

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERCEPTIN 150 mg infüzyonluk çözelti için konsantre toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. Sulandırılmış HERCEPTIN çözeltisi 21 mg/mL trastuzumab içerir. Trastuzumab, memeli (Çin hamster yumurtalığı) hücre süspansiyon kültüründen üretilen ve özel viral inaktivasyon ve uzaklaştırma işlemlerini içeren iyon değişim ve afinite kromatografisi ile saflaştırılan bir humanize IgG1 monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz.
Liyofilize toz, beyaz ila açık sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme Kanseri

Metastatik Meme Kanseri (MMK):

HERCEPTIN, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden (immünohistokimya ile 3+ veya FISH +) metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak endikedir. Önceki kemoterapi protokolleri, bir taksan ve antrasiklin içermelidir veya bu tedavileri almasında kontrendikasyon olmalıdır. Hormon reseptörü pozitif ise hormonal tedavi altında progresyon olması veya hastanın hormonal tedavi almasında kontrendikasyon olması gerekmektedir.
- Metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş ve antrasiklin tedavisinin uygun olmadığı hastaların tedavisinde paklitaksel ile kombine olarak.
- Metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde dosetaksel ile kombine olarak

Erken Evre Meme Kanseri (EEMK):

İmmünohistokimyasal yöntemlerle HER2 (+++) veya FISH/CISH yöntemi ile HER2 (+) meme kanserli hastaların adjuvant veya neoadjuvant tedavisinde endikedir. Bu alanda kullanımda aşağıdaki hasta özellikleri esas alınmalıdır:

1-Lenf nodu tutulumu olan veya lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde
2-Lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant tedavisinde
3-Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, aşağıdaki bulgulardan biri olması durumunda

- a) Hormon reseptörlerin negatif olması
- b) Tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması
- c) Grade 2 veya 3 olması
- d) Yaşın 35'den küçük olması

İleri Evre Gastrik Kanser

HER2 neu pozitifliği, hem immunhistokimyasal yöntemle +2/+3 ve hem FISH-CISH ile pozitif olarak saptanan metastatik mide veya özofagogastrik bileşke yerleşimli adenokanserli ve daha önce metastatik hastalığı için kemoterapi uygulanmamış olan hastalarda sispaltin ile kapesitabin ya da 5-Florourasil içeren kemoterapi rejimleri ile kombine olarak kullanımı endikedir. Doğru ve valide edilmiş tayin yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HERCEPTIN tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır (bkz. Bölüm 4.4. ve 5.1). HERCEPTIN tedavisi sadece sitotoksik kemoterapi uygulamalarında deneyimli klinisyen tarafından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4) ve yalnızca bir doktor veya hemşire tarafından uygulanmalıdır.

Doğru formülasyonun (intravenöz veya subkutan sabit doz) hastaya reçete edildiği gibi uygulandığından emin olmak için ürün etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir. HERCEPTIN intravenöz formülasyonu subkutan kullanım için tasarlanmamıştır ve sadece intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır.

Medikasyon hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab içeren başka bir ürün (trastuzumab emtansine veya trastuzumab deruxtecan vb.) değil, HERCEPTIN (trastuzumab) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

Metastatik meme kanseri

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu: Başlangıç için önerilen 4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Sonraki dozlar: Önerilen, haftalık idame HERCEPTIN dozu, yükleme dozundan bir hafta sonra başlamak üzere 2 mg/kg vücut ağırlığıdır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, idame dozları 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

3 haftalık doz rejimi:

Başlangıç için önerilen 8 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Yükleme dozunun 3 hafta sonrasında, 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan önerilen 6 mg/kg vücut ağırlığı idame dozları, başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

Paklitaksel veya dosetaksel ile kombine olarak uygulanması:

Pivotal çalışmalarda (H0648g, M77001) paklitaksel veya dosetaksel, ilk doz HERCEPTIN'in (bkz. paklitaksel ve dosetaksel Kısa Ürün Bilgisi) ertesi günü ve önceki HERCEPTIN dozu iyi tolere edilmiş ise uygulanan sonraki HERCEPTIN dozlarının hemen akabinde uygulanmıştır.

Erken evre meme kanseri

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu: Başlangıç için önerilen 4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN, doksorubisin ve siklofosfamid ile kemoterapiyi takiben paklitaksel ile eş zamanlı olarak 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Sonraki dozlar: Önerilen, haftalık idame HERCEPTIN dozu, doksorubisin ve siklofosfamid ile kemoterapiyi takiben paklitaksel ile eş zamanlı olarak 2 mg/kg vücut ağırlığıdır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, doz 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

3 haftalık doz rejimi:

Başlangıç için önerilen 8 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Yükleme dozunun 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan önerilen 6 mg/kg vücut ağırlığı idame dozları, başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

Kemoterapi kombinasyonu dozlaması için Bölüm 5.1'e bakınız.

İleri evre gastrik kanser

3 haftalık doz rejimi:

Başlangıç için önerilen 8 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Yükleme dozunun 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan önerilen 6 mg/kg vücut ağırlığı idame dozları, başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

Tedavi süresi:

Metastatik meme kanserli veya ileri evre gastrik kanserli hastalar, hastalık progresyonuna kadar HERCEPTIN ile tedavi edilmelidir. Erken evre meme kanserli hastalar 1 yıl boyunca veya hastalık rekürrensine kadar (hangisi önce ortaya çıkarsa) tedavi edilmelidir. Erken evre meme kanseri HER2 IHC ile 3+ veya FISH/CISH ile pozitif olan hastaların adjuvan tedavisinde bir yılı aşmayacak şekilde hekimin uygun

göreceği süre kadar kullanılmalıdır. Hastalık progresyonunda kullanılmaz. Hekim hasta ve hastalıkla ilgili nedenlerle tedaviyi daha erken sonlandırabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Kaçırılan dozlar:

Eğer hasta, bir hafta ya da daha kısa bir süre HERCEPTIN dozunu kaçırsa, her zamanki HERCEPTIN idame dozu (haftalık rejimde 2 mg/kg; 3 haftalık rejimde 6 mg/kg) en kısa sürede verilmelidir. Bir sonraki planlanan siklus beklenmemelidir. Sonraki HERCEPTIN idame dozları haftalık veya 3 haftalık doz rejimine uygun olarak 7 gün ya da 21 gün sonra uygulanmaya devam edilmelidir.

Eğer hasta, bir haftadan fazla bir süre için HERCEPTIN dozunu kaçırsa, en kısa sürede HERCEPTIN yükleme dozu (haftalık rejimde 4 mg/kg; 3 haftalık rejimde 8 mg/kg) 90 dakika süresince tekrar verilmelidir. Sonraki HERCEPTIN idame dozları (haftalık rejimde 2 mg/kg; 3 haftalık rejimde 6 mg/kg) haftalık veya 3 haftalık doz rejimine uygun olarak 7 gün ya da 21 gün sonra uygulanmaya devam edilmelidir.

Doz azaltımı:

Klinik çalışmalar sırasında HERCEPTIN dozunda hiçbir azaltma yapılmamıştır. Hastalar reverzibl, kemoterapinin indüklediği miyelosupresyon dönemlerinde HERCEPTIN tedavisine devam edebilirler, fakat bu süre içerisinde, nötropeni komplikasyonlarının oluşumuna karşı dikkatle takip edilmelidirler. Kemoterapinin azaltılması veya doza ara verilmesi ile ilgili spesifik talimatlara uyulmalıdır.

Eğer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) için düşüş oranı, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazlasıya ve %50'nin altına düşüyorsa, tedavi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden SVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. Eğer SVEF değeri düzelmiyorsa veya daha da azalıyorsa, veya semptomatik konjestif kardiyak yetmezlik gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

HERCEPTIN yükleme dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. HERCEPTIN intravenöz infüzyonu anafilaksiyi yönetecek şekilde hazırlanmış bir sağlık mesleği mensubu tarafından uygulanmalıdır ve bir acil durum kiti bulunmalıdır. Hastalar ilk infüzyonun başlangıcından 6 saat sonrasına ve sonraki infüzyonların başlangıcından 2 saat sonrasına kadar ateş ve titreme gibi semptomlar ve infüzyonla ilişkili diğer semptomlar için gözlemlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Ara verme veya infüzyon hızını azaltma bu çeşit semptomların kontrol altına alınmasına yardımcı olabilir. Semptomlar hafiflediğinde infüzyona devam edilebilir.

Eğer başlangıç dozu iyi tolere edilirse, sonraki dozlar 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanabilir.

HERCEPTIN'ın uygulamadan önce sulandırma talimatı için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Yaşlılarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaş ve böbrek yetmezliğinin trastuzumab atılımını etkilediği gösterilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda HERCEPTIN'in güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalarda HERCEPTIN'in kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olanlarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaş ve böbrek yetmezliğinin trastuzumab atılımını etkilediği gösterilmemiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Trastuzumab, murin proteinleri veya HERCEPTIN'in içerisinde bulunan, Bölüm 6.1'de verilen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

İlerlemiş maligniteye bağlı olarak dinlenme sırasında ciddi dispne veya destekleyici oksijen tedavisi gereksinimi.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HER2 testi, test prosedürlerinin mutlaka uygun validasyon koşullarını sağlayan uzman laboratuvarlarda yaptırılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Adjuvan koşullarda daha önce HERCEPTIN kullanmış olan hastaların, HERCEPTIN ile yeniden tedavi edilmesine ilişkin klinik çalışmalardan elde edilmiş veri bulunmamaktadır.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu
Genel bilgiler

HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarda kalp yetmezliği (New York Kalp Birliği [NYHA] Sınıf II-IV) veya asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu riski daha yüksektir. Bu durumlar tek başına veya paklitaksel ya da dosetaksel ile kombinasyon halinde, özellikle antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapi ardından HERCEPTIN alan hastalarda gözlenmiştir. Bu durum orta ila ileri derecede olabilir ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İlave olarak, artmış kardiyak riski bulunan hastaların (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, SVEF < %55, ileri yaş) tedavisi sırasında çok dikkat edilmelidir.

