

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PECTUNA 420 mg/14 mL infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 14 mL'lik çözelti içinde 420 mg pertuzumab içerir.
Çözeltinin her mL'sinde 30 mg pertuzumab bulunur.

Seyreltilmesinin ardından bir mL çözelti, başlangıç dozu için yaklaşık 3,02 mg pertuzumab ve idame dozu yaklaşık 1,59 mg pertuzumab içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Pertuzumab, rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamsteri yumurtalığı) hücrelerinde üretilen bir hümanize IgG1 monoklonal antikorudur. PECTUNA, referans pertuzumab ürününün biyobenzeridir.

Yardımcı madde(ler):

Polisorbat 20: 2,80 mg / 14 mL flakon
Sodyum hidroksit: "Yeterli miktarda (q.s.)" kullanılmış; miktarı belirtilmemiştir. Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre infüzyon çözeltisi
Berrak ile hafif opalesan, renksiz ile açık sarı arası renkte, sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Neoadjuvan erken evre meme kanseri:

PECTUNA, trastuzumab ve kemoterapi ile kombine olarak HER2-pozitif, lokal ilerlemiş, enflamatuvar ya da lokal ileri evre meme kanseri (T3-4 ve/veya Nod pozitif) olan hastaların neoadjuvan tedavisinde endikedir. Neoadjuvan PECTUNA tedavisi 4 kürle sınırlıdır.

Metastatik meme kanseri:

PECTUNA daha önce metastatik hastalığı için sistemik kemoterapi veya trastuzumab tedavisi almamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, HER-2/neu pozitif olan metastatik

meme kanserinde ilk seri tedavide trastuzumab ve dosetaksel kemoterapisi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. PECTUNA tedavisi alırken progresyon gösteren hastalarda bir daha monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak devam edilemez.

Adjuvan veya neoadjuvan trastuzumab kullanmış hastalarda trastuzumab tedavisinin tamamlanmasından sonraki ilk 12 ay içinde veya tedavi sırasında gelişen hastalık nüksü veya progresyonunda PECTUNA kullanılamaz. Adjuvan veya neoadjuvan trastuzumab tedavisinin tamamlanmasından sonraki 12 aydan sonra gelişen hastalık nüksü veya progresyonunda PECTUNA trastuzumab ve dosetaksel kemoterapisi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

PECTUNA tedavisi, ancak anti-kanser ajanlarının uygulanması konusunda deneyimli bir hekimin denetimi altında uygulanmalıdır. PECTUNA, anafilaksiye müdahale edebilecek bir sağlık uzmanı tarafından ve acil durumda tam resüsitasyon olanaklarının bulunduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Pozoloji:

PECTUNA ile tedavi edilen hastalar HER2 pozitif tümör durumuna sahip olmalıdır; bu durum, immünohistokimya (IHK) ile 3+ ve/veya valide edilmiş bir testle değerlendirilen *in situ* hibridizasyonda (ISH) > 2,0 oranıyla tanımlanır.

Kesin ve tekrarlanabilir sonuçlar elde etmek için test işlemleri, test prosedürlerinin valide edilebildiği konusunda uzman bir laboratuvarla yapılmalıdır. Tayin performansı ve yorumlama ile ilgili eksiksiz talimat için valide edilmiş HER2 test tayarlarına ilişkin kullanma talimatlarına bakınız.

Uygulama sıklığı ve süresi:

PECTUNA için önerilen yükleme dozu, 60 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 840 mg ve takiben 3 haftada bir 30 ile 60 dakika süreyle uygulanan 420 mg'lık idame dozudur. Her infüzyonun tamamlanmasının ardından 30-60 dakikalık bir gözlem periyodu önerilir. Takip eden trastuzumab ya da kemoterapi infüzyonu öncesinde gözlem periyodu tamamlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

PECTUNA ve trastuzumab ardışık olarak uygulanmalıdır ve aynı infüzyon torbasında karıştırılmamalıdır. PECTUNA ve trastuzumab herhangi bir sırayla verilebilir. PECTUNA ile birlikte uygulandığında, trastuzumabın önerilen başlangıç yükleme dozu intravenöz infüzyon yoluyla 8 mg/kg vücut ağırlığıdır ve daha sonra bu dozu, 3 haftada bir 6 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde, idame dozu izler.

Taksan alan hastalarda, PECTUNA ve trastuzumab taksandan önce uygulanmalıdır.

PECTUNA ile birlikte uygulandığında, dosetaksel için önerilen başlangıç dozu 75 mg/m²'dir; daha sonra 3 haftalık plana göre uygulanır. Başlangıç dozu iyi tolere edilirse, takip eden sikluslarda dosetaksel dozu 100 mg/m² değerine yükseltilebilir. Alternatif olarak, yine seçilen rejime bağlı olarak, dosetaksel başlangıçtan itibaren 3

haftada bir 100 mg/m² verilebilir. Karboplatin bazlı bir rejim uygulanıyorsa, dosetaksel için önerilen doz 75 mg /m²'dir (doz artışı yok).

Metastatik meme kanseri:

Metastatik meme kanserinde PECTUNA trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte uygulanmalıdır, hastalık progresyonu veya yönetilemez toksisite görülene dek, dosetaksel tedavisi kesilse dahi hastalar PECTUNA ve trastuzumab ile tedaviye devam etmelidir.

Neoadjuvan erken evre meme kanseri:

Neoadjuvan tedavide, PECTUNA, trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte, erken evre meme kanseri için tam tedavi rejiminin bir parçası olarak 3 ile 4 siklus kullanılmalıdır.

Geciktirilen veya atlanan dozlar:

Geciktirilen veya atlanan doz önerileri için Tablo 1'e bakınız..

Tablo 1: Geciktirilen veya atlanan dozlar için öneriler

İki ardışık infüzyon arasındaki süre	PECTUNA	Trastuzumab IV
< 6 hafta	420 mg PECTUNA dozu en kısa sürede uygulanmalıdır. Bir sonraki planlanan doz beklenmemelidir. Daha sonra, planlanmış zamanlamaya dönülmelidir.	6 mg/kg trastuzumab dozu en kısa sürede uygulanmalıdır. Bir sonraki planlanan doz beklenmemelidir. Daha sonra, planlanmış zamanlamaya dönülmelidir.
≥6 hafta	840 mg PECTUNA başlangıç yükleme dozu 60 dakikalık intravenöz infüzyon olarak yeniden uygulanmalıdır ve takiben 3 haftada bir intravenöz olarak 420 mg'luk idame dozu uygulanmalıdır.	8 mg/kg yükleme dozu intravenöz infüzyon yoluyla yaklaşık 90 dakika süreyle uygulanmalıdır ve takiben 3 haftada bir intravenöz olarak 6mg/kg idame dozu uygulanır.

Doz değişikliği:

PECTUNA ya da trastuzumab için doz azaltımı önerilmez. Trastuzumab ile ilgili detaylı bilgi için trastuzumab kısa ürün bilgisine bakınız.

Hastalar, kemoterapi ile indüklenen geri dönüşümlü mielosüpresyon periyotları süresince tedaviye devam edebilir ancak bu zaman zarfında bu hastalara dikkatli bir şekilde nötropeni komplikasyonu takibi yapılmalıdır. Dosetaksel, doz değişiklikleri için dosetaksel kısa ürün bilgisine bakınız.

Trastuzumab tedavisinin kesilmesi durumunda PECTUNA ile tedavinin de kesilmesi gereklidir.

Sol ventrikül disfonksiyonu:

Konjestif kalp yetmezliğini düşündüren bulgu ve belirtiler durumunda, PECTUNA ve trastuzumab kullanımına en az 3 hafta süreyle ara verilmelidir. Semptomatik kalp yetmezliğinin doğrulanması durumunda PECTUNA sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Metastatik meme kanserli hastalar:

Hastaların tedavi öncesi sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≥ 50 olmalıdır. Aşağıdaki durumlarda PECTUNA ve trastuzumab kullanımına en az 3 hafta süreyle ara verilmelidir;

- LVEF'in ≥ 40 'ın altına düşmesi
- tedavi öncesi değerlerinin ≥ 10 puan düşmesiyle ilişkili olarak LVEF'in $40-45$ olması.

LVEF, >45 veya $40-45$ puana ulaşırsa ve tedavi öncesi değeri ile fark <10 puan olursa PECTUNA ve trastuzumab tedavisine yeniden başlanabilir.

Erken evre meme kanserli hastalar:

Hastaların tedavi öncesi sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ≥ 55 (eğer antrasiklin içerikli kemoterapi verilmişse, bu tedavi tamamlandıktan sonra LVEF ≥ 50) olmalıdır. Aşağıdaki durumlarda PECTUNA ve trastuzumab kullanımına en az 3 hafta süreyle ara verilmelidir;

- tedavi öncesi değerlerinin ≥ 10 puan düşmesiyle ilişkili olarak LVEF'in 50 'nin altında olması

LVEF, ≥ 50 'ye ulaşırsa veya tedavi öncesi değerleri ile fark <10 puan olursa PECTUNA ve trastuzumab tedavisine yeniden başlanabilir.

Uygulama şekli:

PECTUNA infüzyon yoluyla intravenöz olarak uygulanır. PECTUNA intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır. Uygulama öncesinde PECTUNA'nın seyreltilmesine ilişkin talimatlar için bkz. Bölüm 6.2 ve 6.6.

Başlangıç dozu için önerilen infüzyon süresi 60 dakikadır. İlk infüzyon iyi tolere edilirse takip eden infüzyonlar 30 dakika ile 60 dakika süreyle uygulanabilir (bkz. Bölüm 4.4).

İnfüzyon reaksiyonları:

Hastada infüzyon reaksiyonu gelişirse infüzyon hızı yavaşlatılabilir veya kesilebilir (bkz. Bölüm 4.8). Semptomlar ortadan kalktığında infüzyona devam edilebilir. Oksijen, beta agonistler, antihistaminikler, hızlı intravenöz sıvılar ve antipiretik içeren tedaviler de semptomları azaltmaya yardımcı olur.

Hipersensitivite reaksiyonları/Anafilaksi:

İnfüzyon, hastanın NCI-CTCAE Derece 4 reaksiyonu (anafilaksi), bronkospazm veya

akut solunum sıkıntısı sendromu yaşaması durumunda derhal ve kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ya da orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda PECTUNA doz ayarı gerekli görülmemiştir. Mevcut farmakokinetik verilerin sınırlı olması nedeniyle şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalar için doz önerisi yapılamamaktadır (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

PECTUNA güvenliliği ve etkililiği karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Spesifik doz önerisi yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş altı yetişkinler ile 65 yaş ve üzeri yaşlılar arasında pertuzumab etkililiği açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarı gerekli görülmemiştir. 75 yaş üzeri hastalara ilişkin veriler son derece sınırlıdır. Pertuzumabın yaşlı hastalar arasında güvenlik değerlendirmesi için Bölüm 4.8'e bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda ve 18 yaşından küçük adolesanlarda PECTUNA güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Metastatik meme kanseri endikasyonu için PECTUNA'nın pediyatrik popülasyonda kullanımı mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Pertuzumaba veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi PECTUNA için de potansiyel immünojenisite riski söz konusudur.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Embriyo-fetal ölüm:

PECTUNA'ya maruz kalmak embriyo-fetal ölüme ve doğum kusurlarına neden olabileceği için, hastalar, PECTUNA tedavisi alırken ve son PECTUNA dozundan sonra 6 ay süresince etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Etkili kontrasepsiyon kullanmıyorsa, tedavi durdurulmalı veya önlem alınmalıdır.

