfonction cardiaque ont été significativement plus élevés dans le groupe AC-T plus trastuzumab que dans le groupe TCH (ICC, 2,0 % contre 0,4 % pour les deux groupes, respectivement ; >10% perte relative de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), 18,6 % contre 9,4 %; dans les deux comparaisons,  $p<0,001$ ).<sup>12</sup>

### Cancer gastrique avancé

Une étude randomisée, multicentrique, en ouvert, de phase 3 a évalué l'effet du trastuzumab en première ligne en association avec une chimiothérapie (de fluor pyrimidine et cisplatine) contre une chimiothérapie seule chez des patients ayant un cancer gastrique avancé à HER2-positif ou cancer de jonction gastro-œsophagienne. Les patients ont été répartis au hasard (1:1) pour recevoir le trastuzumab combiné à une chimiothérapie (capécitabine ou 5-fluorouracile [5-FU] plus cisplatine) ou une chimiothérapie seule. La médiane de survie globale, le critère principal, était plus long dans le groupe trastuzumab plus chimiothérapie comparativement au groupe chimiothérapie seule (13,8 % [95 % IC : 12-16] contre 11,1 mois [95% IC : 10-13] ; rapport de risque=0,74, 95% IC 0.60-0.91 ;  $p=0,0046$ ). Les taux d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (201 [68 %] contre 198 [68 %]) et les événements indésirables cardiaques (17 [6 %] contre 18 [6 %]) étaient identiques dans les groupes.<sup>13</sup>

### Immunogénicité

Des 903 patients qui ont été évalués, 1 patient a déclaré avoir développé des anticorps anti-trastuzumab détectables ; mais n'avait pas de symptômes allergiques.<sup>1</sup>

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Une étude clinique comparative randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles, chez des patients atteints d'un cancer du sein métastatique à HER2- positif a montré que le profil pharmacocinétique de **CANMAb** était semblable à celui du trastuzumab innovateur après perfusion intraveineuse de doses uniques et de doses multiples.

Les données suivantes pour la pharmacocinétique dans diverses populations de patients traités avec le trastuzumab sont résumées à partir de l'information publiquement accessible.

### Cancer du sein

Une méthode de pharmacocinétique de population a été utilisée pour modéliser l'état d'équilibre pharmacocinétique chez des patientes atteintes de cancer du sein métastatique (administrée à 4 mg/kg de trastuzumab [charge], suivi de 2 mg/kg une fois par semaine [entretien]) ; au cours de la phase 1, phase 2 et phase 3 des essais cliniques pivots. Le tableau 1 montre les valeurs de l'équilibre dynamique.<sup>3</sup>

**Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'état d'équilibre du Trastuzumab<sup>3</sup>**

Paramètre	Valeur moyenne
Demi-vie terminale	28.5 jours (95% IC, 25.5 à 32.8 jours)
ASC hebdomadaire	578 mg × jour/L
Clairance	0.225 L/jour
Volume de distribution	2.95 L
Concentration maximale	110 mg/L
Concentration résiduelle	66 mg/L

Les patients atteints d'un cancer du sein au stade précoce ont reçu une dose initiale de 8 mg/kg, suivie d'une dose d'entretien 3 fois par semaine de 6 mg/kg pendant 1 an. La concentration maximale moyenne de l'état d'équilibre ( $C_{max}$ ) était de 225 µg/mL et la concentration minimale moyenne ( $C_{min}$ ) était de 68,9 µg/mL au jour 21 du cycle 18, le dernier cycle de traitement pour 1 an de traitement.<sup>1</sup>

La pharmacocinétique ne semble pas être affectée par l'administration concomitante d'une chimiothérapie d'anthracycline/cyclophosphamide ou paclitaxel ou la prise concomitante de l'anastrozole.<sup>1</sup>

#### Cancer gastrique avancé

Un modèle pharmacocinétique à deux compartiments de population non linéaire a été utilisé pour estimer l'état d'équilibre pharmacocinétique chez les patients atteints d'un cancer gastrique avancé (ayant reçu 8 mg/kg de trastuzumab [charge], suivi de 6 mg/kg 3 fois par semaine [entretien]) ; dans un essai de phase 3. À de très faibles concentrations sériques (inférieures à 10 µg/mL), la clairance non linéaire est 7 fois plus élevée que la clairance linéaire. À des concentrations sériques élevées, la clairance linéaire domine et la demi-vie est d'environ 26 jours. La moyenne de l'aire de l'état d'équilibre sous la courbe de concentration-temps (ASC) prédite, sur une période de 3 semaines à l'état d'équilibre, est d'environ 1213 mg jour/L, et les moyennes d'état d'équilibre  $C_{max}$  et  $C_{min}$  sont approximativement de 132 mg/L et 27,6 mg/L, respectivement.<sup>1</sup>

#### Pharmacocinétique dans les populations spéciales

La pharmacocinétique du trastuzumab n'a pas été étudiée spécifiquement chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale ou chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Toutefois, dans les essais effectués avec le trastuzumab, il n'a pas été relevé que la distribution et l'élimination soient affectées par l'âge et l'insuffisance rénale<sup>1-3</sup> (voir rubrique 4.2).