HERCEPTIN ile tedavi edilmeye aday hastalar, özellikle önceden antrasikline ve siklofosfamide (AC) maruz kalanlar, anamnez ve fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya Çoklu Geçişli Alım Taraması (MUGA-taraması) veya manyetik rezonans görüntüleme içeren kapsamlı temel kardiyak incelemelerine tabi

tutulmalıdır. Monitorizasyon, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların saptanmasına yardımcı olabilir. Başlangıçta yapılan kardiyak değerlendirmeler, tedavi sırasında her 3 ayda bir, tedavinin bitiminin ardından ise her 6 ayda bir, son HERCEPTIN uygulamasını izleyen 24. aya kadar tekrarlanmalıdır. HERCEPTIN ile tedaviye karar verilmeden önce dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Trastuzumab, tüm mevcut verilerin popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak HERCEPTIN tedavisinin sonlandırılmasının ardından 7 aya kadar dolaşım sisteminde kalabilir (bkz. Bölüm 5.2). HERCEPTIN tedavisinin sonlandırılmasından sonra antrasiklin tedavisi alan hastalar kardiyak fonksiyon bozukluğu bakımından yüksek risk altında olabilirler. Eğer mümkünse, hekimler HERCEPTIN tedavisi sonlandırıldıktan sonra 7. aya kadar antrasiklin bazlı tedaviden kaçınmalıdır. Antrasiklinler kullanılıyorsa, hastanın kardiyak fonksiyonu dikkatle gözlenmelidir.

Başlangıçtaki taramanın ardından kardiyovasküler endişelerin bulunduğu hastalarda resmi kardiyolojik değerlendirme dikkate alınmalıdır. Tüm hastalarda kardiyak fonksiyon tedavi boyunca (örneğin, her 12 haftada bir) gözlenmelidir. Bu gözlem, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların saptanmasına yardımcı olabilir. Asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda daha sık gözlem (örneğin, her 6-8 haftada bir) faydalı olabilir. Eğer hastalarda sol ventriküler işlevde düşüş devam ediyor ancak asemptomatik olarak kalıyorsa ve hastalar HERCEPTIN tedavisinden klinik fayda göremiyorsa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalarda HERCEPTIN kullanımına devam edilmesi veya yeniden başlanmasının güvenliliği prospektif olarak çalışılmamıştır. Eğer SVEF için düşüş oranı, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazlasıya ve %50'nin altına düşüyorsa, tedavi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden SVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. SVEF değeri düzelmiyorsa veya daha da azalıyorsa veya semptomatik kardiyak yetmezlik gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir.

HERCEPTIN tedavisi sırasında semptomatik kardiyak yetmezlik gelişirse, hasta, konjestif kalp yetmezliği için standart tedavi seçenekleriyle tedavi edilmelidir. Pivotal çalışmalarda konjestif kalp yetmezliği veya asemptomatik, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen çoğu hasta, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ve bir beta blokör içeren standart tıbbi tedaviyle iyileşmiştir. Kardiyak semptomları olan ve HERCEPTIN tedavisinden klinik fayda gören hastaların çoğu, ilave klinik kardiyak olaylar yaşamaksızın HERCEPTIN tedavisine devam etmiştir.

Metastatik meme kanseri:

Metastatik meme kanserinde HERCEPTIN ve antrasiklinler kombinasyon halinde eş zamanlı verilmemelidir.

Daha önce antrasiklin alan metastatik meme kanserli hastalar ayrıca HERCEPTIN tedavisi ile kardiyak fonksiyon bozukluğu riski altındadır ancak bu risk HERCEPTIN ve antrasiklinlerin eş zamanlı kullanımıyla oluşan riskten daha düşüktür.

Erken evre meme kanseri (EEMK):

Erken evre meme kanseri hastalarında kardiyak değerlendirme, başlangıçta yapıldığı şekilde tedavi boyunca her 3 ayda bir ve en son HERCEPTIN uygulamasını izleyen 24 ay boyunca her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Antrasiklin içeren kemoterapi gören hastalarda daha fazla gözlem yapılması önerilmektedir. Son HERCEPTIN uygulamasından itibaren 5 yıl boyunca veya SVEF’de devam eden düşüş gözleniyorsa daha uzun süre boyunca yılda bir kez gözlem yapılmalıdır.

Miyokard enfarktüsü, tıbbi tedavi gerektiren angina pectoris, geçmişte veya halihazırda devam eden konjestif kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II-IV), SVEF<%55, diğer kardiyomiyopatiler, tıbbi tedavi gerektiren kardiyak aritmi, klinik açıdan önemli kardiyak valvüler hastalık, aktif olarak kontrol edilmeyen hipertansiyon (standart, uygun tıbbi tedaviyle kontrol edilen hipertansiyonu olan hastalar uygun) ve hemodinamik etkili perikardiyal efüzyon geçmişi olan hastalar, HERCEPTIN ile yapılan adjuvan ve neoadjuvan EEMK pivot çalışmalarına dahil edilmemiştir ve bu sebeple bu hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Adjuvan tedavi:

HERCEPTIN ve antrasiklinler kombinasyon halinde adjuvan tedavide eş zamanlı verilmemelidir.

EEMK hastalarında HERCEPTIN’in antrasiklin içeren kemoterapi sonrasında uygulanması ile, antrasiklin içermeyen dosetaksel ve karboplatinli rejimle uygulanması karşılaştırıldığında, semptomatik ve asemptomatik kardiyak olayların insidansında artış gözlenmiştir. İnsidans, HERCEPTIN taksanlarla eş zamanlı uygulandığında, taksanlar sonrasında uygulanmasına kıyasla daha belirgin olmuştur. Kullanılan tedavi rejiminden bağımsız olarak, semptomatik kardiyak olayların çoğu ilk 18 ay içinde meydana gelmiştir. Yapılan üç pivotal çalışmadan, 5,5 yıllık medyan takip verileri bulunan birinde (BCIRG006), iki karşılaştırma kolunda (antrasiklin artı siklofosfamid ardından taksan ve taksan, karboplatin ve HERCEPTIN) yaklaşık %1 oranına kıyasla, antrasiklin tedavisi ardından bir taksan ile eş zamanlı HERCEPTIN uygulanan hastalarda, semptomatik kardiyak veya SVEF olaylarının kümülatif oranında %2,37 sürekli artış gözlenmiştir.

Kardiyak olaylarla ilgili risk faktörleri, dört büyük adjuvan çalışmada, ileri yaş (>50 yaş), paklitaksel tedavisinin başlangıcında, tedavinin başlatılmasının önce veya sonraki düşük SVEF (<%55) seviyesi, SVEF’nin 10-15 puan düşmesi ve öncesinde veya eş zamanlı anti hipertansif tıbbi ilaçların kullanılması olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapinin tamamlanmasının ardından HERCEPTIN alan hastalarda, kardiyak fonksiyon bozukluk riskinin, HERCEPTIN başlanmasından önce kullanılan yüksek kümülatif doz antrasiklin ve vücut kitle indeksi ile (VKİ)>25 kg/m² ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Neoadjuvan-adjuvan tedavi:

Neoadjuvan-adjuvan tedaviye uygun EEMK hastaları için, HERCEPTIN antrasiklinlerle eş zamanlı olarak sadece kemoterapi-uygulanmamış hastalarda ve sadece düşük doz

antrasiklin rejimleri ile birlikte kullanılmalıdır (maksimum kümülatif dozlar: 180 mg/m² doksorubisin veya 360 mg/m² epirubisin).

Eğer hastalar neoadjuvan koşulda tam kür düşük doz antrasiklinlerle ve HERCEPTIN ile eş zamanlı olarak tedavi edilmişse, cerrahiden sonra ilave sitotoksik kemoterapi verilmemelidir. Diğer durumlarda, ilave sitotoksik kemoterapi ihtiyacı olup olmadığına dair karar bireysel faktörlere göre verilir.

Trastuzumabın düşük doz antrasiklin rejimi ile eş zamanlı uygulanması ile ilgili deneyim iki çalışma ile sınırlıdır (MO16432 ve BO22227).

Pivot çalışma MO16432’de HERCEPTIN, üç siklus doksorubisin (kümülatif doz 180 mg/m²) içeren neoadjuvan kemoterapi ile eşzamanlı uygulanmıştır.

HERCEPTIN kolundaki semptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu insidansı % 1,7’dir.

Pivot çalışma BO22227; eş primer farmakokinetik ve etkililik sonlanım noktaları (sırasıyla, 8. siklus doz öncesi trastuzumab C_{çukur} ve kesin cerrahide pCR oranı) doğrultusunda HERCEPTIN subkütan formülasyonu ile tedavinin, HERCEPTIN intravenöz formülasyonu tedavisine göre eşit etkili olduğunu göstermek üzere tasarlanmıştır. Pivot çalışma BO22227’de HERCEPTIN, dört siklus epirubisin (kümülatif doz 300 mg/m²) içeren neoadjuvan kemoterapiyle eşzamanlı uygulanmıştır; 70 ayı aşan bir medyan takipte, intravenöz HERCEPTIN kolunda kalp yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği insidansı %0,3 olarak belirlenmiştir.

