

Naam geneesmiddel	Perjeta®
Naam actieve substantie	Pertuzumab
Indicatie en gebruiksvoorwaarden	<p>Perjeta® (pertuzumab) is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met Herceptin® (trastuzumab) en chemotherapie voor de adjuvante behandeling van volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker met een hoog risico op recidief waarmee lymfeklierpositieve ziekte wordt bedoeld.</p> <p><u>Dosering en duur</u></p> <p>Perjeta® dient uitsluitend te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de toediening van middelen tegen kanker. Perjeta® dient te worden toegediend door een medische zorgverlener die in staat is om anafylaxie te behandelen en in een omgeving die zodanig is uitgerust dat reanimatie onmiddellijk kan plaatsvinden.</p> <p>De aanbevolen initiële oplaaddosis van pertuzumab is 840 mg toegediend als een 60 minuten durende intraveneuze infusie, om de 3 weken gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg toegediend gedurende 30 tot 60 minuten. Na afloop van elke infusie wordt een observatieperiode van 30 - 60 minuten aanbevolen. De observatieperiode moet beëindigd zijn voorafgaand aan een daaropvolgende infusie met trastuzumab of chemotherapie.</p> <p>Perjeta® (pertuzumab) moet worden toegediend in combinatie met Herceptin® (trastuzumab) voor een totaal van maximaal 18 cycli of tot recidief of onbehandelbare toxiciteit, afhankelijk van wat zich het eerst voordoet, als onderdeel van een compleet behandelregime voor vroege borstkanker. De behandeling moet tevens bestaan uit standaard antracycline- en/of taxaan-houdende chemotherapie. Perjeta® en trastuzumab moeten worden gestart op de eerste dag van de eerste cyclus waarin het taxaan wordt gegeven en moeten ook worden gecontinueerd als de chemotherapie wordt beëindigd. Bij patiënten die behandeld worden met een antracycline moeten Perjeta® en trastuzumab toegediend worden na voltooiing van de antracycline-behandeling. Bij patiënten die worden behandeld met een taxaan moeten Perjeta® en trastuzumab worden toegediend voorafgaand aan toediening van het taxaan.</p> <p>Perjeta® en trastuzumab moeten na elkaar worden toegediend en mogen niet gemengd worden in dezelfde infuuszak. Perjeta® en trastuzumab kunnen in willekeurige volgorde worden gegeven.</p> <p><u>Wijze van toediening</u></p> <p>Perjeta® wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie. Het mag niet worden toegediend als intraveneuze injectie of bolus.</p> <p>Voor de initiële oplaaddosis bedraagt de aanbevolen infusieperiode 60 minuten. Indien de eerste infusie goed wordt verdragen, kunnen de volgende infusies gedurende 30 minuten tot 60 minuten worden toegediend.</p> <p><u>Infusiereacties</u></p> <p>Indien de patiënt een infusiereactie ontwikkelt, kan de infusiesnelheid worden vertraagd of de infusie worden onderbroken. De infusie mag worden hervat wanneer de symptomen afnemen. Behandeling met onder andere zuurstof, bèta-agonisten, antihistaminica, snel toegediende intraveneuze vloeistoffen en antipyretica kan helpen om de symptomen te verlichten.</p>

Overgevoeligheidsreacties/anafylaxie

De infusie moet onmiddellijk en permanent worden stopgezet als de patiënt last krijgt van een NCICTCAE graad 4-reactie (anafylaxie), bronchospasme of acuut respiratoir stress-syndroom.

Instructies voor verdunning:

Perjeta® is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. De injectieflacon niet schudden. Trek 14 ml Perjeta®-concentraat op uit de injectieflacon en verdun dit uit in een 250 ml PVC of PVC-vrije polyolefine infuuszak met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride oplossing voor infusie. Na verdunning dient één ml oplossing ongeveer 3,02 mg pertuzumab te bevatten (840 mg/278 ml) voor de aanvangsdosis, waarvoor twee injectieflacons nodig zijn, en ongeveer 1,59 mg pertuzumab (420 mg/264 ml) voor de onderhoudsdosis, waarvoor één injectieflacon nodig is. De infuuszak dient langzaam te worden gekeerd om de oplossing te mengen, om schuimvorming te voorkomen. Parenterale geneesmiddelen moeten voorafgaand aan de toediening met het oog worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring. Indien deeltjes of verkleuring worden waargenomen, dient de oplossing niet gebruikt te worden. Na bereiding dient het infuus onmiddellijk te worden toegediend. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Uitgestelde of gemiste doses

Voor aanbevelingen over uitgestelde of overgeslagen doses, zie tabel hieronder.

Tijd tussen twee opeenvolgende toedieningen	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 weken	De 420 mg dosis van pertuzumab moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Daarna kan het oorspronkelijk geplande schema gevolgd worden.	De 6 mg/kg dosis van trastuzumab IV moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis. Daarna kan het oorspronkelijk geplande schema gevolgd worden.	De vaste dosis van 600 mg trastuzumab SC moet zo spoedig mogelijk worden toegediend. Wacht niet tot de volgende geplande dosis.
≥ 6 weken	De oplaaddosis van 840 mg pertuzumab moet opnieuw worden toegediend als een 60 minuten durende infusie, gevolgd door een onderhoudsdosis van 420 mg elke 3 weken daarna.	De oplaaddosis van 8 mg/kg trastuzumab IV moet opnieuw toegediend worden als een 90 minuten durende infusie, gevolgd door een onderhoudsdosis van 6 mg/kg elke 3 weken daarna.	

Dosisaanpassingen tijdens de behandeling

Dosisverlagingen worden niet aanbevolen voor Perjeta® of trastuzumab. Voor informatie over trastuzumab, zie de samenvatting van de productkenmerken (SKP). Patiënten mogen de behandeling continueren gedurende periodes van omkeerbare, chemotherapiegeïnduceerde myelosuppressie, maar moeten dan gedurende deze periode wel zorgvuldig gecontroleerd worden op complicaties als gevolg van neutropenie. Voor

informatie over dosisaanpassing van docetaxel en andere chemotherapie, zie de desbetreffende SKP. Het gebruik van Perjeta[®] moet worden beëindigd als de behandeling met trastuzumab wordt beëindigd.

Patiënten met vroege borstkanker

Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een LVEF (linkerventrikel-ejectiefractie) hebben van $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ na afloop van de behandeling met de antracycline-component van de chemotherapie, indien van toepassing). Het gebruik van Perjeta[®] en trastuzumab moet voor ten minste 3 weken worden onderbroken bij: - een daling van de LVEF tot onder de 50% geassocieerd met een afname van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan de behandeling. Het gebruik van Perjeta[®] en trastuzumab kan worden hervat zodra de LVEF zich heeft hersteld tot een waarde van $\geq 50\%$ of tot een afname < 10 procentpunten ten opzichte van de uitgangswaarden voorafgaand aan de behandeling.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Perjeta[®] zijn niet vastgesteld bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er is geen relevante toepassing voor Perjeta[®] bij pediatrische patiënten voor de indicatie borstkanker.