Sol ventrikül disfonksiyonu (konjestif kalp yetmezliği dahil):

Pertuzumab dahil olmak üzere, HER2 aktivitesini bloke eden tıbbi ürünlerle ilgili olarak LVEF'de düşüş bildirilmiştir. Semptomatik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (LVD) insidansı, PECTUNA'nın trastuzumab ve kemoterapi ile birlikte kullanıldığı hastalarda, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalara göre daha yüksektir. Daha önce antrasiklin veya göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalarda LVEF düşüşü riski daha yüksek olabilir. Adjuvan tedavide semptomatik kalp yetmezliği gelişen olguların çoğu antrasiklin bazlı tedavi alan hastalarda bildirilmiştir.

PECTUNA, tedavi öncesi LVEF değeri $<50\%$; geçmiş konjestif kalp yetmezliği (KKY) hikayesi; önceki trastuzumab adjuvan tedavisinde LVEF değerinin $<50\%$ 'ye düşmesi; veya kontrol edilemeyen hipertansiyon, yakın tarihli miyokard enfarktüsü, tedavi gerektiren ciddi kardiyak aritmi gibi sol ventrikül fonksiyonunu etkileyebilecek rahatsızlıklar veya önceden kümülatif $>360 \text{ mg/m}^2$ doksorubisine veya eşdeğeri antrasiklin maruziyeti olan hastalarda incelenmemiştir.

LVEF düzeyinin normal limitler dahilinde olduğundan emin olmak için, LVEF düzeyi, PECTUNA kullanımına başlamadan önce ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla,(örneğin; neoadjuvan tedavisi sırasında bir kez ve metastatik durumda adjuvan tedavide her 12 haftada bir) değerlendirilir. LVEF iyileşme göstermezse ve bölüm 4.2'de belirtildiği gibi daha da düşerse ya da sonraki değerlendirmelerde daha fazla düşerse, söz konusu hasta için faydalar risklerden ağır basmadığı takdirde PECTUNA ve trastuzumabın kesilmesi kesinlikle düşünülmelidir.

PECTUNA bir antrasiklin ile birlikte kullanılmadan önce her hastada kardiyak risk dikkatle değerlendirilmeli ve hastanın medikal ihtiyacı karşısında dengelenmelidir. HER2-hedefli ajanlar ve antrasiklinlerin farmakolojik etkilerine dayanılarak, PECTUNA ve antrasiklinlerin ardışık kullanımı ile karşılaştırıldığında bu ajanların eşzamanlı kullanımında kardiyak riskte bir artış beklenebilir.

APHINITY ve BERENICE çalışmalarında bir çok antrasiklin bazlı rejimin epirubisin yada doksorubisin komponentinin ardından pertuzumab'ın trastuzumab ve bir taksanla kombine olarak ardışık kullanımı değerlendirilmiştir. Bununla birlikte, pertuzumab ve bir antrasiklinin birlikte kullanımı ile ilgili mevcut güvenlik verileri sınırlıdır. TRYPHAENA çalışmasında pertuzumab, FEC rejiminin (5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid) bir parçası olarak epirubisin ile eşzamanlı verilmiştir.(bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Sadece önceden kemoterapi almamış hastalar tedavi edilmiş ve bu hastalar düşük kümülatif dozlarda epirubisin (300 mg/m^2 'ye kadar) almışlardır. Bu çalışmadaki kardiyak güvenlik aynı rejimde fakat FEC kemoterapisinin ardından pertuzumab'ın ardışık verildiği hastalarda gözlemlenen ile benzerdir.

İnfüzyon reaksiyonları:

PECTUNA, ölümle sonuçlanan vakaları içeren infüzyon reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İlk infüzyon sırasında ve infüzyondan sonra 60 dakika süreyle ve sonraki PECTUNA infüzyonları sırasında ve infüzyonlardan sonra 30-60 dakika süreyle hastanın yakından gözlenmesi önerilir. Belirgin bir infüzyon reaksiyonu görülürse, infüzyon yavaşlatılmalı veya kesilmelidir ve uygun tıbbi tedaviler uygulanmalıdır. Hastalar değerlendirilmelidir ve belirtiler ve bulgular tamamen düzelene kadar dikkatle izlenmelidir. Şiddetli infüzyon reaksiyonları olan hastalarda infüzyonun kalıcı olarak sonlandırılması düşünülmelidir. Bu klinik değerlendirmede, önceki reaksiyonun şiddeti ve istenmeyen etki için uygulanan tedaviye yanıt temel alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi:

Hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. PECTUNA ile anafilaksi ve ölümle sonuçlanan vakalar dahil şiddetli aşırı duyarlılık gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Acil durumda kullanılmak üzere, bu tip reaksiyonların tedavisine yönelik ilaçlar yanısıra, acil ekipmanı hazır bulunmalıdır. Ulusal Kanseri Enstitüsü - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) Derece 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi), bronkospazm veya akut solunum güçlüğü sendromu oluşması

durumunda PECTUNA kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Febril nötropeni:

PECTUNA, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin ilk 3 siklusu süresince, plasebo, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalara oranla daha fazla febril nötropeni riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8). Metastatik meme kanserinde CLEOPATRA çalışmasında, pertuzumab ile ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer şekilde en düşük nötrofil sayıları gözlenmiştir. Pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek febril nötropeni insidansı bu hastalardaki daha yüksek mukozit ve ishal insidansı ile ilişkilendirilebilir. Semptomatik mukozit ve ishal tedavisi düşünülmelidir. Dosetaksel uygulamasının kesilmesinin ardından febril nötropeni vakası bildirilmemiştir.

Diyare:

Pertuzumab şiddetli diyareye sebep olabilir. Diyare en sık taksan tedavi ile eş zamanlı uygulamada görülür. Genç hastalar (<65) ile karşılaştırıldığında yaşlı hastalarda (≥65) diyare riski daha yüksektir. Diyare standart uygulama ve kılavuzlara göre tedavi edilmelidir. Özellikle yaşlı hastalarda ve şiddetli veya devam eden diyare durumunda loperamid ile erken müdahale, sıvı ve elektrolit replasmanı düşünülmelidir. Hastanın durumunda bir düzelme olmaması halinde pertuzumab tedavisinin durdurulması düşünülmelidir. Diyare kontrol altına alındığında pertuzumab tedavisine devam edilebilir. Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilir. Her 14 mL flakon 2,8 mg polisorbata 20 içerir. Polisorbata alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Randomize, pivotal CLEOPATRA çalışmasında, 37 hasta üzerinde yapılan alt çalışmada, pertuzumab ve trastuzumab veya pertuzumab ve dosetaksel arasında farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Ayrıca, popülasyon farmakokinetiği analizinde, pertuzumab ve trastuzumab veya pertuzumab ve dosetaksel arasında ilaç-ilaç etkileşimine dair bir kanıt ortaya konmamıştır. NEOSPHERE ve APHINITY çalışmalarından sağlanan veriler ile ilaç-ilaç etkileşiminin olmadığı doğrulanmıştır.

Pertuzumab, trastuzumab ve taksan kombinasyon rejimlerinde, pertuzumab ve trastuzumab herhangi bir sırayla kullanılabilir ancak taksan yalnızca pertuzumab ve trastuzumab uygulamasının ardından uygulanmalıdır. Pertuzumab ve trastuzumab, antrasiklin bazlı rejim alan hastalarda antrasiklin tedavisinin tamamlanmasından sonra uygulanmalıdır.

Pertuzumab'ın birlikte uygulanan sitotoksik ajanlar, dosetaksel, paklitaksel, gemsitabin, erlotinib, karboplatin ve kapesitabin farmakokinetikleri üzerindeki etkileri beş çalışmada değerlendirilmiştir. Pertuzumab ile bu ajanların herhangi biri arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşim kanıtı bulunmamıştır. Bu çalışmalarda pertuzumab'ın farmakokinetiği tek ajanlı çalışmalarda gözlenenlere benzerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar pertuzumab tedavisi alırken ve son pertuzumab dozundan sonra 6 ay süresince etkili bir doğum koruma yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pertuzumab kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 5.3).

PECTUNA'nın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

PECTUNA kesinlikle gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

PECTUNA'nın gebelik süresince ve çocuk doğurma potansiyeli olan ancak doğum kontrol yöntemi kullanmayan kadınlar tarafından kullanılması önerilmez.

Laktasyon dönemi

İnsan IgG'si insan sütünde salgılandığından ve absorpsiyon ile bebeğe zarar potansiyeli bilinmediğinden, çocuğun emzirilmesinin faydası ile kadına yönelik pertuzumab tedavisinin faydaları dikkate alınarak emzirmenin veya tedavinin kesilmesi konusunda bir karar verilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Üreme yeteneği/Fertilite

Pertuzumabın etkisini değerlendirmek amacıyla hayvanlarda spesifik fertilite çalışması gerçekleştirilmemiştir. Erkek üreme sistemi üzerindeki istenmeyen etkilerin riski açısından sinomolgus maymunlarında yürütülen tekrarlayan doz toksisite çalışmalarından çok sınırlı veri elde edilmiştir. Pertuzumaba maruz bırakılan cinsel açıdan olgun dişi sinomolgus maymunlarında istenmeyen etki gözlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen istenmeyen etkiler temelinde, pertuzumab'ın araç ya da makine kullanma kapasitesi üzerinde hafif etkisi vardır. Pertuzumab ile tedavi sırasında baş dönmesi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). İnfüzyon reaksiyonları oluşan hastalara, semptomlar

ortadan kalkana kadar, araç ya da makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pertuzumab'ın güvenliliği, çeşitli maligniteleri olan ve çoğunlukla başka antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilmiş hastalarla yürütülen Faz I ve Faz II ve Faz III çalışmalarda 6000'den fazla hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar, CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) ve APHINITY (n=4804) pivotal çalışmalarıdır. İnsidans ve istenmeyen etkiler PERTUZUMAB'nın monoterapi olarak ya da antineoplastik ajanlarla eşzamanlı uygulanmasına bağlı olarak farklılık göstermekle birlikte pertuzumab'ın güvenliliği tüm çalışmalarda genellikle uyumlu olmuştur.

Tablo 2'de aşağıdaki pivotal klinik çalışmaların pertuzumab tedavi grubundan elde edilen istenmeyen etkiler özetlenmiştir.

- CLEOPATRA'da pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte metastatik meme kanserli hastalara verilmiştir (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) ve TRYPHAENA (n=218)'de neoadjuvan pertuzumab, lokal ilerlemiş, inflamatuvar ya da erken evre meme kanseri hastalara trastuzumab ve kemoterapi ile kombine olarak verilmiştir.
- APHINITY (n=2364)'de pertuzumab, trastuzumab ve antrasiklin bazlı ya da antrasiklin bazlı olmayan, taksan içeren kemoterapi ile birlikte erken evre meme kanseri hastalara verilmiştir.

Ayrıca, pazarlama sonrası bildirilen istenmeyen etkiler Tablo 2'de yer almaktadır. Pertuzumab, bu çalışmalarda trastuzumab ve kemoterapi ile birlikte kullanıldığından, istenmeyen etkinin belirli bir tıbbi ürünle nedensel ilişkisini ortaya çıkarmak zordur.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistem organ sınıfına (SOC) ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$) Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilememektedir).

Her bir frekans grubu ve SOC dahilinde, istenmeyen etkiler azalan şiddet sırasına göre sunulmaktadır.

Bu veri havuzunda en yaygın görülen istenmeyen etkiler ($\geq \%30$), diyare, saç dökülmesi, bulantı, yorgunluk, nötropeni ve kusmadır. En yaygın NCI-CTCAE Derece 3-4 istenmeyen etki ($\geq 10\%$) nötropeni ve febril nötropenidir.