Neoadjuvan-adjuvan tedavide klinik deneyim 65 yaş üzeri hastalar ile sınırlıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR’ler) ve aşırı duyarlılık:

HERCEPTIN infüzyonu ile dispne, hipotansiyon, hırıltı, hipertansiyon, bronkospazm, supraventriküler taşiaritmi, düşük oksijen saturasyonu, anafilaksi, solunum zorluğu, ürtiker ve anjiyoödem de içeren infüzyonla ilişkili ciddi reaksiyonlar (İİR) raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8.). Bu olayların oluşma riskini önlemek için pre-medikasyon yapılabilir. Bu olayların büyük bölümü ilk infüzyon sırasında veya ilk infüzyonun başlangıcından sonra 2,5 saat içinde meydana gelir. İnfüzyon reaksiyonu oluşması halinde infüzyon durdurulmalı veya infüzyon hızı yavaşlatılmalıdır ve gözlenen tüm semptomlar ortadan kalkana kadar hasta gözlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Bu semptomlar meperidin veya parasetamol gibi bir analjezik/antipiretik ile veya difenhidramin gibi bir antihistaminik ile tedavi edilebilirler. Hastaların büyük bölümünde semptomlar kaybolmuş ve ardından, sonraki HERCEPTIN infüzyonları uygulanmıştır. Ciddi reaksiyonlar oksijen, beta agonistleri ve kortikosteroidler gibi destekleyici tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Nadir vakalarda, bu reaksiyonlar ölümcül sonuçlar doğuran klinik süreçle ilişkilendirilmektedir. İlerlemiş malignite ve komorbidite komplikasyonlarına bağlı olarak, dinlenme esnasında dispne deneyimleyen hastalar, artan ölümcül infüzyon reaksiyonu riski altındadır. Bu nedenle, bu hastalar HERCEPTIN ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Başlangıçta iyileşmenin ardından klinik kötüleşme ve hızlı klinik kötüleşmeyle birlikte gecikmiş reaksiyonlar da bildirilmiştir. Ölüm, infüzyonun ardından saatler içinde ve

bir haftaya kadar olan sürede gerçekleşmiştir. Çok nadir durumlarda, hastalar HERCEPTIN infüzyonunun başlangıcı ardından altı saatten fazla süre sonra infüzyon semptomları ve pulmoner semptomlar yaşamıştır. Hastalar bu tip geç başlangıçlı semptomların olabileceği konusunda uyarılmalı ve hastalara bu semptomların oluşması halinde hekimleriyle temasa geçmeleri söylenmelidir.

Pulmoner olaylar:

HERCEPTIN'in pazarlama sonrası kullanımı ile birlikte şiddetli pulmoner olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu olaylar zaman zaman ölümcül sonuçlar doğurmuştur. Buna ek olarak; akciğer infiltratları, akut solunum zorluğu sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum zorluğu, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliğini de içeren interstisyel akciğer hastalığı vakaları bildirilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili risk faktörleri, ilişkili olduğu bilinen taksanlar, gemsitabin, vinorelbin ve radyasyon tedavisi gibi diğer anti-neoplastik tedavilerle geçmişte veya eş zamanlı tedaviyi içerir. Bu olaylar infüzyonla ilişkili reaksiyonların bir parçası olarak veya sonradan ortaya çıkabilmektedir. İlerlemiş malignite ve komorbidite komplikasyonlarına bağlı olarak, dinlenme esnasında dispne yaşayan hastalar pulmoner olaylar açısından yüksek risk altında olabilirler. Bu nedenle bu hastalar HERCEPTIN ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Özellikle taksanlarla eş zamanlı tedavi edilmekte olan hastalarda pnömonit açısından dikkatli olunmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi bir ilaç etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir. Klinik çalışmalarda HERCEPTIN ve eşzamanlı kullanılan tıbbi ürünler arasında klinik olarak anlamlı etkileşimler gözlenmemiştir.

Trastuzumabın diğer antineoplastik ajanların farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi:

HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınlarda yapılan BO15935 ve M77004 çalışmalarından farmakokinetik veriler, paklitaksel ve doksorubisine (ve ana metabolitleri 6- α hidroksil-paklitaksel, POH ve doksorubisinol, DOL) maruziyetin trastuzumab varlığında (8 mg/kg veya 4 mg/kg IV yükleme dozu ardından sırasıyla 6 mg/kg 3 haftada 1 kez veya 2 mg/kg haftada 1 kez IV) değişmediğini göstermektedir.

Bununla birlikte trastuzumab, bir doksorubisin metabolitine (7-deoksi-13-dihidro-doksorubisinon, D7D) genel maruziyeti arttırabilir. D7D'nin biyoaktivitesi ve bu metabolitin klinik etkisi bilinmemektedir.

HER2-pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda, HERCEPTIN (4 mg/kg IV yükleme dozu ve 2 mg/kg IV haftalık) ve dosetakseli (60 mg/m² IV) içeren tek kollu bir çalışma olan JP16003 çalışması, HERCEPTIN'in eş zamanlı uygulamasının dosetakselin tek doz farmakokinetik özellikleri üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. JP19959 çalışması BO18255 çalışmasının (ToGA) alt çalışması olup, ileri evre gastrik kanserli kadın ve erkek Japon hastalarda, HERCEPTIN'le birlikte veya HERCEPTIN

olmaksızın kullanılan kapesitabin ve sisplatinin farmakokinetik özelliklerinin araştırılmasına yönelik bir çalışmadır. Bu küçük alt çalışmadan elde edilen veriler, kapesitabinin biyoaktif metabolitlerine (örn. 5-FU) maruziyetin, sisplatin veya sisplatin artı HERCEPTIN ile eş zamanlı kullanımından etkilenmediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, HERCEPTIN ile kombine edildiğinde kapesitabinin kendisi daha yüksek konsantrasyonlar ve daha uzun bir yarılanma ömrü göstermiştir. Veriler ayrıca sisplatinin farmakokinetiğinin, kapesitabin veya kapesitabin artı HERCEPTIN ile eş zamanlı kullanımından etkilenmediğini ortaya koymaktadır.

Metastatik veya lokal ileri, opere edilemeyen HER2 pozitif kanser hastalarındaki H4613g/GO01305 çalışmasından elde edilen farmakokinetik veriler, trastuzumabın karboplatin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığını göstermektedir.

Antineoplastik ajanların trastuzumabın farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisi:

HERCEPTIN monoterapisinden (4 mg/kg yükleme/2 mg/kg haftada 1 kez IV) sonra simüle serum trastuzumab konsantrasyonları ve HER2 pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda (çalışma JP16003) gözlenen serum konsantrasyonları karşılaştırıldığında, dosetakselin eş zamanlı uygulanmasının, trastuzumab farmakokinetiği üzerinde farmakokinetik bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamıştır.

HER2 pozitif MMK olan kadınlarda, iki Faz II çalışmanın (BO15935 ve M77004) ve hastalara eş zamanlı HERCEPTIN ve paklitaksel uygulanan bir Faz III çalışmanın (H0648g) ve HERCEPTIN'in monoterapi olarak uygulandığı iki Faz II çalışmanın (W016229 ve MO16982) FK bulguları karşılaştırıldığında, ayrı ve ortalama HERCEPTIN düşük nokta serum konsantrasyonlarının çalışmaları içinde ve arasında farklılık gösterdiği, fakat eş zamanlı paklitaksel uygulamasının trastuzumab farmakokinetik özellikleri üzerinde açık etkisi olmadığı gözlenmiştir. HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınların eş zamanlı HERCEPTIN, paklitaksel ve doksorubisin ile tedavi edildiği M77004 çalışmasına ait trastuzumab farmakokinetik verileri ile HERCEPTIN'in monoterapi olarak uygulandığı H0649g çalışmasına veya antrasiklin artı siklofosfamid veya paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığı H0648g çalışmasına ait farmakokinetik verilerinin karşılaştırılması sonucunda doksorubisin ve paklitakselin trastuzumabın farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.

H4613g/GO01305 çalışmalarından elde edilen farmakokinetik veriler ile karboplatinin trastuzumab farmakokinetiği üzerinde hiçbir etkiye sahip olmadığı gösterilmiştir.

Eş zamanlı anastrozol uygulanmasının trastuzumab farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür.

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 sahibi olma potansiyeli olan kadınlara HERCEPTIN ile tedavileri boyunca ve HERCEPTIN tedavisi sonlandırıldıktan sonra en az 7 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Gebelik dönemi

HERCEPTIN anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

Pazarlama sonrası deneyimde HERCEPTIN kullanan hamile kadınlarda oligohidramniyoz ile ilişkili fetal renal büyüme ve/veya fonksiyon bozukluğu vakaları rapor edilmiştir. Oligohidramniyoz vakalarının bazıları fetüsün fatal pulmoner hipoplazisi ile ilişkilendirilmiştir.

Haftalık insan idame dozu 2 mg/kg HERCEPTIN'in 25 katı doz uygulanan Sinomolgus maymunlar ile yürütülen üreme çalışmalarında, üremenin veya fetusun zarar gördüğüne dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır. Erken (gebeliğin 20-50'inci günlerinde) ve geç (gebeliğin 120-150'inci günlerinde) fetal gelişim periyodu sırasında, trastuzumabın plasental transferi gözlenmiştir. Hayvan üreme çalışmaları her zaman insanlardaki yanıtı öngörmediği için, anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır.

HERCEPTIN tedavisi sırasında hamile kalan kadınlar fetüsün zarar görmesi ihtimali konusunda bilgilendirilmelidir. Eğer hamile bir kadın HERCEPTIN ile tedavi ediliyorsa, veya HERCEPTIN kullanırken veya HERCEPTIN'in son dozundan sonraki 7 ay içinde hamile kalırsa, multidisipliner bir ekip tarafından yakından izlenmesi gerekmektedir.

Laktasyon dönemi

Haftalık insan idame dozu 2 mg/kg HERCEPTIN'in 25 katı doz uygulanan Sinomolgus maymunlarla gebeliğin 120 ve 150. günleri arasında yürütülen çalışma, trastuzumabın doğum sonrası süte geçtiğini göstermiştir. Bebek maymunların serumlarında trastuzumabın yer alması, doğumdan 1 aylık olana kadar geçen sürede büyümelerinde veya gelişimlerinde herhangi bir advers etkiye sebep olmamıştır. Trastuzumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobulin G'si (IgG) anne sütüne geçtiği ve bebeğe yönelik zarar potansiyeli bilinmediği için HERCEPTIN tedavisi sırasında ve tedavinin bitmesinden sonraki 7 ay süresince emzirmeden kaçınılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

HERCEPTIN'in üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HERCEPTIN'in araç ve makine kullanma becerisi üzerine çok küçük bir etkisi olabilir. HERCEPTIN ile tedavi sırasında baş dönmesi ve uyku hali görülebilir (bkz. Bölüm

4.8). İnfüzyon kaynaklı belirtiler görülen hastalara (bkz. Bölüm 4.4), bu belirtiler tamamen yok olana kadar araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

HERCEPTIN kullanımıyla bildirilen en ciddi ve/veya yaygın advers reaksiyonlar arasında kardiyak fonksiyon bozukluğu, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, hematolojik toksisite (özellikle nötropeni), enfeksiyonlar ve pulmoner advers reaksiyonlar yer almaktadır.