### 5.3 Données de sécurité précliniques

Des études précliniques (études de toxicité conventionnelles) sur CANMAb ne mettent pas en évidence de risque particulier pour l'homme. Au cours des études conventionnelles de toxicité à dose unique et à doses répétées de CANMAb chez la souris et les lapins, aucun effet indésirable cliniquement pertinent n'a été observé aux doses les plus élevées testées. La tolérance locale a également été évaluée dans ces études de toxicité, et aucun effet cliniquement pertinent n'a été observé.

## 6. Données pharmaceutiques

### 6.1 Liste des excipients :

CANMAb 150 mg /flacon à usage multiple :

Trastuzumab (rDNA Origin)	150 mg
L-Histidine	2.16 mg
Chlorhydrate de L-histidine	3.36 mg
Tréhalose Dihydraté	136.2 mg
Polysorbate 20	0.6 mg

### Eau bactériostatique pour injection : Chaque ml contient

Alcool de benzyle	USP	1.1% V/V
L'eau pour injection	USP	q.s.

### 6.2 Incompatibilités

**CANMAb** ne doit pas être mélangé ou dilué avec d'autres produits à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

Ne pas diluer avec des solutions de glucose, car elles entraînent l'agrégation de la protéine.

### 6.3 Durée de conservation

36 Mois pour le Flacon **CANMAb** 150 mg flacon contenant la poudre pour solution à diluer pour perfusion intraveineuse.

36 Mois pour le combipack contenant flacon produit la poudre avec flacon eau bactériostatique pour injection.

#### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Stocker les flacons entre 2 °C et 8 °C avant reconstitution.

Stocker à l'abri de la lumière.

Les flacons ne doivent pas être utilisés au-delà de la date de péremption imprimée sur le flacon, la solution du médicament reconstitué doit être utilisée comme décrit ci-dessous ; et toute quantité non utilisée doit être jetée. **NE PAS CONGELER LE MEDICAMENT UNE FOIS RECONSTITUE.**

##### Durée de conservation de la solution reconstituée

Les solutions reconstituées faites avec de l'eau bactériostatique pour injection, comme fourni, sont stables (physico-chimiquement et microbiologiquement) pendant 28 jours, lorsqu'elles sont conservées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. La solution reconstituée est adaptée à des utilisations multiples, car elle contient un conservateur. Jeter toute solution reconstituée restante après 28 jours. Ne pas congeler la solution reconstituée.

##### Durée de vie de la solution pour perfusion contenant le produit reconstitué

La solution pour perfusion (0,9 % de chlorure de sodium) contenant le médicament reconstitué est physiquement et chimiquement stable pendant 48 heures à 2-8°C. Du point de vue de la sécurité microbiologique, la solution pour perfusion CANMAb doit être utilisée immédiatement, à moins que la reconstitution et la dilution n'aient eu lieu dans des conditions aseptiques. Si la reconstitution et la dilution ont eu lieu dans des conditions aseptiques, la solution pour perfusion peut être conservée jusqu'à un maximum de 48 heures lorsqu'elle est mise au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.

#### **6.5 Nature et contenu du récipient**

Le produit fini CANMAb 150 mg est conditionné dans un flacon en verre 15 mL USP de type 1 fermé avec un bouchon en caoutchouc halobutyle et scellé avec un opercule amovible bleu 20 mm. Le pack 150 mg est fourni avec un total de 10 mL d'eau bactériostatique pour injection (contenant 1,1 % d'alcool benzylique comme agent de conservation) pour la reconstitution.

#### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Une technique d'asepsie appropriée doit être utilisée.

L'utilisation d'autres solvants de reconstitution doit être évitée.