Tablo 2: Pertuzumab ile tedavi edilen hastalarda klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası görülen istenmeyen etkilerin özeti

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan	Seyrek
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nazofarenjit	Paronişi (dolama) Üst solunum yolu enfeksiyonu		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	İnfüzyon reaksiyonları ^{∞*}	Aşırı duyarlılık ^{o*} İlaç aşırı duyarlılığı ^{o*}	Anafilaktik reaksiyon*	Sitokin salıverilme sendromu [∞]
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması		Tümör lizis sendromu [†]	
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk			
Sinir sistemi hastalıkları	Periferal nöropati Baş ağrısı Tat alma duyusunda bozukluk Periferal duyuşal nöropati Baş dönmesi Parestezi			
Göz hastalıkları	Lakrimasyon artışı			
Kardiyak hastalıklar		Sol ventrikül disfonksiyonu ^{**}	Konjestif kalp yetmezliği ^{**}	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük Dispne Burun kanaması		İnterstisyel akciğer hastalığı Plevral efüzyon	
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma Stomatit Bulantı Konstipasyon			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni* Nötropeni Lökopeni Anemi			

Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması	Tümör lizis sendromu [†]		
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk			
Sinir sistemi hastalıkları	Periferal nöropati Baş ağrısı Tat alma duyusunda bozukluk Periferal duyuşal nöropati Baş dönmesi Parestezi			
Göz hastalıkları	Lakrimasyon artışı			
Kardiyak hastalıklar		Sol ventrikül disfonksiyonu ^{**}	Konjestif kalp yetmezliğı ^{**}	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Öksürük Dispne Burun kanaması	İnterstisyel akciğer hastalığı Plevral efüzyon		
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma Stomatit Bulantı Konstipasyon Dispepsi Abdominal ağrı			
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni* Nötropeni Lökopeni Anemi			
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi Döküntü Tırnak bozukluğu Kaşıntı Cilt kuruluğı			
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji Artralji Ekstremitelerde ağrı			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozal inflamasyon Periferik ödem Pireksi Yorgunluk Asteni	Üşüme Ağrı Ödem		

Tablo 2; CLEOPATRA'nın tüm tedavi periyodundan (veri kesim tarihi 11 Şubat 2014; Pertuzumab medyan siklus sayısı 24'tür), NEOSPHERE (tüm tedavi kollarında medyan siklus sayısı 4'tür) ve TRYPHAENA'daki (tüm tedavi kollarında medyan siklus sayısı 3-6'dır) neoadjuvan tedavi periyodundan ve APHINITY (medyan siklus sayısı 18'dir) tedavi periyodundan elde edilen veri havuzunu göstermektedir.

* Ölümle sonuçlanan istenmeyen etkiler raporlanmıştır.

** 4 çalışma boyunca genel tedavi süresi için. Sol ventriküler disfonksiyonu ve konjestif kalp yetmezliği tekli çalışmalarda kayıtlı olan MedDRA önerilen terimlerini yansıtmaktadır.

° Aşırı duyarlılık/anafilaktik reaksiyon bir terim grubuna dayanmaktadır.

°° İnfüzyon reaksiyonları bir zaman çerçevesi içerisindeki farklı terimleri içermektedir. Aşağıdaki "Seçilmiş istenmeyen etkiler hakkında açıklama" başlığına bakınız.

† Pazarlama sonrası bildirilen istenmeyen etkiler

Seçilmiş istenmeyen etkiler hakkında açıklama

Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)

Metastatik meme kanseri için CLEOPATRA pivotal çalışmasında, plasebo uygulanan grupta çalışma tedavisi sırasında LVD insidansı pertuzumab uygulanan gruba göre daha yüksek olmuştur (sırasıyla %8,6 ve %6,6). Semptomatik LVD insidansı da pertuzumab uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (plasebo uygulanan grupta %1,8'e karşı pertuzumab uygulanan grupta %1,5) (bkz. Bölüm 4.4).

Hastaların neoadjuvan tedavi olarak 4 siklus pertuzumab aldıkları neoadjuvan NEOSPHERE çalışmasında, LVD insidansı (toplam tedavi süresi boyunca) trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grup (%1,9) ile karşılaştırıldığında pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta (%7,5) daha yüksek olmuştur. Pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilen grupta bir semptomatik LVD vakası ortaya çıkmıştır.

Neoadjuvan TRYPHAENA çalışmasında, LVD insidansı (toplam tedavi süresi boyunca)pertuzuma artı trastuzumab ve FEC (5-florourasil, epirubisin, siklofosamid ardından pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %8,3; FEC sonrasında pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %9,3; ve TCH (dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab) ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen grupta %6,6 bulunmuştur. Semptomatik LVD (konjestif kalp yetmezliği) insidansı, FEC sonrasında pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %1,3 olmuş (Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel almadan önce FEC tedavisi sırasında semptomatik LVD yaşamış olan bir hasta bu değer dışında tutulmuştur), TCH ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen grupta yine %1,3 olarak bulunmuştur. Pertuzumab artı trastuzumab ve FEC ile tedavi edilen ve ardından Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel uygulanan hiçbir hastada semptomatik LVD gözlenmemiştir.

BERENICE çalışmasının neoadjuvan periyodunda New York Kalp Derneği (NYHA) Sınıf III/IV semptomatik LVD (Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) v.4'e göre konjestif kalp yetmezliği) insidansı, yoğun doz doksorubisin ve siklofosamid (AC) ardından pertuzumab artı trastuzumab ve paklitaksel ile tedavi edilen grupta %1,5 olmuştur ve FEC ve ardından trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde pertuzumab ile tedavi edilen hiçbir hasta (%0) semptomatik LVD yaşamamıştır. Asemptomatik LVD (NCI-CTCAE v.4'e göre ejeksiyon fraksiyonu azalması) yoğun doz AC ardından pertuzumab artı trastuzumab ve paklitaksel ile tedavi edilen grupta %7 ve FEC ardından pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %3,5 olmuştur.

APHINITY çalışmasında, başlangıç noktasından en az %10'luk azalma ile <%50'ye kadar

bir LVEF düşüşüne sahip semptomatik kalp yetmezliği insidansı <%1'dir (Pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %0,9'una karşı plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,5'i). Kalp yetmezliği yaşayan, pertuzumab tedavisi alan hastaların %55,6'sı ve plasebo tedavisi alan hastaların %71,4'ü veri kesiminde düzelmiştir (ardışık iki LVEF ölçümünün %50'nin üzerinde olması olarak tanımlanmıştır). Olayların çoğunluğu antrasiklin tedavisi alan hastalarda bildirilmiştir. Başlangıç noktasından en az %10'luk azalma ile <%50'ye kadar asemptomatik veya hafif semptomatik (NYHA Sınıf II) LVEF düşüşü, pertuzumab tedavisi alan hastaların %2,9'unda ve plasebo tedavisi alan hastaların %3,0'ında bildirilmiştir. Bu hastalardan, pertuzumab tedavisi alan hastaların %82,4'ü ve plasebo tedavisi alan hastaların %83,3'ü veri kesiminde düzelmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

Metastatik meme kanseri için infüzyon reaksiyonu; infüzyonla aynı günde ya da infüzyon sırasında meydana gelen aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, akut infüzyon reaksiyonu veya sitokin salınım sendromu olarak bildirilen herhangi bir olay olarak tanımlanmıştır. CLEOPATRA pivotal çalışmasında, pertuzumab ile ilişkili reaksiyonların incelenmesine olanak tanımak için pertuzumab başlangıç dozu, trastuzumab ve dosetakselden bir gün önce verilmiştir. Yalnızca Pertuzumab uygulanan ilk günde, infüzyonla ilişkili reaksiyonların genel sıklığı, plaseboyla tedavi uygulanan grup için %9,8 ve Pertuzumab tedavisi uygulanan grupta %13,2'dir; infüzyonla ilişkili reaksiyonların büyük kısmı hafif veya orta şiddetlidir. Pertuzumab tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyon reaksiyonları ($\geq$ %1) pireksi, üşüme, yorgunluk, baş ağrısı, asteni, aşırı duyarlılık ve kusmadır.

Tüm tıbbi ürünlerin aynı gün uygulandığı ikinci siklus sırasında, pertuzumab tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyon reaksiyonları ($\geq$ %1) bitkinlik, tat alma duyusunda bozukluk, aşırı duyarlılık, miyalji ve kusmadır (bkz. Bölüm 4.4).

Neoadjuvan ve adjuvan çalışmalarında, pertuzumab, tüm sikluslarda diğer çalışma ilaçları ile aynı günde uygulanmıştır. Pertuzumab uygulamasının ilk gününde hastaların %18,6-%25'inde infüzyon reaksiyonu oluşmuştur. Olayların cinsi ve şiddeti Pertuzumab'ın trastuzumab ve dosetaksel ile aynı günde verildiği CLEOPATRA çalışmasında gözlenenler ile uyumlu olmuş, reaksiyonların çoğunluğunun hafif ile orta şiddetli olduğu görülmüştür.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi

Metastatik meme kanseri için yürütülen CLEOPATRA pivotal çalışmasında, tedavi periyodunun tamamı süresince meydana gelen ve araştırmacı tarafından raporlanan aşırı duyarlılık/anafilaksi olaylarının genel sıklığı plasebo tedavisi uygulanan hastalarda %9,3 iken PERTUZUMAB tedavisi uygulanan hastalarda %11,3'tür ve bu olayların sırasıyla %2,5 ve %2'si Derece 3-4 NCI-CTCAE'dir. Genel olarak, plasebo tedavisi uygulanan grupta 2 hastada ve pertuzumab tedavisi uygulanan grupta 4 hastada, araştırmacılar tarafından anafilaksi olarak tanımlanan olaylar yaşamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Genel olarak, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının büyük kısmı hafif veya orta şiddetlidir ve tedavi ile düzelmiştir. Çalışma tedavisinde yapılan değişikliklere dayanarak, reaksiyonların büyük kısmı dosetaksel infüzyonlarına sekonder olarak değerlendirilmiştir.

Neoadjuvan ve adjuvan çalışmalarında aşırı duyarlılık/anafilaksi vakaları, CLEOPATRA çalışmasında gözlenenler ile uyumlu olmuştur. NEOSPHERE çalışmasında, pertuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta iki hasta anafilaksi

yaşamıştır. TRYPHAENA ve APHINITY çalışmalarında aşırı duyarlılık/anafilaksi için genel sıklık pertuzumab ve TCH ile tedavi edilen grupta en yüksek gözlenmiş olup (%13,2 ve %7,6) bunların sırasıyla %2,6'sı ve %1,3'ü Derece 3-4 NCI-CTCAE'tür.

Febril nötropeni

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, her iki tedavi grubundaki hastaların büyük bölümünde, çoğunu nötropeni olayların oluşturduğu en az bir lökopeni vakası meydana gelmiştir (Pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %63'ü, plasebo ile tedavi edilen hastaların %58,3'ü). pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %13,7'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %7,6'sında febril nötropeni meydana gelmiştir. Her iki tedavi grubunda, febril nötropeni oluşan hastaların oranı tedavinin ilk siklusunda en yüksek seviyede olmuş, devamında ise adım adım gerilemiştir. Her iki tedavi grubundaki Asyalı hastalarda, diğer ırklardan olan ve başka coğrafi bölgelerden hastalara oranla daha yüksek oranda febril nötropeni meydana geldiği gözlenmiştir. Asyalı hastalar arasında, pertuzumab ile tedavi edilen grupta febril nötropenin görülme oranı (%25,8), plasebo ile tedavi edilen gruba (%11,3) göre daha yüksektir.

NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %8,4'ü febril nötropeni yaşarken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen grupta %7,5 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında febril nötropeni, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastaların %17,1'inde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %9,3'ünde görülmüştür. TRYPHAENA çalışmasında febril nötropeni insidansı, verilen kemoterapiden bağımsız olarak, altı siklus pertuzumab verilen hastalarda üç siklus pertuzumab verilen hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek görülmüştür. CLEOPATRA çalışmasında olduğu gibi, her iki neoadjuvan çalışmada da diğer hastalara kıyasla Asyalı hastalar arasında daha yüksek bir nötropeni ve febril nötropeni insidansı gözlenmiştir. NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen Asyalı hastaların %8,3'ü febril nötropeni yaşarken bu oran neoadjuvan trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen Asyalı hastalarda %4 olmuştur.

APHINITY çalışmasında, febril nötropeni, PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastaların %12,1'inde ve plaseboyla tedavi edilen hastalar %11,1'inde görülmüştür. CLEOPATRA, TRYPHAENA ve NEOSPHERE çalışmalarında olduğu gibi, APHINITY çalışmasında, pertuzumab ile tedavi edilen Asyalı hastalar arasında febril nötropeni insidansı diğer ırklara göre daha yüksek görülmüştür (PERTUZUMABTA ile tedavi edilen hastaların %15,9'u ve plaseboyla tedavi edilen hastaların %9,9'u).

Diyare

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastaların %68,4'ünde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %48,7'sinde diyare meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafif-orta şiddette olmuş ve tedavinin ilk birkaç siklusunda görülmüştür. NCI-CTCAE Derece 3-4 diyare vakası Pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %9,3'ünde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %5,1'inde gözlenmiştir. En uzun epizodun ortanca süresi PERTUZUMABTA ile tedavi edilen hastalarda 18 gün, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 8 gün olmuştur. Diyare olayları diyare önleyici maddelerle yapılan proaktif tedaviye iyi yanıt vermiştir.

NEOSPHERE çalışmasında neoadjuvan Pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %45,8'inde diyare görülürken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %33,6 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında,

neoadjuvan Pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastaların %72,3'ünde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %61,4'ünde diyare görülmüştür. İki çalışmada da çoğu olay hafif ile orta şiddette olmuştur.

APHINITY çalışmasında, plasebo koluna (%45,2) göre PERTUZUMAB ile tedavi edilen kolda (%71,2) daha yüksek diyare insidansı bildirilmiştir. Derece ≥ 3 diyare, plasebo kolundaki hastaların %3,7'sine karşın Pertuzumab kolundaki hastaların %9,8'inde bildirilmiştir. Bildirilen olayların çoğunluğunun şiddeti Derece 1 veya Derece 2'dir. En yüksek diyare insidansı (tüm Dereceler) hedefli tedavi + taksan kemoterapisi sırasında bildirilmiştir (PERTUZUMAB kolundaki hastaların %61,4'üne karşın plasebo kolundaki hastaların %33,8'inde). Diyare insidansı kemoterapi kesildikten sonra çok daha düşük bulunmuştur. Bu kemoterapi sonrası hedefli tedavi süresinde pertuzumab kolundaki hastaların %18,1'ini ve plasebo kolundaki hastaların %9,2'sini etkilemiştir.

Döküntü

CLEOPATRA çalışmasında Pertuzumab ile tedavi edilen hastaların %51,7'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %38,9'unda döküntü meydana gelmiştir. Çoğu olayın şiddet derecesi 1 veya 2 olmuştur, ilk iki siklusta meydana gelmiştir ve topikal veya oral akne tedavisi gibi standart tedavilere yanıt vermiştir.

NEOSPHERE çalışmasında, neoadjuvan Pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %40,2'sinde döküntü görülürken bu oran trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %29 olmuştur. TRYPHAENA çalışmasında döküntü, neoadjuvan Pertuzumab+ TCH ile tedavi edilen hastaların %36,8'inde ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastaların %20'sinde görülmüştür. Döküntü insidansı, verilen kemoterapiden bağımsız olarak altı siklus pertuzumab verilen hastalarda üç siklus pertuzumba verilen hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksek görülmüştür.

APHINITY çalışmasında, pertuzumab kolundaki hastaların %25,8'inde ve plasebo kolundaki hastaların %20,3'ünde istenmeyen döküntü olayları ortaya çıkmıştır. Döküntü olaylarının çoğu Derece 1 veya 2 olarak bulunmuştur.

Laboratuvar anormallikleri

CLEOPATRA çalışmasında NCI-CTCAE (versiyon 3) Derece 3-4 nötropeni insidansı her iki tedavi grubunda dengeli olmuştur (PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastalarda %86,3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %86,6, sırasıyla %60,7 ve %64,8 Derece 4 nötropeni dahil).

NEOSPHERE çalışmasında, Derece 3-4 NCI-CTCAE (v.3) nötropeni insidansı, neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %74,5, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda ise %84,5'tir, bunlar arasında Derece 4 nötropeni sırasıyla %50,9 ve %60,2 oranında görülmüştür. TRYPHAENA çalışmasında, Derece 3-4 NCI-CTCAE (v.3) nötropeni insidansı, neoadjuvan pertuzumab + TCH ile tedavi edilen hastalarda %85,3 ve FEC sonrası neoadjuvan pertuzumab, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %77 bulunmuş, bunlar içinde Derece 4 nötropeni sırasıyla %66,7 ve %59,5 oranlarıyla yer almıştır.

APHINITY çalışmasında, NCI-CTCAE v.4 Derece 3-4 nötropeni insidansı, sırasıyla % 28,3 ve % 26,5 Derece 4 nötropeni içerecek şekilde, pertuzumabta , trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda %40,6'ya karşılık plasebo, trastuzumab ve kemoterapi ile tedavi edilen hastalarda %39,1 olarak bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı mem kanseri olan tüm pediyatrik popülasyon alt gruplarında pertuzumab ile yürütülen çalışmaların sonuçlarını yayınlama zorunluluğundan feragat etmiştir (Pediyatrik popülasyonda kullanım için Bkz. Bölüm 4.2).

Geriatrik hastalar

İştah azalması, anemi, kilo kaybı, bitkinlik, tat alma duygusunda bozukluk, periferik nöropati, hipomagnezemi ve diyare istenmeyen etkilerinin tüm derecelerinin insidansı, 65 yaş ve üzeri hastalarda 65 yaş altı üzeri hastalara göre en az %5 daha fazladır. 75 yaş üzeri hastalara ilişkin veriler sınırlıdır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

PERTUZUMABTA'nın maksimum tolere edilebilen dozu belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda 25 mg/kg'dan (1727 mg) yüksek tek dozlar test edilmemiştir.

Doz aşımı durumunda, hastalar istenmeyen olay belirtileri ve bulguları açısından yakından izlenmeli ve gerekli semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01FD02

PECTUNA, referans pertuzumab ürününün biyobenzeridir.

Etki Mekanizması

Pertuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 proteininin (HER2) ekstrasellüler dimerizasyon alanını (alt alan II) spesifik olarak hedefleyen ve bu sayede HER2'nin ve EGFR, HER3 ve HER4 gibi diğer HER ailesi üyelerinin ligand bağımlı heterodimerizasyonunu bloke eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikorudur. Sonuç olarak, pertuzumab iki temel sinyal yolu (mitojenle aktive edilen protein (MAP) kinaz ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)) aracılığıyla ligand tarafından başlatılan intrasellüler sinyali inhibe eder. Bu sinyal yollarının inhibisyonu, sırasıyla hücre büyümesinin durmasına ve apoptoza neden olabilir. Buna ek olarak, pertuzumab, antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksisteye (ADCC) aracılık eder.

Pertuzumab tek başına insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ederken, pertuzumabın trastuzumab ile kombinasyonu, HER2'yi aşırı eksprese eden ksenograft modellerinde antitümör aktiviteyi önemli düzeyde artırmıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Pertuzumab'nın HER2 pozitif meme kanserinde etkililiği metastatik meme kanserinde randomize, bir faz III çalışma ve bir tek kollu faz II çalışmada, erken evre meme kanserinde, biri kontrollü olan iki randomize neoadjuvan faz II çalışmada, bir randomize olmayan neoadjuvan faz II çalışma ve bir randomize adjuvan faz III çalışmada desteklenmektedir.

HER2 aşırı ekspresyonu bir merkez laboratuvarında belirlendi ve immünohistokimya (IHK) ile 3+ skoruyla veya *in situ* hibridizasyonda (ISH) > 2,0 oranıyla aşağıda özetlenen çalışmalarda tanımlanmıştır.

Metastatik meme kanseri:

Trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde Pertuzumab:

CLEOPATRA (WO20298), HER2 pozitif metastatik veya lokal olarak nüks eden, rezekte edilemeyen meme kanseri olan 808 hastayı kapsayan çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir faz III klinik çalışmadır. Klinik açıdan önemli kalp riski faktörleri taşıyan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4). Beyin metastazı olan hastaların çalışma dışında bırakılması nedeniyle, Pertuzumab'nın beyin metastazları üzerindeki aktivitesine ilişkin veri bulunmamaktadır. Lokal olarak nüks etmiş rezekte edilemeyen meme kanserli hastalara ilişkin veriler son derece sınırlıdır. Hastalar, plasebo + trastuzumab + dosetaksel veya Pertuzumab + trastuzumab + dosetaksel almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir.

Pertuzumab ve trastuzumab 3 haftalık rejimde standart dozlarda verilmiştir. Hastalar hastalık progresyonu, bilgilendirilmiş onam formunun geri çekilmesine veya kontrol altına alınamayan toksisite görülene dek pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi edilmiştir. Dosetaksel, en az 6 siklus için üç haftada bir 75 mg/m² başlangıç dozunda intravenöz infüzyon olarak uygulanmıştır. Başlangıç dozu iyi tolere edildiğinde, dosetaksel dozu araştırmacının kararına bağlı olarak, 100 mg/m² değerine yükseltilebilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası progresyonsuz sağkalımdır (PFS). PFS, bağımsız değerlendirme merkezi (IRF) tarafından değerlendirilmiş ve randomizasyon tarihinden hastalık progresyonuna veya son tümör değerlendirmesinden itibaren 18 hafta içinde gerçekleşmesi durumunda ölüme (herhangi bir nedenle) kadar olan süre olarak tanımlanmıştır. Sekonder etkililik sonlanım noktaları ise genel sağkalım (OS), PFS (araştırmacı tarafından değerlendirilen), objektif yanıt oranı (ORR), yanıt süresi ve FACT B Yaşam Kalitesi anketine göre semptom progresyonuna kadar geçen süredir.

Her tedavi grubunda hastaların yaklaşık olarak yarısında hormon reseptörü pozitif hastalık (östrojen reseptörü pozitif ve/veya progesteron reseptörü pozitif) vardır ve her tedavi grubundaki hastaların yaklaşık yarısı daha önce adjuvan veya neoadjuvan tedavi almıştır. Bu hastaların çoğu daha önce antrasiklin tedavisi, tüm hastaların ise %11'i daha önce trastuzumab tedavisi almıştır. Her iki tedavi grubundaki hastaların toplam %43'ü önceden radyoterapi almış hastalardır. Her iki grupta da hastaların başlangıçtaki medyan LVEF değeri %65,0 olmuştur (aralık %50-%88).

CLEOPATRA çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 3'te özetlenmiştir. Plaseboyla tedavi edilen gruba kıyasla, pertuzumab ile tedavi edilen grupta, IRF

tarafından değerlendirilen PFS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür. Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS sonuçları, IRF tarafından değerlendirilen PFS sonuçlarıyla benzerdir.