Bu bölümde advers ilaç reaksiyonları için aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ile $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ile $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık sınıfı ile birlikte, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sıralamasına göre verilmelidir.

Tablo 1’de verilen advers reaksiyonlar, pivotal klinik çalışmalarda tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan HERCEPTIN ile ilişkili olarak rapor edilmiş olan advers reaksiyonlardır. Dahil edilen tüm terimler pivotal klinik çalışmalarda en yüksek yüzdeye görülenlere dayanmaktadır. Pazarlama sonrası dönemde raporlanan advers reaksiyonlar da Tablo 1’e dahil edilmiştir.

Tablo 1- HERCEPTIN IV monoterapisi veya kemoterapi kombinasyonu ile yapılan pivotal klinik çalışmalardan (n=8.386) ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon*	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Çok yaygın
	Nazofarenjit	Çok yaygın
	Nötropenik sepsis	Yaygın
	Sistit	Yaygın
	İnfluenza	Yaygın
	Sinüzit	Yaygın
	Deri enfeksiyonu	Yaygın
	Rinit	Yaygın
	Üst solunum yolu enfeksiyonu	Yaygın
	İdrar yolu enfeksiyonu	Yaygın
	Farenjit	Yaygın
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar	Malign neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
	Neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni	Çok yaygın
	Akyuvar sayısında azalma/lökopeni	Çok yaygın
	Anemi	Çok yaygın
	Trombositopeni	Çok yaygın
	Nötropeni	Çok yaygın
	Hipoprotrombinemi	Bilinmiyor
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Yaygın

	⁺ Anafilaktik reaksiyon	Seyrek
	⁺ Anafilaktik şok	Seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Kiloda azalma/Kilo kaybı	Çok yaygın
	Anoreksi	Çok yaygın
	Tümör lizis sendromu	Bilinmiyor
	Hiperkalemi	Bilinmiyor
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk	Çok yaygın
	Anksiyete	Yaygın
	Depresyon	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş dönmesi	Çok yaygın
	¹ Tremor	Çok yaygın
	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi	Çok yaygın
	Disguzi	Çok yaygın
	Periferik nöropati	Yaygın
	Hipertoni	Yaygın
	Somnolans	Yaygın
Göz hastalıkları	Artmış lakrimasyon	Çok yaygın
	Konjonktivit	Çok yaygın
	Göz kuruluğu	Yaygın
	Papilla ödemi	Bilinmiyor
	Retinal kanama	Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Sağırılık	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	¹ Azalan kan basıncı	Çok yaygın
	¹ Artan kan basıncı	Çok yaygın
	¹ Düzensiz kalp atışı	Çok yaygın
	¹ Kardiyak flutter	Çok yaygın
	¹ Palpitasyon	Yaygın
	*Ejeksiyon fraksiyonunda azalma	Çok yaygın
	⁺ Kardiyak yetmezlik (konjestif)	Yaygın
	Kardiyomiyopati	Yaygın
	⁺¹ Supraventriküler taşiaritmi	Yaygın
	Perikardiyal efüzyon	Yaygın olmayan
	Kardiyojenik şok	Bilinmiyor
	Gallop ritmi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması	Çok yaygın
	⁺¹ Hipotansiyon	Yaygın
	Vazodilatasyon	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	⁺ Dispne	Çok yaygın
	Öksürük	Çok yaygın
	Epistaksis	Çok yaygın
	Rinore	Çok yaygın
	⁺ Pnömoni	Yaygın
	Astım	Yaygın
	Akciğer hastalığı	Yaygın
	⁺ Plevral efüzyon	Yaygın
	⁺¹ Hırıltı	Yaygın olmayan
	Pnömonit	Yaygın olmayan

	⁺ Pulmoner fibrozis	Bilinmiyor
	⁺ Solunum zorluğu	Bilinmiyor
	⁺ Solunum yetmezliği	Bilinmiyor
	⁺ Akciğer infiltrasyonu	Bilinmiyor
	⁺ Akut pulmoner ödem	Bilinmiyor
	⁺ Akut solunum zorluğu sendromu	Bilinmiyor
	⁺ Bronkospazm	Bilinmiyor
	⁺ Hipoksi	Bilinmiyor
	⁺ Oksijen saturasyonunda azalma	Bilinmiyor
	Larinks ödemi	Bilinmiyor
	Ortopne	Bilinmiyor
	Pulmoner ödem	Bilinmiyor
	İnterstisiyel akciğer hastalığı	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diye	Çok yaygın
	Kusma	Çok yaygın
	Bulantı	Çok yaygın
	¹ Dudaklarda şişme	Çok yaygın
	Abdominal ağrı	Çok yaygın
	Dispepsi	Çok yaygın
	Kabızlık	Çok yaygın
	Stomatit	Çok yaygın
	Hemoroid	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatoselüler zedelenme	Yaygın
	Hepatit	Yaygın
	Karaciğer hassasiyeti	Yaygın
	Sarılık	Seyrek
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Eritem	Çok yaygın
	Döküntü	Çok yaygın
	¹ Yüzde şişme	Çok yaygın
	Alopesi	Çok yaygın
	Tırnak bozukluğu	Çok yaygın
	Palmar plantar eritrodizestesi sendromu	Çok yaygın
	Akne	Yaygın
	Ekimoz	Yaygın
	Kuru cilt	Yaygın
	Hiperhidroz	Yaygın
	Makülopapüler döküntü	Yaygın
	Kaşıntı	Yaygın
	Onikoliz	Yaygın
	Dermatit	Yaygın
	Ürtiker	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok yaygın
	Miyalji	Çok yaygın
	¹ Kas gerginliği	Çok yaygın
	Artrit	Yaygın

	Sırt ağrısı	Yaygın
	Kemik ağrısı	Yaygın
	Kas spazmları	Yaygın
	Boyun ağrısı	Yaygın
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları	Renal bozukluk	Yaygın
	Membranöz glomerülonefrit	Bilinmiyor
	Glomerülonefropati	Bilinmiyor
	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor
Gebelik, puerperium ve perinatal hastalıklar	Oligohidramniyoz	Bilinmiyor
	Renal hipoplazi	Bilinmiyor
	Pulmoner hipoplazi	Bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Meme iltihabı/mastit	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Çok yaygın
	Göğüs ağrısı	Çok yaygın
	Üşüme	Çok yaygın
	Yorgunluk	Çok yaygın
	İnfluenza benzeri semptomlar	Çok yaygın
	İnfüzyon reaksiyonları	Çok yaygın
	Ağrı	Çok yaygın
	Pireksi	Çok yaygın
	Mukozal enflamasyon	Çok yaygın
	Periferik ödem	Çok yaygın
	Ödem	Yaygın
	Halsizlik	Yaygın
Yaralanma ve zehirlenme	Çürük	Yaygın

+ Ölümcül sonuçla ilişkili olarak rapor edilen advers reaksiyonlara işaret etmektedir.

¹ Genellikle infüzyon reaksiyonları ile ilişkili olarak rapor edilen advers reaksiyonlara işaret etmektedir. Bu advers reaksiyonlar için spesifik yüzdeler bulunmamaktadır.

* Antrasiklinler ardından ve taksanlarla kombine olarak kombinasyon tedavisiyle gözlenmiştir.

Seçilmiş advers olayların tanımı:

Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Konjestif kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II-IV) HERCEPTIN kullanımı ile ilişkili yaygın bir advers reaksiyondur ve ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarda, dispne, ortopne, öksürük artışı, pulmoner ödem, S3 gallop veya ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalması gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu belirtileri gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

HERCEPTIN'in adjuvan olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiği 3 pivotal klinik çalışmada, derece 3/4 kardiyak fonksiyon bozukluğu (özellikle semptomatik konjestif kalp yetmezliği) insidansı, sadece kemoterapi uygulanan (yani HERCEPTIN almayan) hastalar ve bir taksanı takiben HERCEPTIN uygulanan hastalarda benzer olmuştur (%0,3-0,4). Oran HERCEPTIN'in bir taksan ile eş zamanlı uygulandığı hastalarda en yüksektir (%2). Neoadjuvan tedavide HERCEPTIN ile düşük doz

antrasiklin rejiminin eş zamanlı uygulanması ile ilgili deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4).

HERCEPTIN adjuvan kemoterapinin tamamlanması ardından uygulandığında, bir yıllık koldaki hastaların %0,6'sında medyan 12 aylık takipten sonra NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği gözlenmiştir. 8 yıllık medyan takip ardından, 1 yıllık HERCEPTIN tedavisi kolundaki BO16348 çalışmasında şiddetli konjestif kalp yetmezliği (KKY) (NYHA Sınıf III ve IV) insidansı %0,8 olmuş, hafif semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu oranı %4,6 olarak belirlenmiştir.

HERCEPTIN uygulanan hastaların %71,4'inde, şiddetli KKY'nin geri dönebildiği (reversibilite) (olaydan sonra en az iki ardışık SVEF değerinin $\geq$ %50 olması şeklinde tanımlanmıştır) gösterilmiştir. Hafif semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda geri dönebilme (reversibilite) hastaların %79,5'inde gösterilmiştir. Kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olayların yaklaşık %17'si HERCEPTIN tedavisinin tamamlanması ardından oluşmuştur.

İntravenöz HERCEPTIN ile yapılmış pivotal metastatik çalışmalarda kardiyak fonksiyon bozukluğu insidansı, paklitaksel ile kombinasyonda %9 ila %12 ve tek başına paklitaksel ile %1 ila %4 arasında gerçekleşmiştir. Monoterapide bu oran %6 - %9 olmuştur. En yüksek kardiyak fonksiyon bozukluğu oranı, antrasiklin/siklofosfamid ile eşzamanlı HERCEPTIN alan hastalarda (%27) görülmüş ve tek başına antrasiklin/siklofosfamide (%7 - %10) kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Kardiyak fonksiyon için prospektif izlem yapılan izleyen bir çalışmada semptomatik KKY insidansı, HERCEPTIN ve dosetaksel alan hastalarda %2,2 ve buna kıyasla tek başına dosetaksel alan hastalarda % 0 olmuştur. Bu çalışmalarda kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların büyük bölümünde (%79) KKY için standart tedavi uygulanması ardından iyileşme görülmüştür.