Ouderen

Over het algemeen werden er geen verschillen in werkzaamheid en veiligheid van Perjeta[®] waargenomen tussen patiënten van 65 jaar en ouder en patiënten jonger dan 65 jaar, met uitzondering van een verhoogde incidentie van diarree bij patiënten van 65 jaar en ouder. Bij ouderen van 65 jaar en ouder hoeft de dosis niet te worden aangepast. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 75 jaar.

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een licht of matig verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosis pertuzumab niet nodig. Aangezien er beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar zijn, kan er geen doseringsadvies worden gegeven voor patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

De veiligheid en werkzaamheid van Perjeta[®] zijn niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Er kan geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.

<p>Voorwaarden, termijnen en nadere regelen waaronder patiënten worden toegelaten</p>	<p><u>Inclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt moet door de aanvragende arts duidelijk en volledig geïnformeerd zijn en schriftelijk toestemming hebben gegeven vóór de start van de behandeling 2. Patiënt is ≥ 18 years oud. 3. De patiënt is gediagnosticeerd met HER2-positieve, vroege borstkanker met een hoog risico op recidief waarmee lymfeklierpositieve ziekte wordt bedoeld <ol style="list-style-type: none"> a. Bevestiging van HER2-positieve tumor, gedefinieerd als een immunohistochemie (ICH)-score van 3+ en/of een in-situhybridisatie (ISH)-ratio van ≥ 2.0, aangetoond met behulp van een gevalideerde test b. Lymfeklierpositieve ziekte c. Niet-metastatische, reseceerbare, primaire invasieve borstkanker die: <ol style="list-style-type: none"> i. Histologisch werd bevestigd ii. Adequaat werd weggenomen 4. Patiënt onderging ofwel een volledige mastectomie ofwel een borstsparende chirurgie <ol style="list-style-type: none"> a. Voor die patiënten die een conservatieve chirurgie ondergingen, dienen de randen van het gereceerde specimen histologisch vrij te zijn van invasief tumorweefsel en van ductaal carcinoma in situ (DCIS) zoals bepaald door de lokale patholoog. Indien bij pathologisch onderzoek blijkt dat er nog tumorweefsel aanwezig is ter hoogte van de randen, dan kunnen bijkomende operatieve procedures worden gedaan om de randen vrij te krijgen van tumorweefsel. Indien er dan nog steeds tumorweefsel zou aanwezig zijn, dan dient de patiënt een totale mastectomie te ondergaan om toegelaten te kunnen worden. Patiënten die positief zijn met een lobulair carcinoma in situ (LCIS) ter hoogte van de resectiewanden zijn toelaatbaar zonder bijkomende wegname. b. Bij patiënten die een mastectomie ondergingen, dienen de snijranden vrij te zijn van majeur overblijvend tumorweefsel. Indien er microscopisch toch nog tumorcellen zouden aanwezig zijn, dan is de patiënt toelaatbaar. 5. Het interval tussen definitieve chirurgie van de borstkanker en de eerste dosis chemotherapie mag niet meer dan 8 weken bedragen (56 dagen). 6. De patiënt is niet zwanger of geeft geen borstvoeding, of heeft niet de intentie om tijdens het onderzoek zwanger te worden of borstvoeding te geven 7. Vrouwen in de vruchtbare levensfase, worden geacht doeltreffende contraceptie te gebruiken tijdens het gebruik van Perjeta® tot 6 maanden na de laatste dosis. 8. Patiënten moeten voorafgaand aan de behandeling een linkerventrielejectiefractie (LVEF) hebben van $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ na afloop van de behandeling met de antracyclinecomponent van de chemotherapie, indien van toepassing). 9. De patiënt kan niet op adequate wijze worden behandeld met de goedgekeurde en in de handel verkrijgbare alternatieve behandelingen, in overeenstemming met klinische richtlijnen, omwille van doeltreffendheid- en/of veiligheidsredenen. <p><u>Exclusiecriteria:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. De patiënt komt in aanmerking voor een klinische studie die momenteel in België wordt uitgevoerd in de indicatie waarvoor dit medisch nood programma is bedoeld. 2. Metastatische ziekte (graad IV) 3. Voorafgaand gebruik van een anti-HER2 gerichte therapie of een andere biologische of immunotherapeutische behandeling. 4. Overgevoeligheid voor de werkzame stof (Perjeta®, pertuzumab) of voor een van de hulpstoffen (ijsazijn, L-histidine, sucrose, polysorbaat 20, water voor injecties). 5. Overgevoeligheid voor trastuzumab of voor een van zijn hulpstoffen.
---	---

	<p>Perjeta® zal alleen beschikbaar worden gesteld na goedkeuring door bevoegde Roche-medewerkers van een door de behandelend arts ingediend verzoek voor een bepaalde patiënt. Het starten en uitvoeren van de behandeling met Perjeta® voor een bepaalde patiënt valt onder de volledige en enige verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Na goedkeuring van het verzoek van de arts zal NV Roche SA de medicatie naar de ziekenhuisapotheek sturen.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie - Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren: <ul style="list-style-type: none"> o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team o Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Perjeta® (pertuzumab) zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies. - Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren. - De behandelende arts zal Perjeta® toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis.
Looptijd	<p>Het programma start zodra het door de gezondheidsinstanties in België is goedgekeurd. Bij patiënten die met Perjeta® in dit programma starten, wordt deze medicatie door Roche gratis aangeboden op een individuele patiënten basis aan de hand van bovengenoemde criteria totdat het product in België commercieel verkrijgbaar is en terugbetaald in de vooropgestelde indicatie, of totdat de behandelende arts beslist dat de patiënt niet langer een voordeel heeft door het verderzetten van de behandeling, afhankelijk wat eerst komt. Patiënten die in het medische nood programma (MNP) worden behandeld met Perjeta® op het moment van terugbetaling in België, zullen overschakelen op commercieel beschikbare en terugbetaalde medicatie. Het MNP programma zal worden stopgezet en geen nieuwe patiënten zullen in het programma worden opgenomen, als Perjeta® (pertuzumab) geen terugbetaling krijgt in België voor het adjuvant gebruik bij volwassen patiënten met HER2-positieve vroege borstkanker met hoog risico op recidief waarmee lymfeklierpositieve ziekte wordt bedoeld. Alle patiënten die op dat moment deelnamen aan het Medisch Noodprogramma zullen verdere behandeling aangeboden krijgen volgens het MNP-protocol, maar geen nieuwe patiënten zullen starten in het MNP. Nieuwe bevindingen met betrekking tot de risico-batenbeoordeling kunnen leiden tot beëindiging van het programma. Roche behoudt zich het recht om de toelatingscriteria te wijzigen of het programma te beëindigen.</p>
Distributievoorwaarden	<p>Patiënten hebben alleen toegang tot het geneesmiddel in het ziekenhuis waar de voorschrijvende arts werkzaam is. De geneesmiddelen worden afgegeven aan de apotheek van het ziekenhuis van de verzoekende arts na goedkeuring van het aanvankelijke verzoek of het verzoek om verlenging.</p> <p>In chronologische volgorde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - De behandelende arts dient een verzoek in via de Roche ProPatient applicatie - Het Roche medisch team dat hiervoor verantwoordelijk is, zal de indiening evalueren: <ul style="list-style-type: none"> o Als de aanvraag niet geldig is, zal de behandelende arts binnen de 48 uur gecontacteerd worden door het Roche medisch team