Tablo 3: CLEOPATRA çalışmasının etkililik özeti

Parametre	Plasebo + trastuzumab + dosetaksel n=406	Pertuzumab + trastuzumab + dosetaksel n=402	HR (%95 GA)	p değeri
Progresyonsuz Sağkalım (bağımsız değerlendirme) Birincil sonlanım noktası*				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	242 (%59)	191 (%47,5)	0,62	<0,0001
Medyan ay	12,4	18,5	[0,51; 0,75]	
Genel Sağkalım Sekonder sonlanım noktası**				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	221 (%54,4)	168 (%41,8)	0,68	0,0002
Medyan ay	40,8	56,5	[0,56; 0,84]	
Objektif Yanıt Oranı (ORR)^ Sekonder sonlanım noktası				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	336	343	ORR'deki	0,0011
Yanıt verenler***	233 (%69,3)	275 (%80,2)	değişiklik:	
	[64,1; 74,2]	[75,6; 84,3]	%10,8	
ORR için %95 GA	14 (%4,2)	19 (%5,5)	[4,2, 17,5]	
Tam yanıt (TY)	219 (%65,2)	256 (%74,6)		
	70 (%20,8)	50 (%14,6)		
Kısmi Yanıt (KY)	28 (%8,3)	13 (%3,8)		
Stabil hastalık (SH)				
Progresif hastalık (PH)				
Yanıt Süresi †^				
n=	233	275		
Medyan hafta	54,1	87,6		
Medyan için %95 GA	[46; 64]	[71; 106]		

* Primer progresyonsuz sağkalım analizi. Veri kesim tarihi: 13 Mayıs 2011.

** Olaya dayalı final genel sağ kalım analizi. Veri kesim tarihi: 11 Şubat 2014.

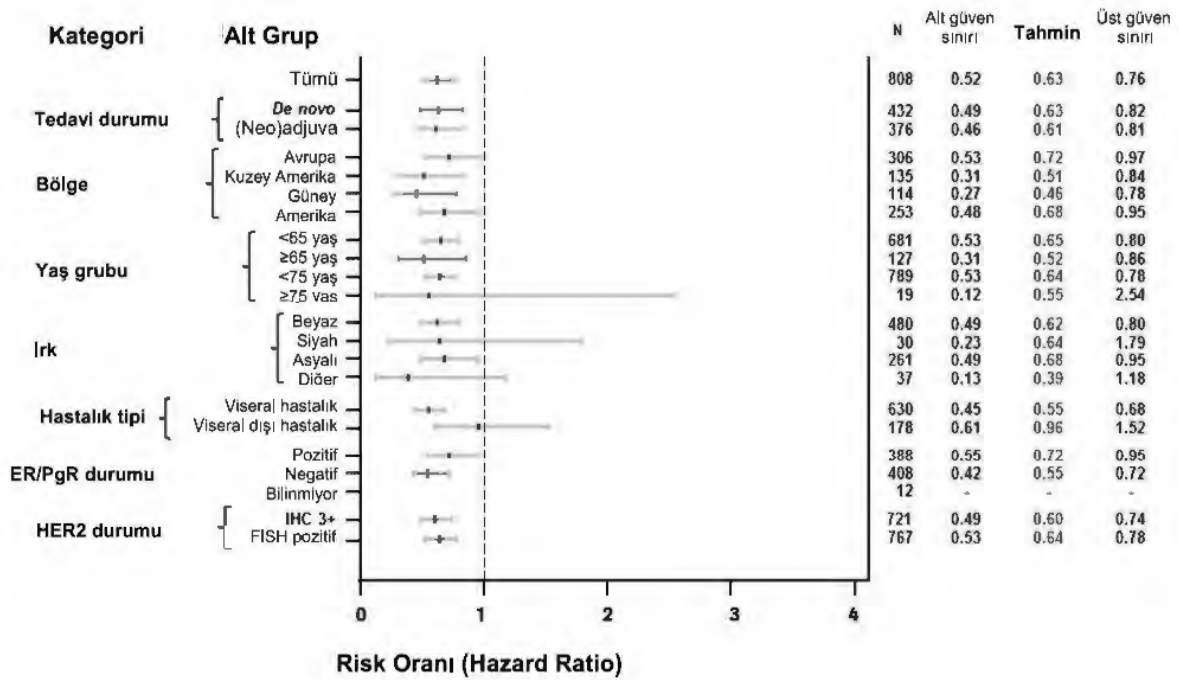
*** RECIST ile doğrulanan TY veya KY için en iyi genel yanıtı sahip hastalar.

† TY veya KY için En İyi Genel Yanıtı sahip hastalarda değerlendirilmiştir.

^ Objektif yanıt oranı ve yanıt süresi, IRF tarafından değerlendirilen tümör değerlendirmelerine dayanmaktadır.

Coğrafi bölge ve geçmiş adjuvan/neoadjuvan tedavi veya de novo metastatik meme kanseri sınıflandırma faktörlerine dayalı alt grupları içeren önceden belirlenmiş hasta alt gruplarında tutarlı bulgular gözlenmiştir (bkz. Şekil 1). Bir *post hoc* inceleme veri analizi, önceden trastuzumab verilen hastalarda (n=88), IRF ile değerlendirilen PFS için risk oranının 0,62 (%95 GA 0,35, 1,07), önceden trastuzumab içermeyen tedavi gören hastalarda ise (n=288) 0,6 (%95 GA 0,43, 0,83) olduğunu ortaya koymuştur.

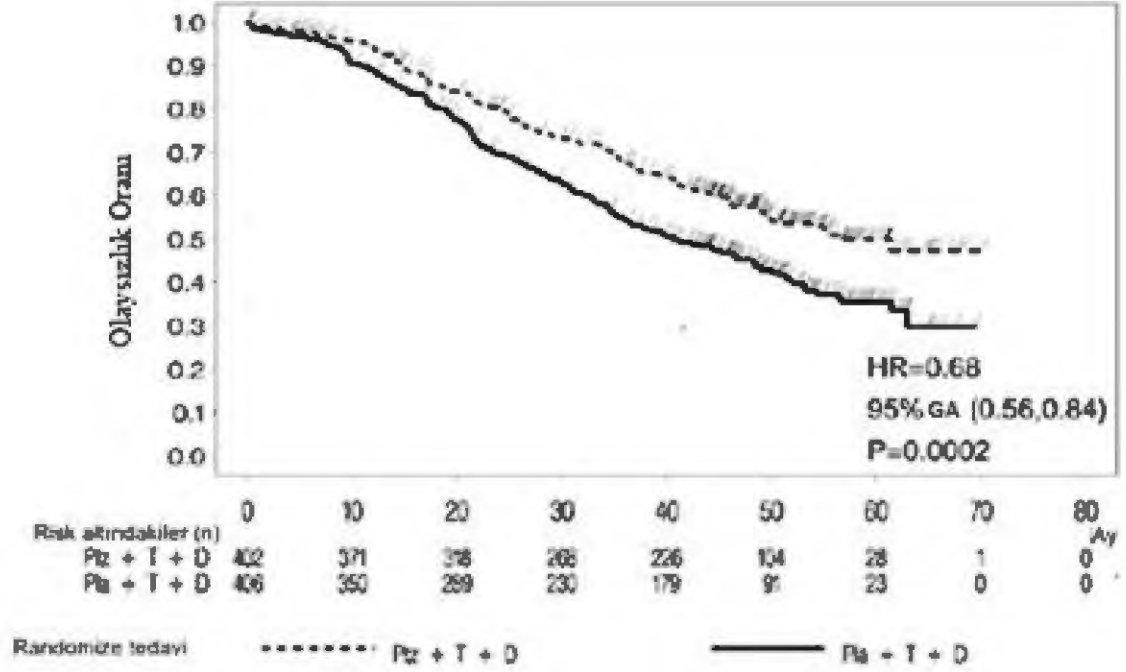
Şekil 1: IRF tarafından değerlendirilen PFS'nin hasta alt grubuna göre dağılımı



Olaya dayalı nihai OS analizi 389 hasta öldüğünde (plasebo uygulanan grupta 221 ve pertuzumab uygulanan grupta 168) gerçekleştirilmiştir. Daha önce ara OS analizinde (primer analizden bir yıl sonra yapılmıştır) gözlenen, Pertuzumab uygulanan grup lehine istatistiksel anlamlı OS yararı korunmuştur (HR 0,68, p=0,0002 log-sıra testi). Ölüme kadar geçen medyan süre, plasebo uygulanan grupta 40,8 ay ve Pertuzumab uygulanan grupta 56,5 ay olmuştur (bkz. Tablo 3, Şekil 2).

Tanımlayıcı OS analizi çalışmanın sonunda 515 hasta öldüğünde (plasebo uygulanan grupta 280 ve Pertuzumab uygulanan grupta 235) gerçekleştirilmiştir. Analiz PERTUZUMAB uygulanan grupta istatistiksel anlamlı OS yararının medyan 99 aylık (HR 0,69, p<0,0001 log-sıra testi; ölüme kadar geçen medyan süre plasebo uygulanan grupta 40,8 ay ve Pertuzumab uygulanan grupta 57,1 ay) takip süresinden sonra da korunduğunu göstermiştir. 8 yıllık sağkalım analizi sonuçlarında 8 yıllık sağkalım oranı Pertuzumab uygulanan grupta %37 iken plasebo uygulanan grupta %23 olarak saptanmıştır.

Şekil 2: Kaplan-Meier Eğrisi Olaya Dayalı Genel Sağkalım



HR: Risk oranı; GA: Güven aralığı; Pla: Plasebo; Pt2: Pertuzumab; T: Trastuzumab (Herceptin); D: Dosetaksel

İki tedavi grubu arasında, FACT-B TOI-PFB skorlarıyla değerlendirilen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi'nde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Ek Destekleyici Klinik Çalışma Bilgileri

B017929 – Metastatik meme kanseri için tek kollu klinik çalışma:

B017929 faz II, randomize olmayan bir çalışmadır ve tümörleri trastuzumab tedavisi sırasında ilerleyen metastatik meme kanserli hastalarda yapılmıştır. Pertuzumab ve trastuzumab ile tedavi, %24,2'lik bir yanıt sağlamış, hastaların %25,8'inde en az 6 ay süreyle hastalık stabilizasyonu elde edilmiştir; bu bulgu trastuzumab sırasında progresyonu takiben Pertuzumab'ın aktif olduğunu göstermiştir.

Meme Kanserinin Neoadjuvan Tedavisi:

Neoadjuvan koşullarda, lokal olarak ilerlemiş ve inflamatuvar meme kanserleri, hormon reseptör durumuna bakılmaksızın yüksek riskli kabul edilirler. Erken evre meme kanserinde risk değerlendirmesinde tümör boyutu, derecesi, hormon reseptör durumu ve lenf bezi metastazlarının göz önünde bulundurulması gerekir.

Meme kanserinin neoadjuvan tedavisinde endikasyon, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım gibi uzun dönem sonuçlar açısından faydası saptanamayan veya net bir şekilde ölçülemeyen patolojik yanıt oranında bir artışın gösterilmesine ve hastalıksız sağkalımda düzelme eğilimlerine dayanmaktadır.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE, Pertuzumab ile yürütülen faz II, çok merkezli, çok uluslu randomize kontrollü bir çalışmadır ve önceden trastuzumab, kemoterapi veya radyoterapi almamış yeni tanılı, erken evre, inflamatuvar veya lokal olarak ilerlemiş HER2-pozitif meme kanserli (T2-4d; primer tümör > 2 cm çapında) 417 erişkin kadın hasta ile gerçekleştirilmiştir. Metastazları, bilateral meme kanseri, klinik olarak önemli kardiyak risk faktörleri (bkz. Bölüm 4.4) veya < %55 LVEF değeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların çoğu 65 yaşın altındadır.

Hastalar, cerrahi öncesinde aşağıdaki neoadjuvan rejimlerden birini 4 siklus almak üzere randomize edilmiştir:

- Trastuzumab artı dosetaksel
- Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel
- Pertuzumab artı trastuzumab
- Pertuzumab artı dosetaksel

Randomizasyon meme kanseri tipine (opere edilebilir, lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuvar) ve ER veya PgR pozitivitesine göre uygulanmıştır.