Les détails de reconstitution sont donnés dans le tableau ci-dessous :

### Instructions pour la reconstitution - flacon 150 mg (flacon multi-doses)

1. Injectez lentement 7,2 mL d'eau bactériostatique pour injection dans le flacon contenant le lyophilisat **CANMAb**, à l'aide d'une seringue stérile. Diriger le jet directement sur le lyophilisat.
2. Afin d'aider à la reconstitution, le flacon doit être doucement tourbillonné.  
**NE PAS SECOUER.**  
Une légère mousse du produit peut être vue à la reconstitution ; ce n'est pas inhabituel. Le flacon doit être laissé au repos pendant environ 5 minutes. Le **CANMAb** reconstitué est une solution transparente incolore à jaune pâle. Aucune particule ne doit être visible.
3. Au cours de la reconstitution, manipuler **CANMAb** soigneusement. La formation excessive de mousse pendant la reconstitution ou le fait de secouer la solution reconstituée peut entraîner des problèmes avec la quantité de **CANMAb** pouvant être prélevée de la fiole.
4. Ne pas congeler la solution reconstituée.

Chaque flacon reconstitué a un rendement de ~21mg/ml de trastuzumab à un pH d'environ 6,0

### Instructions pour la dilution :

Déterminer le volume de solution **CANMAb** requis :

- Sur la base d'une dose de charge de 4 mg/kg de **CANMAb**, ou d'une dose ultérieure hebdomadaire de 2 mg/kg de **CANMAb** :

$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (4 mg/kg pour la charge ou 2 mg/kg pour l'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$
---

- Sur la base d'une dose de charge de 8 mg/kg de **CANMAb**, ou d'une dose ultérieure 3 fois par semaine de 6 mg/kg de **CANMAb** :

$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Poids corporel (kg)} \times \text{dose (8 mg/kg pour la charge ou 6 mg/kg pour l'entretien)}}{21 \text{ (mg/mL, concentration de la solution reconstituée)}}$
---

- Prélevez la quantité appropriée de solution dans le flacon, et l'ajouter à une poche à perfusion contenant 250 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9%.
- Les solutions contenant du glucose/dextrose ne devraient pas être utilisées.
- Mélanger la solution en inversant le sac (doucement pour éviter la formation de mousse).
- Une fois préparée, la perfusion doit être administrée immédiatement.
- Si diluée de façon aseptique, la solution peut être conservée pendant 24 heures (ne pas la conserver

au-dessus de 30°C). Inspecter visuellement pour détecter la présence de particules et de décoloration avant l'administration.

---

Aucune incompatibilité n'a été observée entre le trastuzumab et le chlorure de polyvinyle, polyéthylène ou polypropylène.

Jeter le médicament non utilisé conformément à la réglementation locale.

**7. DETENTEUR DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :**

Nom et adresse : **Biocon Limited**  
20<sup>th</sup> K.M., Hosur Road  
Electronics City  
Bangalore- 560 100  
INDE.

**8. FABRICANT ET CONDITIONNEUR DU PRODUIT FINI :**

Nom et adresse : **Biocon Limited**  
Special Economic Zone, Plot n° 2, 3, 4 & 5, phase IV  
Bommasandra  
Jigani Link Road, Bommasandra post, BANGALORE 560 099 INDE

**9. NUMERO(S) DE LA DECISION D'ENREGISTREMENT :**

15/05 D 112/494

**10. DATE DE PREMIERE DECISION/DE RENOUVELLEMENT DE LA DECISION :**

Septembre 2015

**11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :**

Janvier 2018.

**Références**

1. Trastuzumab (Produit de référence) [résumé des caractéristiques du produit]. Disponible sur : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf). Lien consulté le 17 avril 2015.
2. Trastuzumab (Produit de référence) [feuille de données]. Disponible sur : <http://www.medsafe.govt.nz/Profs/Datasheet/h/Hercloninf.pdf>. Lien consulté le 17 avril 2015.
3. Bruno R, Washington CB, Lu J-F, Lieberman G, Banken L, Klein P. Population pharmacokinetics of trastuzumab in patients with HER2+ metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;56(4):361-369. doi:10.1007/s00280-005-1026-z.
4. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ACT/DDD Index. Disponible auprès de : [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XC03](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XC03). Lien consulté le 23 décembre 2015.
5. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(9):2639-2648.
6. 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(11):783-792. doi:10.1056/NEJM200103153441101.
7. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005;23(19):4265-4274. doi:10.1200/JCO.2005.04.173.
8. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009;27(33):5529-5537. doi:10.1200/JCO.2008.20.6847.
9. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):640-647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4.
10. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-1028. doi:10.1016/S0140-6736(13)61094-6.
11. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011;29(25):3366-3373. doi:10.1200/JCO.2011.35.0868.
12. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283. doi:10.1056/NEJMoa0910383.
13. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al; ToGA Trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.