- | | |
|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">○ Als de aanvraag wel geldig is, zal de Roche arts die hiervoor verantwoordelijk is, binnen de 48 uur een positief advies geven om de patiënt te includeren in het programma. Perjeta® (pertuzumab) zal geleverd worden binnen de 5 werkdagen aan de ziekenhuisapotheek na het positieve advies.- Nadat de ziekenhuisapotheek het geneesmiddel ontvangen heeft, zal de ziekenhuisapotheeker de specifieke ziekenhuisregels volgen om het geneesmiddel aan de behandelende arts af te leveren.- De behandelende arts zal Perjeta® toedienen aan de patiënt in het ziekenhuis. |
|--|--|

Verantwoordelijke	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussel 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contactpersoon: Anissa Leonard, MD anissa.leonard@roche.com Tel: +32.2.525.82.48</p>																														
Modaliteiten voor de behandeling van niet-gebruikt geneesmiddel	<p>Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften: niet-gebruikte geneesmiddelen moeten zo spoedig mogelijk nadat de patiënt gestopt is met het medical need programma onder verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts in een daarvoor geschikte faciliteit vernietigd worden. Vernietiging van de ongebruikte medicatie moet worden gedocumenteerd in het Roche ProPatient-systeem op de website www.roche.pro.be. De medicatie die wordt geleverd voor een individueel patiëntverzoek in het kader van het medical need programma, kan alleen voor de betreffende patiënt worden gebruikt.</p>																														
Gegevens voor de registratie van vermoedens van onverwachte bijwerkingen	<p>De behandelende arts moet onmiddellijk worden geïnformeerd als de patiënt eventuele bijwerkingen zou ervaren. De behandelende arts zal dan beslissen of de behandeling al dan niet zal worden voortgezet of er gelijktijdige therapie nodig is.</p> <p>De volgende bijwerkingen traden op bij patienten die in klinische onderzoeken met Perjeta[®] werden behandeld:</p> <table border="1" data-bbox="411 1301 1549 2009"> <tr> <td colspan="2">Infecties en parasitaire aandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Nasofaryngitis</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Paronychia, Bovensteluchtweginfectie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Bloed en lymfestelselaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Febriële neutropenie*, Neutropenie, Leukopenie, Anemie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immuunsysteemaandoeningen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Infusiereactie^{oo}</td> </tr> <tr> <td>Vaak</td> <td>Overgevoeligheid^o, Geneesmiddelovergevoeligheid^o</td> </tr> <tr> <td>Soms</td> <td>Anafylactische reactie^o</td> </tr> <tr> <td>Zelden</td> <td>Cytokineafgiftesyndroom^{oo}</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Voedings- en stofwisselingsstoornissen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Verminderde eetlust</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Psychische stoornissen</td> </tr> <tr> <td>Zeer vaak</td> <td>Slapeloosheid</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Zenuwstelselaandoeningen</td> </tr> </table>	Infecties en parasitaire aandoeningen		Zeer vaak	Nasofaryngitis	Vaak	Paronychia, Bovensteluchtweginfectie	Bloed en lymfestelselaandoeningen		Zeer vaak	Febriële neutropenie*, Neutropenie, Leukopenie, Anemie	Immuunsysteemaandoeningen		Zeer vaak	Infusiereactie ^{oo}	Vaak	Overgevoeligheid ^o , Geneesmiddelovergevoeligheid ^o	Soms	Anafylactische reactie ^o	Zelden	Cytokineafgiftesyndroom ^{oo}	Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Zeer vaak	Verminderde eetlust	Psychische stoornissen		Zeer vaak	Slapeloosheid	Zenuwstelselaandoeningen	
Infecties en parasitaire aandoeningen																															
Zeer vaak	Nasofaryngitis																														
Vaak	Paronychia, Bovensteluchtweginfectie																														
Bloed en lymfestelselaandoeningen																															
Zeer vaak	Febriële neutropenie*, Neutropenie, Leukopenie, Anemie																														
Immuunsysteemaandoeningen																															
Zeer vaak	Infusiereactie ^{oo}																														
Vaak	Overgevoeligheid ^o , Geneesmiddelovergevoeligheid ^o																														
Soms	Anafylactische reactie ^o																														
Zelden	Cytokineafgiftesyndroom ^{oo}																														
Voedings- en stofwisselingsstoornissen																															
Zeer vaak	Verminderde eetlust																														
Psychische stoornissen																															
Zeer vaak	Slapeloosheid																														
Zenuwstelselaandoeningen																															

	Zeer vaak	Perifere neuropathie, Hoofdpijn, Dysgeusie, Perifere sensorische neuropathie, Duizeligheid, Paresthesie
Oogaandoeningen		
	Zeer vaak	Toegenomen traanproductie
Hartaandoeningen		
	Vaak	Linkerventrikeldisfunctie**
	Soms	Congestief hartfalen**
Bloedvataandoeningen		
	Zeer vaak	Opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Zeer vaak	Hoest, Bloedneus, Dyspneu
	Soms	Interstitiële longziekte, Pleura-effusie
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Diarree, Braken, Stomatitis, Misselijkheid, Obstipatie, Dyspepsie, Buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zeer vaak	Alopecia, Uitslag, Nagelaandoening, Pruritus, Droge huid
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
	Zeer vaak	Myalgie, Artralgie, Pijn in de extremiteiten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Slijmvliesontsteking, Perifeer oedeem, Koorts, Vermoeidheid, Asthenie
	Vaak	Rillingen, Pijn, Oedeem
<p>Deze tabel toont samengevoegde gegevens uit de totale behandelperiode in CLEOPATRA (data-cutoff 11 februari 2014; het mediane aantal Perjeta-cycli was 24); en uit de neoadjuvante behandelperiode in NEOSPHERE (het mediane aantal Perjetacycli was 4, over alle behandelgroepen) en TRYPHAENA (het mediane aantal Perjetacycli was 3-6 over de behandelgroepen) en de behandelperiode in APHINITY (het mediane aantal Perjeta-cycli was 18).</p> <p>* Inclusief bijwerkingen met een fatale afloop.</p> <p>** Voor de totale behandelperiode over de 4 onderzoeken. De incidentie van linkerventrikeldisfunctie en congestief hartfalen komt overeen met de MedDRA voorkeurstermen gerapporteerd in de individuele onderzoeken.</p> <p>° Overgevoeligheid/anafylactische reacties is gebaseerd op een groep van termen. °° Infusiereactie omvat een reikwijdte aan verschillende termen binnen een tijdslot</p>		