Pertuzumab, 840 mg başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 420 mg dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Trastuzumab 8 mg/kg başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 6 mg/kg dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Dosetaksel, 75 mg/m² başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 75 mg/m² veya 100 mg/m² (tolere edilirse) dozunda intravenöz yolla verilmiştir. Cerrahi sonrasında tüm hastalara, tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde 3 siklus 5-florourasil (600 mg/m²), epirubisin (90 mg/m²), siklofosamid (600 mg/m²) (FEC) (üç haftada bir intravenöz) ve üç haftada intravenöz trastuzumab verilmiştir. Cerrahi öncesinde sadece Pertuzumab artı trastuzumab alan hastalara sonradan, ameliyat sonrasında hem FEC hem de dosetaksel verilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası memede patolojik tam yanıt (pTY) oranı olmuştur (ypT0/is). İkincil etkililik sonlanım noktaları; klinik yanıt oranı, meme koruyucu ameliyat oranı (sadece T2-3 tümörler), hastalıksız sağkalım (DFS) ve PFS olmuştur. İlave keşifsel pTY oranları nodal durumu içermektedir (ypT0/isN0 ve ypT0N0).

Demografik özellikler dengededir (medyan yaş 49-50 yıl, çoğunluğu beyaz (%71)) ve tüm hastalar kadındır. Toplamda hastaların %7'sinde inflamatuvar meme kanseri, %32'sinde lokal olarak ilerlemiş meme kanseri ve %61'inde opere edilebilir meme kanseri olduğu belirlenmiştir. Her bir tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında hormon reseptör-pozitif hastalık (ER pozitif ve/veya PgR pozitif şeklinde tanımlı) olduğu görülmüştür.

Etkililik sonuçları Tablo 3'te sunulmaktadır. Pertuzumab artı trastuzumab ve dosetaksel alan hastalar, trastuzumab ve dosetaksel alan hastalar ile karşılaştırıldığında, pTY oranında (ypT0/is) istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme gözlenmiştir (%45,8 karşısında %29,0, p değeri = 0,0141). pTY tanımına bakılmaksızın tutarlı bir sonuç modeli gözlenmiştir. pTY oranındaki farkın uzun vadede klinik açıdan anlamlı fark yaratması muhtemeldir ve bu, PFS (HR 0,69, %95 GA 0,34, 1,4) ve DFS'deki (HR 0,6, %95 GA 0,28, 1,27) pozitif gidişat ile desteklenmektedir.

pTY oranlarının yanı sıra PERTUZUMAB ile faydanın büyüklüğü (trastuzumab ve dosetaksel ile karşılaştırıldığında PERTUZUMAB artı trastuzumab ve dosetaksel), hormon reseptörü negatif tümörleri olan (memede pTY’de %26,4 fark) hastalar ile karşılaştırıldığında hormon reseptör-pozitif tümörleri olan alt grupta (memede pTY’de %6 fark) daha düşük bulunmuştur. pTY oranları opere edilebilir ve lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan kişilerde benzer olmuştur. İnflamatuvar meme kanserli hasta sayısı kesin bir sonuç çıkarabilmek için çok azdır fakat pTY oranı, PERTUZUMAB artı trastuzumab ve dosetaksel alan hastalarda daha yüksek olmuştur.

TRYPHAENA (BO22280)

TRYPHAENA; HER2-pozitif lokal olarak ilerlemiş, opere edilebilir veya inflamatuvar meme kanseri (T2-4d; primer tümör > 2 cm çapında) olup önceden trastuzumab, kemoterapi veya radyoterapi görmemiş 225 erişkin kadın hastada gerçekleştirilen çok merkezli, randomize bir faz II klinik çalışmadır. Metastazları, bilateral meme kanseri, klinik olarak önemli kardiyak risk faktörleri (bkz. Bölüm 4.4) veya LVEF değeri < %55 olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Hastaların çoğunluğu 65 yaşın altındadır. Hastalar, cerrahi öncesinde üç neoadjuvan rejimden birini almak üzere aşağıdaki şekilde randomize edilmiştir:

- 3 siklus FEC, ardından 3 siklus dosetaksel, tümü pertuzumab ve trastuzumab ile eşzamanlı verilen
- 3 siklus tek başına FEC, ardından 3 siklus dosetaksel, eşzamanlı verilen trastuzumab ve pertuzumab ile birlikte
- 6 siklus TCH, pertuzumab ile kombinasyon halinde.

Randomizasyon, meme kanseri tipine göre (opere edilebilir, lokal olarak ilerlemiş veya inflamatuvar) ve ER ve/veya PgR pozitivitesine göre uygulanmıştır.

Pertuzumab 840 mg başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 420 mg dozuyla intravenöz yolla verilmiştir. Trastuzumab 8 mg/kg başlangıç dozuyla, ardından üç haftada bir 6 mg/kg dozuyla intravenöz yolla verilmiştir. FEC (5-florourasil [500 mg/m²], epirubisin [100 mg/m²], siklofosfamid [600 mg/m²]) 3 siklus boyunca üç haftada bir intravenöz yolla verilmiştir. Dosetaksel, üç haftada bir 75 mg/m² IV infüzyonu şeklindeki başlangıç dozuyla verilmiş, araştırmacının değerlendirmesine göre başlangıç dozu iyi tolere edildiği takdirde 100 mg/m²’ye yükseltme seçeneği de söz konusu olmuştur. Ancak, TCH ile kombinasyon halinde PERTUZUMAB ile tedavi edilen grupta dosetaksel 75 mg/m² dozunda intravenöz yolla verilmiş (doz yükseltmeye müsaade edilmemiş) ve karboplatin (EAA 6) üç haftada bir intravenöz yolla verilmiştir. Cerrahi sonrasında tüm hastalar tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde trastuzumab almıştır.

Bu çalışmanın birincil sonlanım noktası, neoadjuvan tedavi sürecinde kardiyak güvenlik olmuştur. İkincil etkililik sonlanım noktaları memede pTY oranı (ypT0/is), DFS, PFS ve OS’dir.

Demografik özellikler kollar arasında dengededir (medyan yaş 49-50, çoğunluğu Beyaz [%77]) ve tüm hastalar kadındır. Toplamda hastaların %6’sında inflamatuvar meme kanseri, %25’inde lokal olarak ilerlemiş meme kanseri ve %69’unda opere edilebilir

meme kanseri olduğu tespit edilmiştir. Her iki tedavi grubunda hastaların yaklaşık yarısında ER-pozitif ve/veya PgR-pozitif hastalık olduğu belirlenmiştir.

Pertuzumab içermeyen benzer rejimlere ilişkin yayımlanmış veriler ile karşılaştırıldığında, üç tedavi kolunda da yüksek pTY oranları gözlenmiştir (bkz. Tablo 4). Kullanılan pTY tanımı fark etmeksizin tutarlı bir bulgu paterni gözlenmiştir. pTY oranları, hormon reseptörü negatif tümörleri olan (aralık: %65 ile %83,8) hastalar ile karşılaştırıldığında hormon reseptör-pozitif tümörleri olan alt grupta (aralık: %46,2 ile %50) daha düşük bulunmuştur.

pTY oranları opere edilebilir ve lokal olarak ilerlemiş hastalığı olan kişilerde benzer olmuştur. İnflamatuvar meme kanserli hasta sayısı kesin bir sonuç çıkarabilmek için çok azdır.

Tablo 4: NEOSPHERE (WO20697) ve TRYPHAENA (BO22280): Etkililik Genel Özeti (Tedavi Amaçlı Popülasyon)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Parametre	Trastuzumab +Dosetaksel N=107	PERTUZUMAB+ Trastuzumab+ Dosetaksel N=107	PERTUZUMAB+ Trastuzumab N=107	PERTUZUMAB +Dosetaksel N=96	PERTUZUMAB + Trastuzumab + FEC→ PERTUZUMAB Trastuzumab + Dosetaksel N=73	FEC→ PERTUZUMAB+ Trastuzumab + Dosetaksel N=75	PERTUZUMAB +TCH N=77
Memede pTY oranı (ypT0/is) n (%) [%95 GA] ¹	31 (%29) [20,6; 38,5]	49 (%45,8) [36,1; 55,7]	18 (%16,8) [10,3; 25,3]	23 (%24) [15,8; 33,7]	45 (%61,6) [49,5; 72,8]	43 (%57,3) [45,4; 68,7]	51 (%66,2) [54,6; 76,6]
pTY oranlarında fark ² [%95 GA] ³		+%16,8 [3,5; 30,1]	-%12,2 [-23,8; -0,5]	-%21,8 [-35,1; -8,5]	NA	NA	NA
p değeri (CMH testi için Simes düzeltmesiyle) ⁴		0,0141 (Trastuzumab +Dosetaksel karşı.)	0,0198 (Trastuzumab +Dosetaksel karşı.)	0,003 (PERTUZUMAB + Trastuzumab +Dosetaksel karşı.)	NA	NA	NA
Meme ve lenf bezinde pTY oranı (ypT0/is N0) n (%) [%95 GA]	23 (%21,5) [14,1; 30,5]	42 (%39,3) [30,3; 49,2]	12 (%11,2) [5,9; 18,8]	17 (%17,7) [10,7; 26,8]	41 (%56,2) [44,1; 67,8]	41 (%54,7) [42,7; 66,2]	49 (%63,6) [51,9; 74,3]
ypT0 N0 n (%) [%95 GA]	13 (%12,1) [6,6; 19,9]	35 (%32,7) [24; 42,5]	6 (%5,6) [2,1; 11,8]	13 (%13,2) [7,4; 22]	37 (%50,7) [38,7; 62,6]	34 (%45,3) [33,8; 57,3]	40 (%51,9) [40,3; 63,5]
Klinik Yanıt ⁵	79 (%79,8)	89 (%88,1)	69 (%67,6)	65 (%71,4)	67 (%91,8)	71 (%94,7)	69 (%89,6)

FEC: 5-florourasil, epirubisin, siklofosfamid; TCH: dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab, CMH: Cochran–Mantel–Haenszel

1. Pearson-Clopper yöntemi kullanılarak bir örnek iki terim için %95 GA.
2. PERTUZUMAB+Trastuzumab+Dosetaksel ve PERTUZUMAB+Trastuzumab tedavileri Trastuzumab+Dosetaksel ile karşılaştırılırken PERTUZUMAB+Dosetaksel, PERTUZUMAB+Trastuzumab+Dosetaksel ile karşılaştırılmaktadır.
3. Hauck-Anderson yöntemi kullanılarak iki yanıt oranının farkı için yaklaşık %95 GA.
4. Simes çokluluk düzeltmesiyle Cochran-Mantel-Haenszel testinden p değeri.
5. Klinik yanıt, neoadjuvan periyot sırasında en iyi genel TY veya KY yanıtına sahip hastaları temsil eder (primer meme lezyonunda).

BERENICE (WO29217)

BERENICE; HER2-pozitif lokal olarak ilerlemiş, inflamatuvar veya erken evre meme kanseri (primer tümörler > 2 cm çapında veya nod pozitif hastalık) olan 401 hastada gerçekleştirilmiş randomize olmayan, açık etiketli, çok merkezli, çok uluslu bir Faz II çalışmadır.

BERENICE çalışmasında iki paralel hasta grubu yer almıştır. Trastuzumab artı antrasiklin/taksan bazlı kemoterapi ile neoadjuvan tedavi için uygun olduğu değerlendirilen hastalar, cerrahi öncesinde aşağıdaki şekilde iki rejimden birini almak üzere randomize edilmiştir:

- Kohort A – iki haftalık yoğun doz doksorubisin ve siklofosfamid ile 4 siklus, ardından trastuzumab ve paklitaksel ile kombinasyon halinde PERTUZUMAB ile 4 siklus.
- Kohort B – 4 siklus FEC adından 4 siklus trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde PERTUZUMAB.