İnfüzyon reaksiyonları, alerji benzeri reaksiyonlar ve aşırı duyarlılık

HERCEPTIN tedavisi uygulanan hastaların yaklaşık %40'ında infüzyonla ilişkili bazı reaksiyonlar oluşması beklenmektedir. Bununla birlikte, infüzyonla ilişkili reaksiyonların büyük bölümü hafif ila orta yoğunluktadır (NCI-CTC derecelendirme sistemi) ve tedavinin erken evrelerinde yani birinci, ikinci ve üçüncü infüzyonlar sırasında oluşma eğilimi gösterir ve sıklığı sonraki infüzyonlarda azalır. Reaksiyonlar üşüme, ateş, dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, oksijen satürasyonunda azalma, solunum güçlüğü, döküntü, bulantı ve kusma ile baş ağrısını içerir ancak bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4). Tüm derecelerden infüzyonla ilişkili reaksiyonların oranı; endikasyona, veri toplama yöntemine ve trastuzumabın kemoterapiyle eşzamanlı veya monoterapi şeklinde verilmesine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermiştir.

Acil ilave girişim gereken şiddetli anafilaktik reaksiyonlar genellikle birinci veya ikinci HERCEPTIN infüzyonu sırasında oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4) ve ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir.

İzole olgularda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir.

Hematotoksisite

Febril nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeni ve nötropeni çok yaygın olarak meydana gelmektedir. Hipoprotrombinemi meydana gelme sıklığı bilinmemektedir. Nötropeni riski, trastuzumabın antrasiklin tedavisi ardından dosetaksel ile uygulanması halinde hafif şekilde artabilmektedir.

Pulmoner olaylar

HERCEPTIN kullanımı ile ilişkili olarak şiddetli pulmoner advers reaksiyonlar meydana gelmektedir ve ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir. Bu reaksiyonlar akciğer infiltratları, akut solunum zorluğu sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum zorluğu, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliğini içerir, fakat bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Avrupa Birliği Risk Yönetimi Planı ile uyumlu risk minimizasyonu tedbirlerinin detayları 'Bölüm 4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri' bölümünde sunulmaktadır.

İmmünojenisite

Neoadjuvan-adjuvan erken evre meme kanseri çalışmasında (B022227) 70 ayı aşan bir medyan takipte, intravenöz HERCEPTIN tedavisi uygulanan hastaların %10,1'inde (30/296) trastuzumaba karşı antikorlar gelişmiştir. İntravenöz HERCEPTIN alan 30 hastadan 2'sinde, başlangıç sonrası örneklerde nötralizan anti-trastuzumab antikorları saptanmıştır.

Bu antikorların klinik önemi bilinmemektedir. Anti-trastuzumab antikorlarının varlığının, intravenöz HERCEPTIN'in farmakokinetiği, etkililiği (patolojik Tam Yanıt [pCR] göre belirlenen yanıt ve olaysız sağkalıma göre belirlenen) ve uygulamayla ilişkili reaksiyonların (UİR'ler) oluşmasına göre belirlenen ilaç güvenliliği üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

Gastrik kanserde HERCEPTIN ile ilgili immünojenisite verileri bulunmamaktadır.

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 (TÜFAM)'ne 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

İnsanlarla yapılan klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim yoktur. HERCEPTIN'in 10 mg/kg'dan yüksek tek dozları klinik çalışmalarda uygulanmamıştır; ileri evre gastrik kanser hastalarında yapılan bir klinik çalışmada 8 mg/kg yükleme dozunu takiben her üç haftada bir 10 mg/kg idame dozu çalışılmıştır. Bu düzeye kadar dozlar iyi tolere edilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor-ilaç konjugatları, HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü 2) inhibitörleri
ATC kodu: L01FD01

Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2)'ye karşı bir rekombinant humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Primer meme kanserlerinin %20-30'unda yüksek miktarda HER2 ekspresyonu gözlenmiştir. İmmünohistokimya (IHC), floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) ya da kromojenik *in situ* hibridizasyonu (CISH) kullanılan gastrik kanserdeki HER2 pozitiflik oranları çalışmaları; IHC için %6,8 ila %34,0 ve FISH için %7,1 ila %42,6 arasında değişen geniş bir HER2 pozitiflik değişkenliği olduğunu göstermiştir. Çalışmalar, tümörlerinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu olan meme kanserli hastaların hastalıksız sağkalımlarının, tümörlerinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu olmayan hastalara kıyasla daha kısa olduğunu göstermektedir. Reseptörün hücre dışı alanı (ECD p105) kan dolaşımına dağılıbilir ve serum örneklerinde ölçülebilir.

Etki mekanizması

Trastuzumab yüksek afinite ve özgüllükle HER2'nin hücre dışı alanının jukstamembran bölgesi olan alt-alan IV'e bağlanır. Trastuzumabın HER2'ye bağlanması liganddan bağımsız HER2 sinyalizasyonunu inhibe eder ve HER2'nin aktivasyon mekanizması olan hücre dışı alanın proteolitik parçalanmasını önler. Sonuç olarak, *in vitro* deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar trastuzumabın HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca trastuzumab, antikora-bağlı hücrel sitotoksiste (ADCC) için güçlü bir araçtır. Trastuzumabın aracılık ettiği ADCC'nin, yüksek düzeyde HER2 eksprese eden kanser hücrelerini, yüksek düzeyde HER2 eksprese etmeyen hücrelere kıyasla seçici olarak etkilediği *in vitro* olarak gösterilmiştir.

Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti

Meme kanserinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti

HERCEPTIN yalnızca tümörlerinde, doğru ve valide edilmiş bir test ile belirlenmiş, yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya amplifikasyonu olan hastalarda, kullanılmalıdır. Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu, immünohistokimya (IHC)-bazlı bir değerlendirme veya fikse edilmiş tümör blokları kullanılarak tespit edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). HER2 gen amplifikasyonu floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) veya sabit tümör bloklarının kromojenik *in situ* hibridizasyonu (CISH) kullanılarak tespit edilmelidir. Hastalar IHC ile +3 değeri ile tanımlanan yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya pozitif bir FISH veya CISH sonucu gösteriyorsa HERCEPTIN tedavisi için uygundur.

Doğru ve tekrarlanabilir sonuçların sağlanabilmesi için testler, test prosedürlerinin valide edilmesinin mümkün olduğu, özel bir laboratuvarda gerçekleştirilmelidir.

IHC boyanma paternlerini deęerlendirmek için önerilen skor sistemi Tablo 2’de belirtilmiştir:

Tablo 2- Meme Kanserinde IHC Boyanma Paternlerini Değerlendirmede Önerilen Skor Sistemi

Skor	Boyanma paterni	Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu değerlendirmesi
0	Tümör hücrelerinin <%10’unda hiçbir boyanma veya membran boyanması gözlemlenmemiştir.	Negatif
1+	Tümör hücrelerinin >%10’unda zayıf/çok az algılanabilir membran boyanması tespit edilmiştir. Hücreler membranlarının yalnızca bir bölümünde boyanmıştır.	Negatif
2+	Tümör hücrelerinin >%10’unda zayıftan orta seviyeye tam membran boyanması tespit edilmiştir.	Tartışmalı
3+	Tümör hücrelerinin >%10’unda kuvvetli tam membran boyanması tespit edilmiştir.	Pozitif

Genel olarak, tümör hücresi başına HER2 gen kopya sayısının kromozom 17 kopya sayısına oranı 2’den büyük veya ona eşitse veya kromozom 17 kontrolü kullanılmadıysa tümör hücresi başına HER2 geninden 4 kopyadan daha fazla varsa, FISH pozitif olarak değerlendirilir.

Genelde, tümör hücrelerinin %50’sinden fazlasında çekirdek başına 5 taneden fazla HER2 kopyası varsa CISH pozitif olarak değerlendirilir.

Analiz performansı ve yorumlama hakkında tüm talimatlar için doğrulanmış FISH ve CISH analizlerinin prospektüslerine başvurulmalıdır. HER2 testi hakkındaki resmi öneriler de uygulanabilir.

HER2 proteinin veya gen ekspresyonunun değerlendirmesi için kullanılabilecek başka herhangi bir metot, yalnızca doğrulanmış metotlara dair uygun ve en gelişmiş performansı sağlayan laboratuvarlar tarafından yapılmalıdır. Bu tür metotlar, yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu göstermeye yetecek kadar açık bir biçimde kesin ve doğru olmalıdır ve orta seviye yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu ile (2+ ile uyumlu) kuvvetli (3+ ile uyumlu) yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu ayırt edebilmelidir.

Gastrik Kanserde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonunun tespiti

Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunun veya HER2 gen amplifikasyonunun tespitinde yalnızca kesin ve valide edilmiş bir analiz kullanılmalıdır. İlk test yöntemi olarak IHC önerilmektedir, HER2 gen amplifikasyon durumu da gerektiğinde ya gümüşlü *in situ* hibridizasyon (SISH) ya da bir FISH tekniği uygulanmalıdır. Bununla beraber, tümör histolojisinin ve morfolojisinin paralel değerlendirmesine imkan sağlaması açısından SISH teknolojisi önerilmektedir. Test prosedürlerinin validasyonunu ve doğru ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilmesinin sağlanabilmesi için HER2 testi eğitimli personel istihdam eden bir laboratuvar da yapılmalıdır. Miktar tayini hakkında tüm

talimatlar ve sonuç yorumlaması kullanılan HER2 test analizleri ile verilmiş ürün bilgi broşürlerinden alınmalıdır.

ToGA (BO18255) denemesinde, tümörleri IHC3+ veya FISH pozitif olan hastalar HER2 pozitif olarak tanımlanmış ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik çalışma sonuçlarına dayanarak, yararlı etkiler, IHC skoru +3 veya IHC skoru +2 ve bir pozitif FISH sonucu olanlar şeklinde tanımlanan en yüksek seviye HER2 protein aşırı ekspresyonu hastalarıyla sınırlı tutulmuştur.