Product Name	Perjeta®
Active substance	Pertuzumab
Indication and conditions of use	<p>Perjeta® (pertuzumab) is indicated for use in combination with Herceptin® (trastuzumab) and chemotherapy for the adjuvant treatment of adult patients with HER2 positive early breast cancer at high risk of recurrence defined as lymph node positive disease</p> <p><u>Posology and duration</u></p> <p>Perjeta® should only be initiated under the supervision of a physician experienced in the administration of anti-cancer agents. Perjeta® should be administered by a healthcare professional prepared to manage anaphylaxis and in an environment where full resuscitation facilities are immediately available.</p> <p>The recommended initial loading dose of pertuzumab is 840 mg administered as a 60-minute intravenous infusion, followed every 3 weeks thereafter by a maintenance dose of 420 mg administered over a period of 30 to 60 minutes. An observation period of 30 - 60 minutes is recommended after completion of each infusion. The observation period should be completed prior to any subsequent infusion of trastuzumab or chemotherapy.</p> <p>Perjeta® (pertuzumab) should be administered in combination with Herceptin® (trastuzumab) for a total of 18 cycles or until disease recurrence, or unmanageable toxicity, whichever occurs first, as part of a complete regimen for early breast cancer.</p> <p>Treatment should also include standard anthracycline- and/or taxane-based chemotherapy. Perjeta® and trastuzumab should start on Day 1 of the first taxane-containing cycle and should continue even if chemotherapy is discontinued. Perjeta® and trastuzumab should be administered prior to the taxane. In patients receiving an anthracycline-based regimen, Perjeta® and trastuzumab should be administered following completion of the entire anthracycline regimen.</p> <p>Perjeta® and trastuzumab should be administered sequentially and not mixed in the same infusion bag. Perjeta® and trastuzumab can be given in any order.</p> <p><u>Method of administration</u></p> <p>Perjeta® is administered intravenously by infusion. It should not be administered as an intravenous push or bolus. For the initial dose, the recommended infusion period is 60 minutes. If the first infusion is well tolerated, subsequent infusions may be administered over a period of 30 minutes to 60 minutes.</p> <p><i>Infusion reactions</i></p> <p>The infusion rate may be slowed or interrupted if the patient develops an infusion reaction. The infusion may be resumed when symptoms abate. Treatment including oxygen, beta agonists, antihistamines, rapid i.v. fluids and antipyretics may also help alleviate symptoms.</p> <p><i>Hypersensitivity reactions/anaphylaxis</i></p> <p>The infusion should be discontinued immediately and permanently if the patient experiences a NCI-CTCAE Grade 4 reaction (anaphylaxis), bronchospasm or acute respiratory distress syndrome.</p> <p><u>Instructions for dilution:</u></p> <p>Perjeta® is for single use only. The vial must not be shaken. 14 ml of Perjeta® concentrate should be withdrawn from the vial and diluted into a 250 ml</p>

PVC or non-PVC polyolefin infusion bag of sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) solution for infusion. After dilution, one ml of solution should contain approximately 3.02 mg of pertuzumab (840 mg/278 ml) for the initial dose where two vials are required and approximately 1.59 mg of pertuzumab (420 mg/264 ml) for the maintenance dose where one vial is required.

The bag should be gently inverted to mix the solution in order to avoid foaming.

Parenteral medicinal products should be inspected visually for particulates and discoloration prior to administration. If particulates or discoloration are observed, the solution should not be used. Once the infusion is prepared it should be administered immediately. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Delayed or missed doses

For recommendations on delayed or missed doses, please refer to the table 1 below

Table 1 Recommendations regarding delayed or missed doses

Time between two sequential infusions	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 weeks	The 420 mg dose of pertuzumab should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned dose. Thereafter, revert to the original planned schedule.	The 6 mg/kg dose of trastuzumab IV should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned dose. Thereafter, revert to the original planned schedule.	The fixed dose of 600mg trastuzumab SC should be administered as soon as possible. Do not wait until the next planned dose.
≥ 6 weeks	The 840 mg loading dose of pertuzumab should be re-administered as a 60 minute infusion, followed by a maintenance dose of 420 mg IV administered every 3 weeks thereafter.	The loading dose of 8 mg/kg of trastuzumab IV should be re-administered over approximately 90 minutes, followed by a maintenance dose of 6 mg/kg IV administered every 3 weeks thereafter.	

Dose modifications during treatment

Dose reductions are not recommended for Perjeta® or trastuzumab. For details regarding trastuzumab, please refer to the summary of product characteristics (SmPC).

Patients may continue therapy during periods of reversible chemotherapy-induced myelosuppression but they should be monitored carefully for complications of neutropenia during this time. For docetaxel and other chemotherapy dose modifications, see relevant SmPC.

If trastuzumab treatment is discontinued, treatment with Perjeta® should be discontinued.

Patients with early breast cancer

Patients should have a pre-treatment LVEF (left ventricular ejection fraction) of ≥ 55% (≥ 50% after completion of the anthracycline component of chemotherapy, if given). Perjeta® and trastuzumab should be withheld for at least 3 weeks for:

- a drop in LVEF to less than 50% associated with a fall of ≥ 10% points below pre-treatment values.

Perjeta® and trastuzumab may be resumed if the LVEF has recovered to $\geq 50\%$ or to a difference of $< 10\%$ points below pre-treatment values.

Special populations

Paediatric population

The safety and efficacy of Perjeta® in children and adolescents below 18 years of age have not been established. There is no relevant use of Perjeta® in the paediatric population in the indication of breast cancer.

Elderly patients

No overall differences in efficacy and safety of Perjeta® were observed in patients ≥ 65 and < 65 years of age with the exception of diarrhoea, which had an increased incidence in patients ≥ 65 years of age. No dose adjustment is necessary in the elderly population ≥ 65 years of age. Limited data are available in patients > 75 years of age.

Renal impairment

Dose adjustments of pertuzumab are not needed in patients with mild or moderate renal impairment. No dose recommendations can be made for patients with severe renal impairment because of the limited pharmacokinetic data available.

Hepatic impairment

The safety and efficacy of Perjeta® have not been studied in patients with hepatic impairment. No specific dose recommendations can be made.