Cerrahi sonrasında tüm hastalar tedavi bir yıla tamamlanacak şekilde 3 haftada bir PERTUZUMAB ve trastuzumab almıştır.

BERENICE çalışmasının birincil sonlanım noktası, çalışmanın neoadjuvan tedavi periyodunda kardiyak güvenlilik olmuştur. Birincil kardiyak güvenlilik sonlanım noktası, yani NYHA Sınıf III/IV LVD ve LVEF düşüşlerinin insidansı, neoadjuvan koşullardaki önceki veriler ile uyumlu olmuştur (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.8).

Meme Kanserinin Adjuvan Tedavisi:

Adjuvan koşullarda, APHINITY çalışma verilerine göre, yüksek nüks riski olan HER2-pozitif erken evre meme kanseri hastaları lenf nod-pozitif veya hormon reseptörü negatif hastalığı olan hastalar olarak belirlenmiştir.

APHINITY (BO25126)

APHINITY, primer tümörü randomizasyondan önce eksize edilmiş, HER2-pozitif erken evre meme kanseri olan 4804 hastada yürütülmüş çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir Faz III çalışmadır. Hastalar daha sonra, adjuvan trastuzumab ve kemoterapi ile kombinasyon halinde, PERTUZUMAB veya plasebo alacak şekilde randomize edilmiştir. Araştırmacılar her bir hasta için aşağıda verilen antrasiklin bazlı veya antrasiklin bazlı olmayan kemoterapi rejimlerinden birini seçmiştir:

- 3 veya 4 siklus FEC veya 5-florourasil, doksorubisin ve siklofosfamid (FAC), ardından 3 ve 4 siklus dosetaksel veya 12 siklus haftalık paklitaksel

- 4 siklus AC veya epirubisin ve siklofosfamid (EC), ardından 3 ve 4 siklus dosetaksel veya 12 siklus haftalık paklitaksel
- Karboplatin ile kombinasyon halinde 6 siklus dosetaksel

PERTUZUMAB ve trastuzumab, ilk taksan içeren siklusun 1.gününden başlayarak her 3 haftada bir, toplamda 52 hafta boyunca (18 siklusa kadar) veya hastalık nüksüne, bilgilendirilmiş onam formunun geri çekilmesine veya kontrol altına alınamayan toksisite görülüne dek intravenöz olarak uygulanmıştır (bkz. Bölüm 4.2). Standart dozlarda 5-florourasil, epirubisin, doksorubisin, siklofosfamid, dosetaksel, paklitaksel ve karboplatin uygulanmıştır. Kemoterapinin tamamlanmasından sonra hastalara yerel klinik standartları uyarınca radyoterapi ve/veya hormon tedavisi uygulanmıştır.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, randomizasyondan ilk ipsilateral lokal veya bölgesel invaziv meme kanserinin nüksüne, uzak nükse, kontralateral invaziv meme kanserine veya herhangi bir sebepten ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmış olan invaziv hastalıksız sağkalımdır (IDFS). Sekonder etkililik sonlanım noktaları ikinci primer meme dışı kanseri içeren IDFS, genel sağkalım (OS), hastalıksız sağkalım (DFS), nüksüz aralık (RFI) ve uzak nüksüz aralıktır (DRFI).

Demografik özellikler iki tedavi kolu arasında iyi dengelenmiştir. Medyan yaş 51'dir ve hastaların %99'undan fazlası kadındır. Hastaların çoğunluğunda nod-pozitif (%63) ve/veya hormon reseptör-pozitif hastalık (%64) vardır ve hastaların çoğu beyaz ırka mensuptur (%71).

45,4 haftalık medyan izlem döneminden sonra APHINITY çalışması, plasebo almak üzere randomize edilmiş olan hastalar ile kıyaslandığında PERTUZUMAB almak için randomize edilmiş hastalarda nüks etme ve ölüm riskinde %19 oranında (tehlike oranı [HR] = 0,81; %95 GA 0,66, 1,00 p-değeri 0,0446) bir düşüş göstermiştir.

APHINITY çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 5'te ve Şekil 3'te özetlenmiştir.

Tablo 5: Genel Etkililik: ITT Popülasyonu

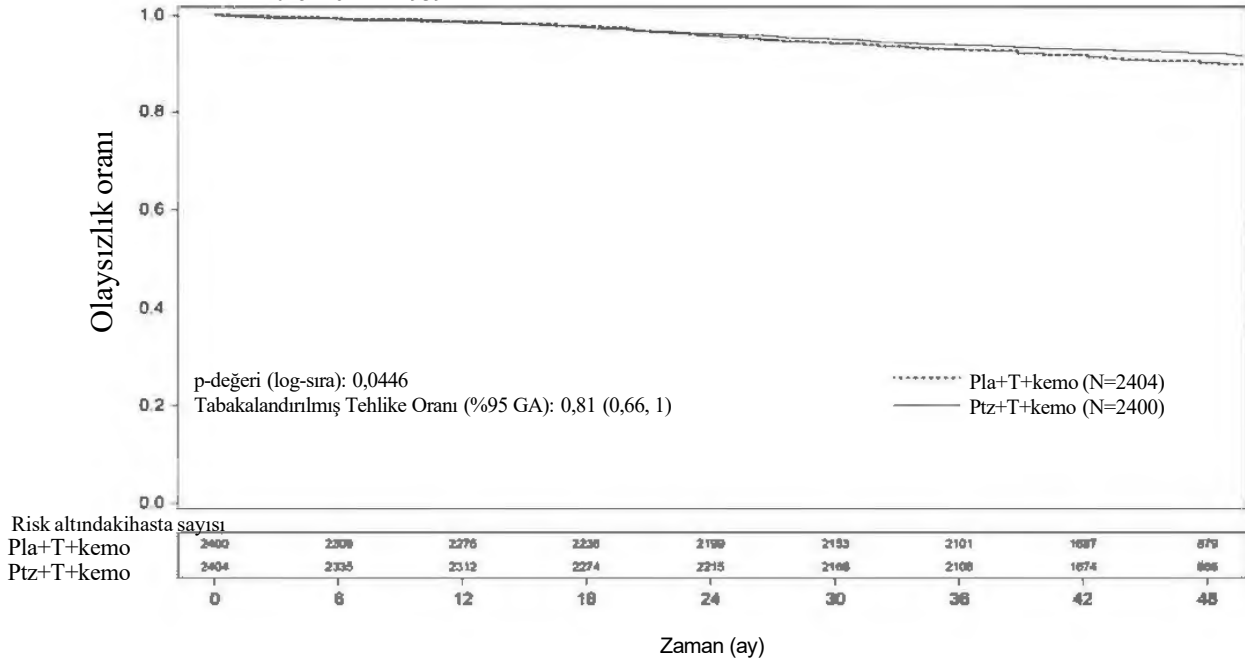
	PERTUZUMAB + trastuzumab + Kemoterapi N=2400	Plasebo + trastuzumab + Kemoterapi N=2404
<i>Birincil Sonlanım Noktası</i>		
İnvaziv Hastalıksız Sağkalım (IDFS)		
Olaylı hasta sayısı (%)	171 (%7,1)	210 (%8,7)
HR [%95 GA]	0,81 [0,66, 1]	
p-değeri (Log-Sıra testi, tabakalandırılmış ¹)	0,0446	
3 yıl olaysızlık oranı ² [%95 GA]	94,1 [93,1, 95]	93,2 [92,2, 94,3]
<i>Sekonder Sonlanım Noktaları¹</i>		
İkinci primer meme dışı kanser dahil IDFS		
Olaylı hasta sayısı (%)	189 (%7,9)	230 (%9,6)
HR [%95 GA]	0,82 [0,68, 0,99]	
p-değeri (Log-Sıra testi, tabakalandırılmış ¹)	0,043	
3 yıl olaysızlık oranı ² [%95 GA]	93,5 [92,5, 94,5]	92,5 [91,4, 93,6]

Hastaliksız Sağkalım (DFS)		
Olaylı hasta sayısı (%)	192 (%8)	236 (%9,8)
HR [%95 GA]	0,81 [0,67, 0,98]	
p-değeri (Log-Sıra testi, tabakalandırılmış ¹)	0,0327	
3 yıl olaysızlık oranı ² [%95 GA]	93,4 [92,4, 94,4]	92,3 [91,2, 93,4]
Genel Sağkalım (OS)³		
Olaylı hasta sayısı (%)	80 (%3,3)	89 (%3,7)
HR [%95 GA]	0,89 [0,66, 1,21]	
p-değeri (Log-Sıra testi, tabakalandırılmış ¹)	0,4673	
3 yıl olaysızlık oranı ² [%95 GA]	97,7 [97, 98,3]	97,7 [97,1, 98,3]

1. Tüm analizler nodal durumu, protokol versiyonu, merkezi hormon reseptör durumu ve adjuvan kemoterapi rejimine göre tabakalandırılmıştır.
2. 3 yıllık olaysızlık oranı Kaplan-Meier tahminlerinden türetilmiştir.
3. İlk ara analizden elde edilen veriler

Şekil 3: İnvaziv Hastaliksız Sağkalım için Kaplan-Meier Eğrisi

Tedavi Rejimine göre İlk IDFS Olgusuna kadar geçen süre (ay) için Kaplan Meier Grafiği, ITT Popülasyon
Protokol: BIG 4-11/B025126/TOC4939G



IDFS= invaziv hastaliksız sağkalım; GA= güven aralığı; Pla= plasebo; Ptz= pertuzumab; T= trastuzumab.

4 yılda IDFS tahmini PERTUZUMAB ile tedavi edilen grupta %92,3 iken plasebo ile tedavi edilen grupta %90,6'dır. Tahminin yapıldığı sırada medyan izlem dönemi 45,4 aydır.

Alt grup Analizinin Sonuçları

Birincil analiz yapıldığı sırada PERTUZUMAB'nın faydaları, nod-pozitif veya hormon reseptör-negatif hastalığı olan hastalardan oluşan yüksek nüks riski taşıyan hastaların olduğu alt gruplarda daha belirgindir (bkz. Tablo 6).

Tablo 6: Nodal durum ve hormon reseptör durumuna göre alt gruplarda etkililik sonuçları¹

Popülasyon	IDFS olgu sayısı/Toplam N (%)		Tabakalandırılmamış HR (%95 GA)
	PERTUZUMAB + trastuzumab + kemoterapi	Plasebo + trastuzumab + kemoterapi	
Nodal durum			
Pozitif	139/1503 (%9,2)	181/1502 (%12,1)	0,77 (0,62, 0,96)
Negatif	32/897 (%3,6)	29/902 (%3,2)	1,13 (0,68, 1,86)
Hormon reseptör durumu			
Negatif	71/864 (%8,2)	91/858 (%10,6)	0,76 (0,56, 1,04)
Pozitif	100/1536 (%6,5)	119/1546 (%7,7)	0,86 (0,66, 1,13)

¹ Çoklu karşılaştırmalar için ayarlama yapılmadan önceden tanımlanmış alt grup analizleri, bu yüzden sonuçlar tanımlayıcı olarak kabul edilmiştir.

Lenf nodu pozitif alt grupta IDFS oranları tahminleri PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında sırasıyla 3 yılda %92'ye karşı %90,2 ve 4 yılda %89,9'a karşı %86,7'dir. Lenf nodu negatif alt grupta IDFS oranlarının tahminleri PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında sırasıyla 3 yılda %97,5'e karşı %98,4 ve 4 yılda %96,2'ye karşı %96,7'dir. Hormon reseptör negatif alt grupta IDFS oranlarının tahminleri PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında sırasıyla 3 yılda %92,8'e karşı %91,2 ve 4 yılda %91'e karşı %88,7'dir. Hormon reseptör pozitif alt grupta IDFS oranlarının tahminleri PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastalarda plasebo ile tedavi edilen hastalarla kıyaslandığında sırasıyla 3 yılda %94,8'e karşı %94,4 ve 4 yılda %93'e karşı %91,6'dır.