Bir metot karşılaştırma çalışmasında (çalışma D008548) gastrik kanser hastalarında HER2 gen amplifikasyonunun tespitinde SISH ve FISH teknikleri için yüksek derece uygunluk (>%95) gözlemlenmiştir.

Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu, sabit tümör bloklarının immunohistokimya (IHC)-bazlı değerlendirmesi kullanarak tespit edilmelidir; HER 2 gen amplifikasyonu sabit tümör bloklarında SISH veya FISH kullanılarak *in situ* hibridizasyon yoluyla tespit edilmelidir.

IHC boyanma paternlerini değerlendirmede önerilen skor sistemi Tablo 3'te belirtilmiştir:

Tablo 3- Gastrik Kanserde IHC Boyanma Paternlerini Değerlendirmede Önerilen Skor Sistemi

Skor	Cerrahi örnek – boyanma paterni	Biyopsi örneği – boyanma paterni	Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu değerlendirmesi
0	Tümör hücrelerinin <%10'unda hiçbir reaktivite veya membranöz reaktivite yoktur	Hiçbir tümör hücresinde reaktivite veya membranöz reaktivite yoktur	Negatif
1+	Tümör hücrelerinin $\geq$ %10'unda zayıf/çok az algılanabilir membranöz reaktivite; hücreler yalnızca membranlarının bir bölümünde reaktiftir.	Boyanmış tümör hücresi yüzdesinden bağımsız olarak zayıf/çok az algılanabilir membranöz reaktiviteli tümör hücre dizisi	Negatif
2+	Tümör hücrelerinin $\geq$ %10'unda zayıftan orta seviyeye tam, bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	Boyanmış tümör hücresi yüzdesinden bağımsız olarak zayıftan orta seviyeye tam, bazolateral veya lateral membranöz reaktiviteli tümör hücre dizisi	Tartışmalı
3+	Tümör hücrelerinin $\geq$ %10'unda kuvvetli, tamamlanmış basolateral veya lateral membranöz reaktivite	Boyanmış tümör hücresi yüzdesinden bağımsız olarak, kuvvetli tam, bazolateral veya lateral membranöz reaktiviteli tümör hücre dizisi	Pozitif

Genel olarak, tümör hücresi başına HER2 gen kopya sayısının kromozom 17 kopya sayısına oranı 2'den büyük veya ona eşitse, SISH veya FISH pozitif olarak değerlendirilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları:

Metastatik Meme Kanseri

Klinik çalışmalarda HERCEPTIN, yüksek düzeyde HER2 eksprese eden ve bir veya daha fazla sayıda kemoterapi rejimi başarısız olan metastatik meme kanserli hastalarda, monoterapi olarak kullanılmıştır (tek başına HERCEPTIN).

HERCEPTIN, ayrıca, metastatik meme kanseri için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde paklitaksel veya dosetaksel ile birlikte kullanılmıştır. Önceden antrasiklin temelli adjuvan kemoterapi gören hastalar, HERCEPTIN ile beraber veya HERCEPTIN olmadan paklitaksel (3 saat süreyle infüzyonla verilen 175 mg/m²) tedavisi görmüşlerdir. HERCEPTIN ile beraber veya HERCEPTIN olmadan dosetaksel (1 saat süreyle verilen 100 mg/m² infüzyon) ile yapılan pivotal çalışmada, hastaların %60'ı önceden antrasiklin temelli adjuvan kemoterapi almışlardır. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar HERCEPTIN ile tedavi edilmişlerdir.

Daha önce adjuvan antrasiklin almamış hastalarda, HERCEPTIN'in paklitaksel ile kombinasyon halinde etkililiği araştırılmamıştır. Bununla birlikte, HERCEPTIN artı dosetaksel tedavisi, daha önceki adjuvan antrasiklin kullanımından bağımsız olarak etkili bulunmuştur.

Pivotal HERCEPTIN monoterapisi ve HERCEPTIN artı paklitaksel klinik çalışmalarında hastaların uygunluğunu belirlemede kullanılan HER2 aşırı ekspresyonu için test yönteminde fare monoklonal antikörleri CB11 ve 4D5 kullanılarak meme tümörlerinden fikse edilmiş materyalin HER2'si için immunohistokimyasal boyama kullanılmıştır. Bu dokular formalin veya Bouin sabitleyicisinde fikse edilmiştir. Bir merkez laboratuvarında yürütülen bu araştırma klinik çalışma analizinde 0 ila 3+ ölçek kullanılmıştır. 2+ veya 3+ boyama olarak sınıflandırılan hastalar dahil edilirken, 0 veya 1+ boyama olarak sınıflandırılan hastalar hariç tutulmuştur. Kaydedilen hastaların % 70'inden fazlası 3+ aşırı ekspresyon göstermiştir. Veriler, faydalı etkilerin HER2 aşırı ekspresyon düzeyleri daha yüksek olan (3+) hastalarda daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Dosetaksele ilişkin pivotal çalışmada, HERCEPTIN varlığında veya HERCEPTIN olmadan, HER2 pozitifliğini belirlemede kullanılan başlıca test yöntemi immunohistokimya olmuştur. Hastaların küçük bir kısmı floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) kullanılarak test edilmiştir. Bu çalışmada, hastaların %87'sinde IHC3+ hastalık varken, hastaların %95'inde IHC3+ ve/veya FISH-pozitif hastalık mevcuttur.

Metastatik meme kanserinde haftalık doz uygulama

Monoterapi ve kombinasyon tedavisinden elde edilen etkililik bulguları Tablo 4'te özetlenmektedir.

Tablo 4- Monoterapi ve Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarından Etkililik Bulguları

Parametre	Monoterapi	Kombinasyon Tedavisi			
	HERCEPTIN ¹ N=172	HERCEPTIN artı paklitaksel ² N=68	Paklitaksel ² N=77	HERCEPTIN artı dosetaksel ³ N=92	Dosetaksel ³ N=94
Yanıt oranı (%95 GA)	%18 (13-25)	%49 (36-61)	%17 (9-27)	%61 (50-71)	%34 (25-45)
Medyan yanıt süresi (ay) (%95 GA)	9,1 (5,6-10,3)	8,3 (7,3-8,8)	4,6 (3,7-7,4)	11,7 (9,3-15)	5,7 (4,6-7,6)
Medyan progresyona kadar geçen süre (TTP) (ay) (%95 GA)	3,2 (2,6-3,5)	7,1 (6,2-12)	3 (2-4,4)	11,7 (9,2-13,5)	6,1 (5,4-7,2)
Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA)	16,4 (12,3-geçerli değildir)	24,8 (18,6-33,7)	17,9 (11,2-23,8)	31,2 (27,3-40,8)	22,74 (19,1-30,8)

TTP = Progresyona kadar geçen süre; “geçerli değildir” hesaplanamamış ya da henüz erişilmemiş anlamına gelir.

1. Çalışma H0649g: IHC3+ hasta alt grubu
2. Çalışma H0648g: IHC3+ hasta alt grubu
3. Çalışma M7701: Tüm analiz grubu (tedavi amaçlı), 24 aylık bulgular

HERCEPTIN ve anastrozol ile kombinasyon tedavisi

HERCEPTIN, HER2 aşırı ekspresyonu yapan, hormon reseptörü (yani östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR)) pozitif postmenopozal hastalarda birinci basamak MMK tedavisi için anastrozol ile kombinasyon halinde araştırılmıştır. Progresyonsuz sağkalım, anastrozole kıyasla HERCEPTIN artı anastrozol kolunda iki katına çıkmıştır (2,4 aya karşı 4,8 ay). Diğer parametrelerde kombinasyonlu tedavi ile genel yanıt (%6,7’ye karşı %16,5); klinik fayda oranı (%27,9’a karşı %42,7); progresyona kadar geçen sürede (2,4 aya karşı 4,8 ay) iyileşmeler görülmüştür. Yanıt kadar geçen süre ve yanıt süresi için kollar arasında bir fark kaydedilmemiştir. Medyan genel sağkalım kombinasyon kolundaki hastalar için 4,6 ay uzamıştır. Fark, istatistiksel olarak anlamlı değildir, bununla birlikte tek başına anastrozol kolundaki hastaların yarısından fazlası hastalık progresyonundan sonra HERCEPTIN içeren rejime çapraz geçiş yapmıştır.

Metastatik meme kanserinde üç haftalık doz uygulama

Karşılaştırmalı olmayan monoterapi ve kombinasyon tedavisinden etkililik bulguları Tablo 5’te özetlenmektedir.

Tablo 5- Karşılaştırmalı Olmayan Monoterapi ve Kombinasyon Tedavisi Çalışmalarından Etkililik Bulguları

Parametre	Monoterapi		Kombinasyon Tedavisi	
	HERCEPTIN ¹ N=105	HERCEPTIN ² N=72	HERCEPTIN artı paklitaksel ³ N=32	HERCEPTIN artı dosetaksel ⁴ N=110
Yanıt oranı (%95 GA)	%24 (15-35)	%27 (14-43)	%59 (41-76)	%73 (63-81)
Medyan yanıt süresi	10,1	7,9	10,5	13,4

(ay) (aralık)	(2,8-35,6)	(2,1-18,8)	(1,8-21)	(2,1-55,1)
Medyan TTP (ay) (%95 GA)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-geçerli değildir)	13,6 (11-16)
Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA)	geçerli değildir	geçerli değildir	geçerli değildir	47,3 (32- geçerli değildir)

TTP = progresyona kadar geçen süre; “geçerli değildir” hesaplanamadığını veya henüz erişilmediğini gösterir.

1. Çalışma WO16229: yükleme dozu 8 mg/kg, ardından 3 haftada bir 6 mg/kg
2. Çalışma MO16982: 3 haftada bir yükleme dozu 6 mg/kg; ardından 3 haftada bir 6 mg/kg
3. Çalışma BO15935
4. Çalışma MO16419

Progresyon bölgeleri

Karaciğerde progresyon sıklığı tek başına paklitaksele kıyasla HERCEPTIN ve paklitaksel kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda anlamlı olarak azalmıştır (%45,7’e karşı %21,8; $p=0,004$). Tek başına paklitaksel ile tedavi edilenlere kıyasla HERCEPTIN ve paklitaksel ile tedavi edilen daha fazla hasta merkezi sinir sisteminde progresyon göstermiştir (%6,5’e karşı %12,6; $p=0,377$).