<p>Conditions, delays and further rules for participation of patients</p>	<p>Patient eligibility inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient should have been clearly and completely informed by the requesting physician and provided written consent, before the start of the treatment 2. Patient is ≥ 18 years of age 3. The patient is diagnosed with HER2-positive, early stage breast cancer at high risk of recurrence defined as lymph node positive disease <ol style="list-style-type: none"> a. Confirmed HER2-positive tumor status, defined as a score of 3+ by immunohistochemistry (IHC) and/or a ratio of ≥ 2.0 by in situ hybridisation (ISH) assessed by a validated test b. Lymph node positive disease c. Non-metastatic operable primary invasive carcinoma of the breast that was: <ol style="list-style-type: none"> i. Histologically confirmed ii. Adequately excised 4. Patient must have undergone either a total mastectomy or breast conserving surgery. <ol style="list-style-type: none"> a. who underwent conservative surgery, the margins of the resected specimen had to be histologically free of invasive tumour and ductal carcinoma in situ (DCIS) as determined by the local pathologist. If pathologic examination demonstrated tumour at the line of resection, additional operative procedures could be performed to obtain clear margins. If tumour was still present at the resected margin after re-excision(s), the patient had to undergo total mastectomy to be eligible. Patients with margins positive for lobular carcinoma in situ (LCIS) were eligible without additional resection. b. For patients who underwent mastectomy, margins had to be free of gross residual tumour. Patients with microscopic positive margins were eligible. 5. The interval between definitive surgery for breast cancer and the first dose of chemotherapy had to be no more than 8 weeks (56 days). 6. Patient is not pregnant nor lactating, or is not intending to become pregnant or to breastfeed during the program 7. Women of childbearing potential should use effective contraception while receiving Perjeta[®] and for 6 months following the last dose 8. Pre-treatment left ventricular ejection fraction (LVEF) of $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ after completion of the anthracycline component of chemotherapy, if given). 9. The patient cannot be satisfactorily treated with the approved and commercially available alternative treatments, in accordance with clinical guidelines, because of efficacy and/or safety issues. <p>Patient eligibility exclusion criteria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. The patient is eligible for a clinical study currently ongoing in Belgium within the same indication of the program 2. Metastatic disease (stage IV disease) 3. Prior use of anti-HER2 therapy or other prior biologic or immunotherapy for the current breast cancer disease. 4. Hypersensitivity to the active substance (Perjeta[®], pertuzumab) or to any of the excipients (glacial acetic acid, L-histidine, sucrose, polysorbate 20, water for injections) 5. Hypersensitivity to trastuzumab or any of its excipients <p>Perjeta[®] will only be made available after approval by appropriate Roche staff of a request for a particular patient submitted by the treating physician. The initiation and conduct of the treatment with Perjeta[®] for a particular patient will fall under the full and only responsibility</p>
---	--

of the threatening physician. After approval of the physician's request, NV Roche SA will send the medication to the hospital pharmacy.

In chronological order:

- After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application.
- The Roche responsible Medical team evaluates the submission:
 - If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours.
 - If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Perjeta® will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice.
- After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician.
- The physician will administer Perjeta® to the patient in the hospital.

<p>Duration of the program</p>	<p>The program will start as soon as accepted by health authorities in Belgium. For patients starting Perjeta® in this program, the therapy will be provided free of charge by Roche on an individual patient basis following the criteria stated above until the product will be commercially available and reimbursed in Belgium in the envisaged indication, or until, in the clinical judgement of the treating physician, the patient is no longer benefiting from continuation of the treatment, whichever is sooner. Patients who are on medical need treatment with Perjeta® at the time of reimbursement in Belgium, will switch to commercially available and reimbursed Perjeta®. This MNP program and the enrolment of new patients in this MNP will stop at the moment that Perjeta® does not obtain reimbursement in Belgium for the envisaged indication. Patients already enrolled in the Medical Need Program at that time will be offered further treatment according to the MNP protocol but no new patients will enroll the MNP. New findings in regard to the benefit & risk assessment can lead to termination of the program. Roche reserves the right to modify the eligibility criteria or to terminate the program.</p>
<p>Conditions of distribution</p>	<p>Patients will have access to the medicinal product only at the hospital where the prescribing physician is working. The drugs will be delivered to the hospital pharmacy of the requesting physician after approval of initial request or request for resupply.</p> <p>In chronological order:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ After the physician has submitted a request in the Roche ProPatient application. ○ The Roche responsible Medical team evaluates the submission: <ul style="list-style-type: none"> ▪ If it is not valid, the physician will be contacted by the Roche responsible medical team within 48 hours. ▪ If it is valid, the responsible Roche physician gives a positive advice on the admissibility of the patient within 48 hours. Perjeta® will be delivered to the pharmacy of the hospital within 5 working days after the positive advice. ○ After the pharmacy of the hospital has received the medication, the pharmacist will follow the hospital specific procedures to deliver the medication to the physician. ○ The physician will administer Perjeta® to the patient in the hospital.
<p>Responsible of the program</p>	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person: Anissa Leonard, MD anissa.leonard@roche.com Tel: +32 2 525 82 48</p>
<p>Modalities for the disposal</p>	<p>Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements: any unused medication needs to be destroyed in an appropriate facility under the responsibility of the prescribing physician as soon as possible after the patient's</p>

	<p>discontinuation from the Medical Need Program. Destruction of the unused medication needs to be recorded in the Roche ProPatient system on the website www.rochepro.be. The medication delivered for an individual patient request in the context of the Medical Need Program can only be used for that particular patient.</p>																																																						
<p>The information for registration of suspected unexpected serious adverse reactions</p>	<p>The treating physician should be immediately informed if the patient should experience any adverse events. The treating physician will then decide whether or not to continue with the treatment or whether concomitant therapy is needed.</p> <p>The following adverse reactions have been reported in clinical trials with Perjeta®:</p> <table border="1"> <tr> <td colspan="2">Infections and infestations</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Nasopharyngitis</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Paronychia, Upper respiratory tract infection</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Blood and lymphatic system disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Febrile neutropenia*, Neutropenia, Leucopenia, Anaemia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Immune system disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Infusion reaction^{oo}</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Hypersensitivity^o, Drug hypersensitivity^o</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Anaphylactic reaction^o</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Cytokine release syndrome^{oo}</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Metabolism and nutrition disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Decreased appetite</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Tumour lysis syndrome[‡]</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Psychiatric disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Insomnia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Nervous system disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Neuropathy peripheral, Headache, Dysgeusia, Peripheral sensory neuropathy Dizziness, Paraesthesia</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Eye disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Lacrimation increased</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Cardiac disorders</td> </tr> <tr> <td>Common</td> <td>Left ventricular dysfunction**</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Cardiac failure congestive**</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Vascular disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Hot flush</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</td> </tr> <tr> <td>Very common</td> <td>Cough, Epistaxis, Dyspnoea</td> </tr> <tr> <td>Uncommon</td> <td>Interstitial lung disease, Pleural effusion</td> </tr> </table>	Infections and infestations		Very common	Nasopharyngitis	Common	Paronychia, Upper respiratory tract infection	Blood and lymphatic system disorders		Very common	Febrile neutropenia*, Neutropenia, Leucopenia, Anaemia	Immune system disorders		Very common	Infusion reaction ^{oo}	Common	Hypersensitivity ^o , Drug hypersensitivity ^o	Uncommon	Anaphylactic reaction ^o	Rare	Cytokine release syndrome ^{oo}	Metabolism and nutrition disorders		Very common	Decreased appetite	Rare	Tumour lysis syndrome [‡]	Psychiatric disorders		Very common	Insomnia	Nervous system disorders		Very common	Neuropathy peripheral, Headache, Dysgeusia, Peripheral sensory neuropathy Dizziness, Paraesthesia	Eye disorders		Very common	Lacrimation increased	Cardiac disorders		Common	Left ventricular dysfunction**	Uncommon	Cardiac failure congestive**	Vascular disorders		Very common	Hot flush	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Very common	Cough, Epistaxis, Dyspnoea	Uncommon	Interstitial lung disease, Pleural effusion
Infections and infestations																																																							
Very common	Nasopharyngitis																																																						
Common	Paronychia, Upper respiratory tract infection																																																						
Blood and lymphatic system disorders																																																							
Very common	Febrile neutropenia*, Neutropenia, Leucopenia, Anaemia																																																						
Immune system disorders																																																							
Very common	Infusion reaction ^{oo}																																																						
Common	Hypersensitivity ^o , Drug hypersensitivity ^o																																																						
Uncommon	Anaphylactic reaction ^o																																																						
Rare	Cytokine release syndrome ^{oo}																																																						
Metabolism and nutrition disorders																																																							
Very common	Decreased appetite																																																						
Rare	Tumour lysis syndrome [‡]																																																						
Psychiatric disorders																																																							
Very common	Insomnia																																																						
Nervous system disorders																																																							
Very common	Neuropathy peripheral, Headache, Dysgeusia, Peripheral sensory neuropathy Dizziness, Paraesthesia																																																						
Eye disorders																																																							
Very common	Lacrimation increased																																																						
Cardiac disorders																																																							
Common	Left ventricular dysfunction**																																																						
Uncommon	Cardiac failure congestive**																																																						
Vascular disorders																																																							
Very common	Hot flush																																																						
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders																																																							
Very common	Cough, Epistaxis, Dyspnoea																																																						
Uncommon	Interstitial lung disease, Pleural effusion																																																						