Hasta Tarafından Raporlanan Sonuçlar

İkincil sonlanım noktaları, EORTC QLQ-C30 ve EORTC QLQ-BR23 anketlerini kullanarak hasta tarafından bildirilen küresel sağlık durumunu, rolü, fiziksel fonksiyonun değerlendirilmesini ve tedavi semptomlarını içermiştir. Hasta tarafından bildirilen sonuçların analizinde, 10 puanlık bir fark klinik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların fiziksel fonksiyonu, küresel sağlık durumu ve diyare skorları her iki tedavi kolunda da kemoterapi sırasında klinik olarak anlamlı değişiklik göstermiştir. Fiziksel fonksiyonda başlangıça göre ortalama azalma PERTUZUMAB kolunda -10,7 (%95 GA, -11,4, -10) ve plasebo kolunda -10,6 (%95 GA, -11,4, -9,9) olmuştur, küresel sağlık durumu ise PERTUZUMAB kolunda -11,2 (%95 GA, -12,2, -10,2) ve plasebo kolunda -10,2 (%95 GA, -11,1, -9,2) olmuştur. Diyare semptomlarındaki değişiklik PERTUZUMAB kolunda +22,3 (%95 GA, 21, 23,6) artışa karşılık plasebo kolunda +9,2 (%95 GA, 8,2, 10,2) olmuştur.

Bundan sonra, her iki kolda da fiziksel fonksiyon ve küresel sağlık durumu skorları, hedefe yönelik tedavi sırasında başlangıç değerlerine dönmüştür. PERTUZUMAB kolunda HER2 tedavisinden sonra diyare semptomları başlangıç değerlerine

dönmüştür.

PERTUZUMAB'nın trastuzumab ve kemoterapiye eklenmesi, hastaların çalışma boyunca genel rol fonksiyonunu etkilememiştir.

İmmünojenisite:

CLEOPATRA pivotal çalışmasındaki hastalar, çoklu zaman noktalarında PERTUZUMAB'ya karşı anti-antikorlar (AİA) açısından test edilmiştir. PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %3,3'ü (13/389 hasta) ve plaseboyla tedavi edilen hastaların yaklaşık %6,7'si (25/372 hasta) AİA'lar açısından pozitif sonuç vermiştir. BERENICE çalışmasında PERTUZUMAB ile tedavi edilen hastaların %4,1'i (16/392) AİA açısından pozitif sonuç vermiştir. Bu hastaların hiçbirinde, AİA ile doğrudan ilişkilendirilen ciddi anafilaktik/aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Çeşitli tiplerde ilerlemiş maligniteler bulunan, PERTUZUMAB'yı tek ajan ya da kombinasyon olarak 3 haftada bir 30-60 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla 2 ile 25 mg/kg aralığındaki dozlarda alan farklı klinik çalışmalara (faz I, II ve III) katılmış 481 hastadan elde edilen verilerle bir popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır.

Emilim:

Pertuzumab intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmaktadır.

Dağılım:

Tüm klinik çalışmalar genelinde, tipik bir hastada santral (Vc) ve periferik (Vp) kompartmanda dağılım hacmi sırasıyla 3,11 litre ve 2,46 litre olmuştur.

Biyotransformasyon:

Pertuzumab'nın metabolizması doğrudan incelenmemiştir. Antikorlar, temel olarak katabolizma yoluyla temizlenir.

Eliminasyon:

Pertuzumabın medyan klerensi (Kl) 0,235 litre/gün, medyan yarılanma ömrü ise 18 gündür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

PERTUZUMAB, önerilen doz aralığı dahilinde doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Popülasyon farmakokinetik analizi temelinde, 65 yaş altı (n=306) ve 65 yaş ve üzeri (n=175) hastalar arasında PERTUZUMAB farmakokinetiğinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

PERTUZUMAB için böbrek yetmezliğiyle ilgili özel çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizi sonuçları temelinde, hafif (kreatinin klerensi [KrKl] 60-90 ml/dak, N=200) ve orta şiddette böbrek yetmezliği (KrKl 30-60 ml/dak, N=71) olan hastalarda PERTUZUMAB maruziyetinin, böbrek fonksiyonu normal hastaların (KrKl > 90 ml/dak, N=200) PERTUZUMAB maruziyeti ile benzerdir. KrKl aralığında (27-244 ml/dak), KrKl ve PERTUZUMAB maruziyeti arasında ilişki gözlenmemiştir.

Diğer özel popülasyonlar:

Popülasyon farmakokinetik analizi yaş, cinsiyet ve etnik kökene (Japon ve Japon olmayanlar karşılaştırıldığında) bağlı herhangi bir farmakokinetik farkını ortaya koymamıştır. Başlangıç albümin ve yağsız vücut ağırlığı klerensi etkileyen en önemli kovaryantlardır. Medyan klerens daha yüksek başlangıç albümin konsantrasyonları olan hastalarda düşerken, daha yüksek yağsız vücut ağırlığı olan hastalarda artmıştır. Ancak, önerilen PERTUZUMAB dozu ve planında gerçekleştirilen duyarlılık analizleri, bu iki kovaryantın uç değerlerinde, klinik öncesi tümör ksenograft modellerinde, belirlenen hedef kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşma kapasitesinin anlamlı düzeyde etkilenmediğini göstermiştir. Bu nedenle, bu kovaryantlara dayanarak PERTUZUMAB dozajının ayarlanması gerekmemektedir.

NEOSPHERE ve APHINITY çalışmalarındaki pertuzumabın farmakokinetik (PK) sonuçları daha önceki popülasyon PK modelinden elde edilen tahminler ile tutarlıdır. Erken evre meme kanseri hastalarında metastatik meme kanseri hastalarına kıyasla pertuzumab farmakokinetiğinde hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Pertuzumabın etkisini değerlendirmek için hayvanlar üzerinde spesifik fertilité çalışmaları yapılmamıştır. Sinomolgus maymunu üzerinde yapılan tekrarlayan doz toksisite çalışmasında erkek üreme organları üzerindeki istenmeyen etkilere ilişkin kesin sonuçlara ulaşılamamaktadır.

Üreme toksikolojisi çalışmaları, gebe sinomolgus maymunları üzerinde (gestasyon günü (GD) 19'dan 50'ye) 30 ile 150 mg/kg başlangıç dozlarında ve ardından iki haftada bir verilen 10-100 mg/kg dozlarda yürütülmüştür. C_{maks} temel alındığında bu doz seviyeleri insanlar için önerilen dozdan 2,5 ila 20 kat daha yüksek klinik olarak anlamlı maruziyete neden olmuştur. Pertuzumabın GD19 - GD50 aralığında (organogenez dönemi) intravenöz uygulanması embriyotoksik olmuş, GD25 - GD70 arasında embriyon-fetüs ölümü doza bağlı olarak artmıştır. 2 haftalık 10, 30 ve 100 mg/kg pertuzumab dozlarıyla (C_{maks} temel alındığında insanlar için önerilen dozun 2,5 ile 20 kat fazlası) tedavi edilen gebe dişi maymunların embriyon-fetüs ölümü sırasıyla %33, %50 ve %85 olmuştur. GD100'deki sezaryen doğumda, tüm pertuzumab doz gruplarında oligohidramniyoz, rölatif akciğer ve böbrek ağırlığında azalma ve renal

gelişim geriliği ile tutarlı mikroskobik böbrek hipoplazisi kanıtı saptanmıştır. Bunlara ek olarak, oligohidramniyoza sekonder fetüs büyümesinin kısıtlanmasıyla tutarlı şekilde akciğer hipoplazisi (30 mg/kg grubunda 1/6 ve 100 mg/kg grubunda 1/2), ventriküler septal defektler (30 mg/kg grubunda 1/6), ventrikül duvarında incelme (100 mg/kg grubunda 1/2) ve minör iskelet defektleri (eksternal – 30 mg/kg grubunda 3/6) tespit edilmiştir. Pertuzumab maruziyeti tüm tedavi gruplarının yavrularında GD100'deki %29-40'lık maternal serum seviyesinde rapor edilmiştir.

Sinomolgus maymunlarında, 150 mg/kg'ye kadar haftalık intravenöz pertuzumab uygulaması genelde iyi tolere edilmiştir. 15 mg/kg ve üzeri dozlarda, tedavi ile ilişkili aralıklı hafif şiddetli ishal tespit edilmiştir. Maymunların bir alt grubunda, kronik dozlama (7 ile 26 haftalık dozlar) ciddi sekretuar ishal epizotlarına yol açmıştır. İshal, intravenöz sıvı replasmanı tedavisi dahil destekleyici bakım ile kontrol altına alınmıştır (bir hayvana ötanazi uygulanması hariç, 50 mg/kg/doz).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Glasiyel asetik asit
L-Histidin
Sukroz
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su
Sodium Hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

PERTUZUMAB ile polivinilklorür (PVC) veya PVC olmayan, polietilen de dahil polyolefin torbalar arasında herhangi bir uyumsuzluk gözlenmemiştir. Pertuzumab bu tür çözeltilerde kimyasal ve fiziksel olarak stabil olmadığından, Pertuzumab'ı seyreltmek için glukoz (%5) çözeltisi kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon:

18 ay

Seyreltilmiş çözelti:

Kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite 25°C'de 24 saat için kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Ürün hemen kullanılmazsa kullanım sırasındaki saklama süreleri ile kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve dilüsyon, kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece, normalde 2 ile 8°C'de 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.

Flakonu çalkalamayınız.

Tıbbi ürünün seyreltikten sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda bütül kauçuk tıpalı 14 mL çözelti içeren Tip I cam flakon.

Her bir kutu 1 adet flakon içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PERTUZUMAB herhangi bir antimikrobiyal koruyucu içermez. Bu sebeple, infüzyon için hazırlanan çözeltinin sterilitesini sağlamak için dikkatli olunmalıdır ve çözelti bir sağlık uzmanı tarafından hazırlanmalıdır.

PERTUZUMAB tek kullanımlıktır ve intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Flakon çalkalanmamalıdır. Flakondaki PERTUZUMAB konsantrasyonunun 14 mL'si flakondan steril bir iğne ve enjektör ile çekilmeli ve %0,9'luk sodyum klorür içeren (9 mg/mL) 250 mL PVC veya PVC olmayan polyolefin infüzyon torbalarında çözelti hazırlanmalıdır. Seyreltmenin ardından çözeltinin 1 mL'si, iki adet flakon gerektiren başlangıç dozu için yaklaşık 3,02 mg (840 mg/278 mL) pertuzumab; bir adet flakon gerektiren idame dozu için ise yaklaşık 1,59 mg pertuzumab içermelidir (420 mg/264 mL). Torba, çözeltiyi karıştırmak üzere köpük oluşumunu önlemek için hafifçe baş aşağı çevrilmelidir.

Parenteral tıbbi ürünler, uygulama öncesinde partikül madde ve renk değişikliği açısından, görsel olarak incelenmelidir. Partikül ya da renk değişimi gözlemlenmesi durumunda çözelti kullanılmamalıdır. İnfüzyon hazırlandığında hemen uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Yerlika İlaç San ve Tic. A.Ş.

Barbaros Mah. Al Zambak Sok. Varyap Meridian Sitesi,

A Blok Grand Tower Kat:7 D:76

34746, Ataşehir-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2026/268

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.07.2026

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