Gastrointestinal disorders	
Very Common	Diarrhoea, Vomiting, Stomatitis, Nausea, Constipation, D Abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Alopecia, Rash, Nail disorder, Pruritus, Dry skin
Musculoskeletal and connective tissue disorders	
Very Common	Myalgia, Arthralgia, Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	
Very common	Mucosal inflammation, Oedema peripheral, Pyrexia, Fatigue, Asthenia
Common	Chills, Pain, Oedema
<p>This table shows pooled data from the overall treatment period in CLEOPATRA (data cutoff 11 February 2014; median number of cycles of Perjeta was 24); and from the neoadjuvant treatment period in NEOSPHERE (median number of cycles of Perjeta was 4, across all treatment arms) and TRYPHAENA (median number of cycles of Perjeta was 3 – 6 across treatment arms) and from the treatment period of APHINITY (median number of cycles of Perjeta was 18).</p> <p>* Including ADRs with a fatal outcome.</p> <p>** For the overall treatment period across the 4 studies. The incidence of left ventricular dysfunction and cardiac failure congestive reflect the MedDRA Preferred Terms reported in the individual studies.</p> <p>° Hypersensitivity/anaphylactic reaction is based on a group of terms.</p> <p>°° Infusion reaction includes a range of different terms within a time window, see “Description of selected adverse reactions” below. # ADRs reported in the post marketing setting</p>	

Nom du médicament	Perjeta®
Nom de la substance active	Pertuzumab
Indication et conditions d'utilisation	<p>Perjeta® (pertuzumab) est indiqué en association avec Herceptin® (trastuzumab) et chimiothérapie pour le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un cancer du sein précoce HER2-positif avec un risque élevé de récurrence, c'est-à-dire une atteinte ganglionnaire.</p> <p><u>Posologie et duration</u> Le traitement par Perjeta® doit être uniquement initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration d'anticancéreux. Perjeta® 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. La dose de charge initiale recommandée du pertuzumab est de 840 mg administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivi toutes les trois semaines d'une dose d'entretien de 420 mg administrée sur une période de 30 à 60 minutes. Une période d'observation de 30 – 60 minutes est recommandée après la fin de chaque perfusion. Les perfusions suivantes de trastuzumab ou d'une chimiothérapie ne peuvent être réalisées qu'après la fin de la période d'observation.</p> <p>Perjeta® (pertuzumab) doit être administré en association au Herceptin® (trastuzumab) pendant une période totale et maximale de 18 cycles ou jusqu'à rechute de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable, en fonction de l'évènement se produisant en premier, dans le cadre d'un traitement complet d'un cancer du sein précoce.</p> <p>Le traitement doit inclure une chimiothérapie standard à base d'un taxane et/ou d'anthracycline. L'administration de Perjeta® et du trastuzumab 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. Chez les patients recevant un taxane, Perjeta® et le trastuzumab doivent être administrés avant le taxane. Chez les patients recevant un traitement à base d'anthracycline, Perjeta® et le trastuzumab doivent être administrés après l'administration de la totalité du traitement à base d'anthracycline.</p> <p>Perjeta® et le trastuzumab doivent être administrés de façon séquentielle et ne doivent pas être mélangés dans la même poche pour perfusion. Perjeta® et le trastuzumab peuvent être administrés dans n'importe quel ordre.</p> <p><u>Mode d'administration</u> Perjeta® est administré en perfusion intraveineuse. Il ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux. Pour la dose initiale, la durée de perfusion recommandée est de 60 minutes. Si la première perfusion est bien tolérée, les perfusions suivantes peuvent être administrées sur une période de 30 minutes à 60 minutes.</p> <p><u>Réactions à la perfusion</u> La vitesse de perfusion doit être diminuée ou l'administration doit être interrompue si le patient développe une réaction à la perfusion. La perfusion peut être reprise après disparition des symptômes. Un traitement comprenant de l'oxygène, des bêta-mimétiques, des antihistaminiques, des solutés par voie I.V. directe et des antipyrétiques peut également contribuer à réduire les symptômes.</p>

Réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques

La perfusion 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.

Instructions pour la dilution

Perjeta® est à usage unique uniquement. Le flacon ne doit pas être agité.

14 ml de la solution à diluer de Perjeta® doivent être prélevés du flacon et dilués dans une poche pour perfusion en PVC ou en polyoléfine sans PVC contenant 250 ml de solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) pour perfusion. Après dilution, un ml de solution contient environ 3,02 mg de pertuzumab (840 mg/278 ml) pour la dose initiale qui nécessite deux flacons et environ 1,59 mg de pertuzumab (420 mg/264 ml) pour la dose d'entretien qui nécessite un flacon.

La poche doit être doucement retournée pour mélanger la solution afin d'éviter la formation de mousse.

Les médicaments pour usage parentéral doivent être inspectés visuellement avant l'administration afin de détecter toute présence éventuelle de particules ou une décoloration. Si des particules ou une décoloration sont observées, la solution ne doit pas être utilisée. Une fois la solution pour perfusion préparée, elle doit être administrée immédiatement. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Oubli ou retard de dose

Pour les recommandations en cas d'oubli ou retard de dose, veuillez-vous référer au tableau 1, ci-dessous.

Délai entre deux perfusions consécutives	Perjeta	trastuzumab	
		IV	SC
< 6 semaines	La dose de 420 mg de pertuzumab doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. Par la suite, revenir au calendrier d'administration initial.	La dose de 6 mg/kg de trastuzumab IV doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée. Par la suite, revenir au calendrier d'administration initial.	La dose fixe de 600 mg de trastuzumab SC doit être administrée dès que possible. Ne pas attendre jusqu'à la prochaine dose planifiée.
≥ 6 semaines	La dose de charge de 840 mg de pertuzumab doit être à nouveau administrée en perfusion intraveineuse de 60 minutes, suivie par la suite d'une dose d'entretien de 420 mg IV administrée toutes les trois semaines.	La dose de charge de 8 mg/kg de trastuzumab IV doit être à nouveau administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes, suivie par la suite d'une dose d'entretien de 6 mg/kg IV administrée toutes les trois semaines.	

Modification de dose

Des diminutions de dose ne sont pas recommandées pour Perjeta® ou le trastuzumab. Pour obtenir des informations supplémentaires sur le trastuzumab, veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP).

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 RCP correspondant.

Si le traitement avec le trastuzumab est arrêté, le traitement avec Perjeta doit être interrompu.

Patients atteints d'un cancer du sein précoce

Avant l'administration du traitement, les patients doivent présenter une FEVG (fraction d'éjection ventriculaire gauche) $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant). L'administration de Perjeta[®] et du trastuzumab 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 ≥ 10 points par rapport aux valeurs initiales.

Perjeta[®] et le trastuzumab peuvent être réintroduits si la FEVG s'est améliorée, atteignant une valeur $\geq 50\%$ ou une différence < 10 points par rapport aux valeurs initiales

Populations particulières

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Perjeta[®] 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 Perjeta[®] dans la population pédiatrique dans l'indication de cancer du sein.

Patients âgés

Aucune différence globale en termes d'efficacité et de tolérance de Perjeta[®] n'a été observée chez les patients âgés de 65 ans et plus et ceux âgés de moins de 65 ans, à l'exception des diarrhées dont l'incidence a augmenté chez les patients âgés de 65 ans et plus. Aucune adaptation de posologie n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus. Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de plus de 75 ans.

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de posologie du pertuzumab 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 disponibles étant limitées.

Insuffisance hépatique

La tolérance et l'efficacité de Perjeta[®] n'ont pas été étudiées chez les patients avec une insuffisance hépatique. Aucune recommandation spécifique de dose ne peut être faite.

<p>Conditions, délais et modalités dans lesquelles les patients sont admis dans le programme</p>	<p><u>Critères d'inclusion:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient doit avoir été clairement et complètement informé par le médecin demandeur, et avoir donné un consentement écrit avant le début du traitement. 2. Le patient a ≥ 18 ans. 3. Le patient doit avoir reçu un diagnostic d'un cancer de sein précoce, HER2-positif avec un risque élevé de récurrence, c'est-à-dire une atteinte ganglionnaire. <ol style="list-style-type: none"> a. Confirmation d'un statut tumoral HER2 positif, défini par un score 3+ par immunohistochimie (IHC) et/ou un ratio $\geq 2,0$ par hybridation in situ (HIS), déterminé par une méthode validée. b. Atteinte ganglionnaire c. cancer du sein primaire, infiltrant, opérable et non métastatique qui était : <ol style="list-style-type: none"> i. confirmé histologiquement ii. excisé de façon adéquate 4. Les patient(e)s doivent avoir subi une mastectomie totale ou une chirurgie mammaire conservatrice <ol style="list-style-type: none"> a. Pour les patient(e)s ayant subi une chirurgie conservatrice, les marges de résection devaient être histologiquement exemptes de tumeur invasive et de carcinome canalaire in situ (CCIS), comme l'a déterminé le pathologiste local. Si l'examen pathologique révèle des cellules tumorales au niveau de la résection, des procédures opératoires supplémentaires pourraient être pratiquées afin d'obtenir des marges claires. Si la tumeur était toujours présente au niveau de la marge réséquée après une nouvelle excision, le patient devait subir une mastectomie totale pour être éligible. Les patients avec des marges positives pour le carcinome lobulaire in situ (LCIS) étaient éligibles pour une résection supplémentaire. b. Pour les patients ayant subi une mastectomie, les marges devaient être exemptes de tumeur résiduelle brute. Les patients présentant des marges microscopiques positives étaient éligibles. 5. L'intervalle entre la chirurgie définitive du cancer du sein et la première dose de chimiothérapie ne devait pas dépasser 8 semaines (56 jours) 6. La patiente n'est pas enceinte et n'allait pas, et il n'y a pas l'intention de tomber enceinte, ni d'allaiter pendant le programme. 7. La femme en âge de procréer doit utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Perjeta® et pendant 6 mois après la dernière dose. 8. Le patient doit présenter une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ après l'administration de la chimiothérapie à base d'anthracycline, le cas échéant). 9. Le patient ne peut pas être traité de manière satisfaisante avec les traitements alternatifs approuvés et disponibles sur le marché, conformément aux directives cliniques, en raison de problèmes d'efficacité et/ou d'innocuité. <p><u>Critères d'exclusion :</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Le patient est éligible pour une étude clinique en cours en Belgique dans la même indication du programme 2. Diagnostic d'un cancer du sein métastatique (gradation IV) 3. Le patient a reçu un traitement précédent anti-HER2 ou un traitement biologique ou immunothérapeutique pour son cancer du sein précoce HER2-positif. 4. Hypersensibilité au produit actif (Perjeta®, pertuzumab) ou aux excipients (acide acétique glacial, L-histidine, sucrose, polysorbate 20 et eau pour préparations
--	--

	<p>injectables)</p> <p>5. Hypersensibilité à trastuzumab ou à l'un des excipients</p> <p>Le Perjeta® ne sera mis à disposition qu'après approbation par le personnel compétent de Roche d'une demande soumise par le médecin traitant pour un patient particulier. L'initiation et la conduite du traitement par le Perjeta® pour un patient particulier se fera sous la responsabilité totale et exclusive du médecin traitant. Après l'approbation de la demande du médecin, NV Roche SA enverra le médicament à la pharmacie de l'hôpital</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures. ○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Perjeta® (pertuzumab) sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables, après l'avis positif. • Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer les médicaments au médecin. • Le médecin administrera la thérapie Perjeta® au patient, à l'hôpital.
Durée	<p>Ce programme débutera dès qu'il sera accepté par les autorités de Belgique.</p> <p>Pour les patients commençant un traitement par Perjeta® dans le cadre de ce programme, le traitement sera fourni gratuitement par Roche, au cas par cas, selon les critères indiqués, jusqu'à ce que le produit soit commercialement disponible et remboursé sur la marché Belge.</p> <p>Les patients dans le présent programme d'urgence médicale avec Perjeta® au moment du remboursement en Belgique, passeront au médicament commercialement disponible et remboursé. Le programme sera interrompu si Perjeta® (pertuzumab) n'est pas remboursé en Belgique pour l'indication envisagée. Tous les patients inscrits au programme d'urgence médicale à ce moment-là se verront offrir la suite du traitement supplémentaire selon le protocole MNP, mais aucun nouveau patient ne pourra être inclus le MNP. Les nouvelles données concernant l'évaluation des avantages et des risques peuvent mener à la fin du programme. Roche se réserve le droit de modifier les critères d'éligibilité ou de mettre fin au programme</p>
Conditions de distribution	<p>Les patients auront accès au médicament uniquement par l'intermédiaire de l'hôpital où exerce le médecin prescripteur. Le médicament sera fourni à la pharmacie de l'hôpital où exerce le médecin demandeur après approbation de sa demande initiale ou après une demande de prolongation.</p> <p>Par ordre chronologique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que le médecin a soumis une demande sur la plateforme Roche ProPatient • L'équipe médicale Roche responsable évalue la soumission <ul style="list-style-type: none"> ○ Si elle n'est pas valide, le médecin sera contacté par l'équipe médicale responsable Roche dans les 48 heures.

	<ul style="list-style-type: none">○ Si elle est valide, le médecin responsable Roche donne un avis positif sur l'admissibilité du patient dans les 48 heures. Perjeta® (pertuzumab) sera livré à la pharmacie de l'hôpital dans les 5 jours ouvrables, après l'avis positif.• Après avoir reçu le médicament à la pharmacie de l'hôpital, le pharmacien suivra les procédures spécifiques de l'hôpital pour délivrer les médicaments au médecin.• Le médecin administrera la thérapie Perjeta® au patient, à l'hôpital.
--	---

<p>Responsable</p>	<p>NV Roche SA Dantestraat 75 Rue Dante B - Brussels 1070 Bruxelles Tel: +32.2.525.82.11 Fax: +32.2.525.84.66</p> <p>Christine Lenaerts, MD christine.lenaerts@roche.com Tel : +32.2.525.83.23</p> <p>Contact person: Anissa Leonard, MD anissa.leonard@roche.com Tel : +32. 2.525.82.48</p>																												
<p>Modalités selon lesquelles les médicaments non-utilisés sont traités</p>	<p>Tout médicament inutilisé ou les déchets doivent être éliminé conformément aux exigences locales : tout médicament inutilisé doit être détruit dans un établissement approprié, sous la responsabilité du médecin prescripteur, dès que possible après que le patient ait cessé d'être inclus dans le programme MNP. La destruction des médicaments inutilisés doit être enregistrée dans le système Roche ProPatient sur le site www.roche.pro.be. Le médicament délivré pour une demande individuelle d'un patient dans le cadre du programme d'urgence médical ne peut être utilisé que pour ce patient.</p>																												
<p>Données pour l'enregistrement des suspicions d'effets indésirables graves</p>	<p>Le médecin traitant doit être immédiatement prévenu si le patient présente des effets indésirables pendant le traitement. Le médecin devra prendre la décision concernant la poursuite du traitement ou les mesures nécessaires à prendre.</p> <p>Résumé des réactions indésirables rapportées chez les patients traités avec Perjeta®.</p> <table border="1" data-bbox="395 1305 1481 2020"> <tr> <td colspan="2">Infections et infestations</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Rhinopharyngite</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Paronychie, Infection des voies respiratoires hautes</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections hématologiques et du système lymphatique</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Neutropénie fébrile*, Neutropénie, Leucopénie, Anémie</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections du système immunitaire</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Réaction à la perfusion°°</td> </tr> <tr> <td>Fréquent</td> <td>Hypersensibilité°, Hypersensibilité médicamenteuse°</td> </tr> <tr> <td>Peu fréquent</td> <td>Réaction anaphylactique°</td> </tr> <tr> <td>Rare</td> <td>Syndrome de relargage des cytokines°°</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Troubles du métabolisme et de la nutrition</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Diminution de l'appétit</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Affections psychiatriques</td> </tr> <tr> <td>Très fréquent</td> <td>Insomnie</td> </tr> </table>	Infections et infestations		Très fréquent	Rhinopharyngite	Fréquent	Paronychie, Infection des voies respiratoires hautes	Affections hématologiques et du système lymphatique		Très fréquent	Neutropénie fébrile*, Neutropénie, Leucopénie, Anémie	Affections du système immunitaire		Très fréquent	Réaction à la perfusion°°	Fréquent	Hypersensibilité°, Hypersensibilité médicamenteuse°	Peu fréquent	Réaction anaphylactique°	Rare	Syndrome de relargage des cytokines°°	Troubles du métabolisme et de la nutrition		Très fréquent	Diminution de l'appétit	Affections psychiatriques		Très fréquent	Insomnie
Infections et infestations																													
Très fréquent	Rhinopharyngite																												
Fréquent	Paronychie, Infection des voies respiratoires hautes																												
Affections hématologiques et du système lymphatique																													
Très fréquent	Neutropénie fébrile*, Neutropénie, Leucopénie, Anémie																												
Affections du système immunitaire																													
Très fréquent	Réaction à la perfusion°°																												
Fréquent	Hypersensibilité°, Hypersensibilité médicamenteuse°																												
Peu fréquent	Réaction anaphylactique°																												
Rare	Syndrome de relargage des cytokines°°																												
Troubles du métabolisme et de la nutrition																													
Très fréquent	Diminution de l'appétit																												
Affections psychiatriques																													
Très fréquent	Insomnie																												

Affections du système nerveux	
Très fréquent	Neuropathie périphérique, Céphalées, Dysgueusie, Neuropathie sensitive périphérique, Etourdissements, Paresthésie
Affections oculaires	
Très fréquent	Augmentation de la sécrétion lacrymale
Affections cardiaques	
Fréquent	Dysfonction ventriculaire gauche**
Peu fréquent	Insuffisance cardiaque congestive**
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Toux, Epistaxis, Dyspnée
Peu fréquent	Pneumopathie interstitielle, Epanchement pleural
Affections gastrointestinales	
Très fréquent	Diarrhée, Vomissements, Stomatite, Nausées, Constipation, Dyspepsie, Douleur abdominale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie, Rash, Affection unguéale, Prurit, Sécheresse cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Très fréquent	Myalgie, Arthralgie, Extrémités douloureuses
Affections générales et troubles d'administration	
Très fréquent	Inflammation des muqueuses, OEdème périphérique, Fièvre, Fatigue, Asthénie
Fréquent	Frissons, Douleur, OEdème
<p>Ce tableau 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 Perjeta était de 24), de la période de traitement néoadjuvant dans l'étude clinique NEOSPHERE (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 4 pour tous les bras de traitement) et dans l'étude clinique TRYPHAENA (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 3 – 6 pour tous les bras de traitement) et de la période de traitement dans l'étude clinique APHINITY (le nombre médian de cycles de Perjeta était de 18).</p> <p>* Incluant des effets indésirables avec une issue fatale.</p> <p>** Pour la période totale de traitement pour les 4 études. L'incidence de dysfonction ventriculaire gauche et d'insuffisance cardiaque congestive reflète les termes privilégiés MedDRA rapportés dans les études individuelles.</p> <p>° La réaction anaphylactique/d'hypersensibilité est basée sur un groupe de termes.</p> <p>°° La réaction à la perfusion inclut différents termes dans un intervalle de temps</p>	