Erken Evre Meme Kanseri (adjuvan tedavi)

Erken evre meme kanseri, metastatik olmayan invazif meme kanserini olarak tanımlanır.

Adjuvan tedavide HERCEPTIN, 4 büyük çok merkezli, randomize çalışmada araştırılmıştır:

- HERA çalışması (BO16348), HER2-pozitif erken evre meme kanserli hastalarda, cerrahi, standart kemoterapi ve radyoterapiyi (eğer uygulanabiliyorsa) takiben, bir ve iki yıl boyunca 3 haftada bir verilen HERCEPTIN tedavisi ile gözlem grubunu karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Ayrıca, HERCEPTIN tedavisinin 2 yıl uygulanması ile 1 yıl uygulanması karşılaştırılmış, hastalara 1 ya da 2 yıl boyunca her üç hafta başlangıç dozu olarak 8 mg/kg, idame doz olarak 6 mg/kg HERCEPTIN verilmiştir.
- Birleşik analiz oluşturan NCCTG N9831 ve NSAPB B31 çalışmaları, AC kemoterapisini takiben paklitaksel ile HERCEPTIN kombinasyonunun klinik yararlılığını araştırmak amacıyla tasarlanmıştır, ayrıca NCCTG N9831 çalışmasında HER2-pozitif erken evre meme kanserli hastalarda cerrahi sonrası AC-paklitaksel kemoterapisine ardışık olarak tedaviye HERCEPTIN eklenmesi araştırılmıştır.
- BCIRG 006 çalışması, HER2-pozitif erken evre meme kanserli kadınlarda cerrahi sonrası HERCEPTIN’in dosetaksel ile kombinasyonunu AC kemoterapisinin takiben veya dosetaksel ve karboplatin kombinasyonu ile araştırmak üzere tasarlanmıştır.

HERA çalışmasında erken evre meme kanseri, aksillar lenf nodları pozitif ya da aksillar lenf nodları negatif en az 1 cm çapında tümörü olan, ameliyat edilebilir, primer, memenin invaziv adenokarsinomu ile sınırlıydı.

NSAPB B31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinde, erken evre meme kanseri yüksek riskli ameliyat edilebilir kadınlarla sınırlandırılmıştır; yüksek risk özellikleri HER2-pozitif ve aksillar lenf nodları pozitif ya da HER2-pozitif ve lenf nodları negatif [tümör boyutu >1 cm ve ER negatif ya da hormonal durumdan bağımsız tümör boyutu >2 cm] olarak tanımlanmaktadır.

BCIRG 006 çalışmasında HER2-pozitif erken evre meme kanseri, lenf nodları pozitif ya da lenf nodu tutulumu olmaksızın (pN0) aşağıdaki faktörlerden en az 1'inin bulunduğu yüksek riskli nod negatif olarak tanımlanmıştır: Tümör boyutu 2 cm'den büyük, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü negatif, histolojik ve/veya nükleer derece 2-3 veya yaş <35.

HERA (BO16348) çalışmasından elde edilen 12 aylık* ve 8 yıllık** medyan takip sonrası etkililik sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir:

Tablo 6- BO16348 Çalışmasından Elde Edilen Etkililik Sonuçları

Parametre	Medyan takip 12 ay*		Medyan takip 8 yıl**	
	Gözlem N=1693	HERCEPTIN 1 Yıl N = 1693	Gözlem N= 1697***	HERCEPTIN 1 Yıl N = 1702***
Hastalıksız sağkalım				
-Olay görülen hasta sayısı	219 (%12,9)	127 (%7,5)	570 (%33,6)	471 (%27,7)
-Olay görülmeyen hasta sayısı	1474 (%87,1)	1566 (%92,5)	1127 (%66,4)	1231 (%72,3)
Gözleme göre p değeri	< 0,0001		< 0,0001	
Gözleme göre risk oranı	0,54		0,76	
Rekürrensiz sağkalım				
- Olay görülen hasta sayısı	208 (%12,3)	113 (%6,7)	506 (%29,8)	399 (%23,4)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1485 (%87,7)	1580(%93,3)	1191 (70,2 %)	1303 (%76,6)
Gözleme göre p değeri	< 0,0001		< 0,0001	
Gözleme göre risk oranı	0,51		0,73	
Uzak hastalıksız sağkalım				
- Olay görülen hasta sayısı	184 (%10,9)	99 (%5,8)	488 (%28,8)	399 (%23,4)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1508 (%89,1)	1594 (%94,6)	1209 (%71,2)	1303 (%76,6)
Gözleme göre p değeri	< 0,0001		< 0,0001	
Gözleme göre risk oranı	0,5		0,76	
Genel sağkalım (ölüm)				
- Olay görülen hasta sayısı	40 (%2,4)	31 (%1,8)	350 (%20,6)	278 (%16,3)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1653 (%97,6)	1662 (%98,2)	1347 (%79,4)	1424 (%83,7)
Gözleme göre p değeri	0,24		0,0005	
Gözleme göre risk oranı	0,75		0,76	

* Ko-primer sonlanım noktası olarak gözleme karşı 1 yıllık HS önceden tanımlanmış istatistiksel sınırı karşıladı.

**Final analiz (gözlem kolundan HERCEPTIN koluna geçen %52 oranındaki çapraz geçişi içeren)

***12 aylık medyan takip analizi için veri kesim tarihinden sonra randomize edilen hasta sayısının az olmasından dolayı tüm örnek boyutunda bir uyumsuzluk vardır,

Ara etkililik analizinden elde edilen etkililik bulguları, gözleme karşı 1 yıllık HERCEPTIN değerlendirilmesinde protokolde önceden belirlenmiş istatistiksel sınırı geçmiştir. 12 aylık medyan takip sonrasında hastalıksız sağkalım (HS) için risk oranı (RO) 0,54 olup (%95 GA 0,44, 0,67), bu 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı açısından HERCEPTIN kolu lehine yüzde 7,6 puanlık (%78,2'ye karşı %85,8) mutlak bir fayda anlamına gelmektedir.

8 yıllık medyan takip sonrasında bir final analiz yapılmıştır ve bu analiz 1 yıllık HERCEPTIN tedavisinin sadece gözleme kıyasla %24 risk azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (RO=0,76, %95 GA 0,67, 0,86). Bu, 8 yıllık hastalıksız sağkalım oranı açısından 1 yıllık HERCEPTIN tedavisi lehine yüzde 6,4 puanlık bir mutlak fayda anlamına gelmektedir.

Bu final analizde, HERCEPTIN tedavisinin iki yıla uzatılması 1 yıllık tedaviye karşı ilave fayda göstermemiştir [1 yıla karşı 2 yıllık tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda HS RO=0,99 (%95 GA: 0,87, 1,13), p-değeri=0,90 ve GS RO=0,98 (0,83, 1,15); p-değeri=0,78]. Asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu oranı 2 yıllık tedavi kolunda artmıştır (1 yıllık tedavi kolunda %4,6'ya karşı %8,1). 1 yıllık tedavi koluna (%16,3) kıyasla 2 yıllık tedavi kolunda (%20,4) daha fazla hasta en az bir derece 3 veya 4 yan etki yaşamıştır.

NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarında, HERCEPTIN AC kemoterapisini takiben paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulanmıştır.

Doksorubisin ve siklofosfamid aşağıdaki şekilde eşzamanlı olarak uygulanmıştır:

- 4 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen 60 mg/m² intravenöz puşe doksorubisin.
- 4 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen 30 dakikada 600 mg/m² intravenöz siklofosfamid.

HERCEPTIN ile kombinasyon halinde paklitaksel aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

- intravenöz paklitaksel – 12 hafta boyunca her hafta verilen kesintisiz intravenöz infüzyon olarak 80 mg/m².

veya

- intravenöz paklitaksel – 4 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen (her siklusun 1. günü) kesintisiz intravenöz infüzyon olarak 175 mg/m².

HS* tanımlayıcı analizi sırasında NSABP B-31 ve NCCTG 9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen etkililik sonuçları Tablo 7'de özetlenmektedir. Medyan takip süresi AC→P kolundaki hastalar için 1,8 yıl iken, AC→PH kolundaki hastalar için 2 yıldır.

Tablo 7- HS tanımlayıcı analizi* sırasında NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen etkililik bulgularının özeti

Parametre	AC→P (n=1679)	AC→PH (n=1672)	AC→P'ye karşı Tehlike Oranı (%95 GA) p-değeri
Hastalıksız sağkalım Olay görülen hasta sayısı (%)	261 (15,5)	133 (8)	0,48 (0,39, 0,59) p<0.0001

Uzak Rekürrens Olay görülen hasta sayısı	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,6) p<0.0001
Ölüm (GS olayı): Olay görülen hasta sayısı	92 (5,5)	62 (3,7)	0.67 (0,48, 0,92) p=0,014**

A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; P: Paklitaksel; H: Trastuzumab

*AC→P kolundaki hastalar için 1,8 yıl ve AC→PH kolundaki hastalar için 2 yıla varan medyan takip süresinde

**GS için p değeri AC→P'ye karşı AC→PH karşılaştırması için önceden belirlenmiş istatistiksel sınırı geçmemiştir.

Primer sonlanım noktası olan HS açısından, paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN ilavesi hastalığın rekürrens riskinde %52'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır (risk oranı: 0,48 [95% GA: 0,39, 0,59]; p<0,0001). 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı bakımından risk oranı, AC→PH (HERCEPTIN) kolu lehine, %11,8'lik farkla (%87,2'ye karşılık %75,4) mutlak bir faydaya dönüşür.

3,5-3,8 yıllık takipten sonra güvenlilik güncellemesi zamanında, bir HS analizi, HS tanımlayıcı analizinde gösterilen faydanın büyüklüğünü doğrulamıştır. Kontrol kolunda HERCEPTIN'e çapraz geçişe rağmen paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN ilavesi hastalık rekürrensi riskinde %52 azalma ile sonuçlanmıştır. Paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN ilavesi aynı zamanda ölüm riskinde %37 azalma ile sonuçlanmıştır.

NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen önceden planlanmış nihai GS analizi, 707 ölüm meydana geldiğinde gerçekleştirilmiştir (AC→PH grubunda medyan takip 8,3 yıl). AC→PH ile tedavi AC→P'ye kıyasla GS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür (sınıflandırılmış RO=0,64; %95 GA [0,55, 0,74]; log-sıra p-değeri <0,0001). 8. yılda, sağkalım oranının AC→PH kolunda %86,9 ve AC→P kolunda %79,4 olduğu hesaplanmış olup, mutlak fayda %7,4'tür (%95 GA %4,9, %10).

NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen nihai GS bulguları aşağıda Tablo 8'de özetlenmektedir.

Tablo 8- NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen Nihai Genel Sağkalım Analizi

Parametre	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	AC→P'ye karşı p- değeri	AC→P'ye karşı Risk Oranı (%95 GA)
Ölüm (GS olayı): Olay görülen hasta sayısı (%)	418 (%20,6)	289 (%14,2)	<0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; P: Paklitaksel; H: Trastuzumab

HS analizi, NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen nihai GS analizinde yapılmıştır. Güncellenmiş HS analizi bulguları (sınıflandırılmış RO = 0,61; %95 GA [0,54, 0,69]), HERCEPTIN'e çapraz geçiş yapmış AC→P kolundaki %24,8 hastaya rağmen tanımlayıcı birincil HS analizine kıyasla benzer HS faydası göstermiştir. 8 yılda, hastalıksız sağkalım oranı, AC→PH kolunda

%77,2 (GA %95: 75,4, 79,1) olarak hesaplanmış olup AC→P koluna kıyasla mutlak fayda %11,8'dir.

BCIRG 006 çalışmasında HERCEPTIN ya AC kemoterapisini takiben dosetaksel ile kombinasyon halinde (AC→DH) ya da dosetaksel ve karboplatin ile kombinasyon halinde (DCarbH) uygulanmıştır.

Dosetaksel aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

- intravenöz dosetaksel - 4 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen 1 saatte intravenöz infüzyon olarak 100 mg/m² (ilk dosetaksel siklusunun 2. günü, ardından her bir ardışık siklusun 1. günü)

veya

- intravenöz dosetaksel – 6 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen 1 saatte intravenöz infüzyon olarak 75 mg/m² (1. siklusun 2. günü, ardından her bir siklusun 1. günü)

ardından:

- karboplatin – hedef EAA'da = toplam altı siklus boyunca her 3 haftada bir tekrar edilen 30-60 dakikada intravenöz infüzyon ile uygulanan 6 mg/mL/dakika

HERCEPTIN kemoterapi ile birlikte haftada bir ve ardından toplam 52 hafta boyunca her 3 haftada bir uygulanmıştır.

BCIRG 006'dan elde edilen etkililik bulguları Tablo 9 ve 10'da özetlenmektedir. Medyan takip süresi AC→D kolunda 2,9 yıl ve AC→DH ve DCarbH kollarının her birinde 3 yıldır.

Tablo 9- Etkililik analizlerinin genel özeti BCIRG 006 AC→DH'ye karşı AC→D

Parametre	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	AC→D'ye karşı Risk Oranı (%95 GA) p-değeri
Hastalıksız sağkalım Olay görülen hasta sayısı	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Uzak rekürrens Olay görülen hasta sayısı	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Ölüm (GS olayı) Olay görülen hasta sayısı	80	49	0,58 (0,4, 0,83) p=0,0024

AC→D = Doksorubisin artı siklofosfamid ardından dosetaksel; AC→DH = Doksorubisin artı siklofosfamid ardından dosetaksel artı trastuzumab; GA = Güven aralığı

Tablo 10- Etkililik analizlerinin genel özeti BCIRG 006 DCarbH'ye karşı AC→D

Parametre	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	AC→D'ye karşı Risk Oranı
-----------	---------------	-----------------	--------------------------

			(%95 GA)
Hastaliksız sağkalım Olay görülen hasta sayısı	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Uzak rekürrens Olay görülen hasta sayısı	144	103	0,65 (0,5, 0,84) p=0,0008
Ölüm (GS olayı) Olay görülen hasta sayısı	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

AC→D = Doksorubisin artı siklofosfamid ardından dosetaksel; DCarbH = Dosetaksel, karboplatin ve trastuzumab; GA = Güven aralığı

BCIRG 006 çalışmasında primer sonlanım noktası olan hastaliksız sağkalım (HS) için risk oranı, 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı açısından, AC→D kolu ile karşılaştırıldığında, AC→DH (HERCEPTIN) kolu lehine yüzde 5,8 puanlık (%86,7'ye karşılık %80,9) ve DKarbH (HERCEPTIN) kolu lehine yüzde 4,6 puanlık (%85,5'e karşılık %80,9) mutlak bir faydaya dönüşür.

BCIRG 006 çalışmasında DCarbH (TCH) kolundaki 213/1075 hasta, AC→DH (AC→TH) kolundaki 221/1074 hasta ve AC→D (AC→T) kolundaki 217/1073 hastada Karnofsky performans durumu ≤90 (ya 80 ya da 90)'dır. Bu hasta alt grubunda hiçbir hastaliksız sağkalım (HS) faydası fark edilmemiştir (risk oranı = AC→D'ye (AC→T) karşı DCarbH (TCH) için 1,16, %95 GA [0,73, 1,83]; risk oranı = AC→D'ye karşı AC→DH (AC→TH) için 0,97, %95 GA [0,60, 1,55]).

Buna ilaveten, BCIRG006 çalışması ve NSABP B-31/NCCTG N9831* klinik çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen veri setinde HS olayları ve semptomatik kardiyak olayları birleştiren post-hoc açıklayıcı analiz yürütülmüş olup, Tablo 11'de özetlenmektedir:

Tablo 11- NSABP B-31/NCCTG N9831* Birleşik Analizi ve BCIRG006 Klinik Çalışmalarından HS Olayları ve Semptomatik Kardiyak Olayları Birleştiren Post-Hoc Açıklayıcı Analiz Bulguları

	AC→PH (AC→P'ye karşı) (NSABP B-31 ve NCCTG N9831)*	AC→DH (AC→D'ye karşı) (BCIRG 006)	DCarbH (AC→D'ye karşı) (BCIRG 006)
Birincil etkililik analizi HS Risk oranları (%95 GA) p-değeri	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Uzun süreli takip etkililik analizi** HS risk oranları (%95 GA) p-değeri	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,9) p=0,0011
HS ve semptomatik kardiyak olaylarla post- hoc açıklayıcı analiz Uzun süreli takip** Risk oranları	0,67 (0,6, 0,75)	0,77 (0,66, 0,9)	0,77 (0,66, 0,9)

(%95 GA)			
----------	--	--	--

A: Doksorubisin; C: Siklofosfamid; P: Paklitaksel; D: Dosetaksel; Carb: Karboplatin; H: Trastuzumab; GA = Güven aralığı

*Tanımlayıcı HS analizi zamanında. Medyan takip süresi AC→P kolunda 1,8 yıl ve AC→PH kolunda 2 yıldır.

**Birleşik analiz klinik çalışmaları için uzun süreli medyan takip süresi AC→PH kolu için 8,3 yıl (aralık: 0,1 ila 12,1) ve AC→P kolu için 7,9 yıldır (aralık: 0 ila 12,2); BCIRG 006 çalışması için uzun süreli medyan takip süresi hem AC→D kolunda (aralık: 0 ila 12,6) hem de DCarbH kolunda (aralık: 0 ila 13,1) 10,3 yıl ve AC→DH kolunda 10,4 yıldır (aralık: 0 ila 12,7).

Erken evre meme kanseri (neoadjuvan-adjuvan tedavi)

Şu ana kadar, adjuvan tedavide kemoterapi ile uygulanan HERCEPTIN'in etkililiğini neo-adjuvan/adjuvan tedavide elde edilenle karşılaştıran sonuçlar mevcut değildir.

Neoadjuvan-adjuvan durumda yapılmış çok merkezli randomize bir çalışma olan MO16432 çalışması, HERCEPTIN'in bir antrasiklin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmasının klinik faydasını araştırmak üzere dizayn edilmiştir (AP+H takiben P+H, takiben CMF+H, takiben adjuvan HERCEPTIN, toplam tedavi süresi 1 yıla kadar). Çalışmaya teşhisi yeni konulmuş lokal ileri (Evre III) ya da enflamatuvar erken evre meme kanserli hastalar alınmıştır. HER2+ tümörlü hastalar neoadjuvan-adjuvan HERCEPTIN ile eş zamanlı neoadjuvan kemoterapi veya yalnızca neoadjuvan kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir.

MO16432 çalışmasında, HERCEPTIN (8 mg/kg yükleme dozu ardından her 3 haftada bir 6 mg/kg idame) 10 siklus neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak aşağıdaki şelikde uygulanmıştır.

- 3 siklus boyunca 3 haftada bir uygulanan doksorubisin 60mg/m² ve paklitaksel 150 mg/m², ardından
- 4 siklus boyunca 3 haftada bir uygulanan paklitaksel 175 mg/m², ardından
- 3 siklus boyunca her 4 haftada bir 1 ve 8. günlerde CMF ardından cerrahi sonrası
- ilave adjuvan HERCEPTIN siklusları (1 yıllık tedaviyi tamamlamak için)

MO16432 çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. HERCEPTIN kolunda medyan takip süresi 3,8 yıldır.

Tablo 12- MO16432 Etkililik Analizine Genel Bakış

Parametre	Kemoterapi + HERCEPTIN (n=115)	Kemoterapi (n=116)	Risk Oranı (%95 GA)
Olaysız sağkalım (EFS)			Risk Oranı (%95 GA)
Olaylı hasta sayısı	46	59	0,65 (0,44, 0,96)

			p=0,0275
Toplam patolojik tam yanıt* (%95 GA)	%40 (31, 49,6)	%20,7 (13,7, 29,2)	P=0,0014
Genel sağkalım (GS) Olaysız hasta sayısı	22	33	Risk Oranı (%95 GA) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

*Meme ve aksillar nodların her ikisinde birden herhangi bir invaziv kanserin bulunmaması olarak tanımlanmıştır

3 yıllık bir olaysız sağkalım oranı bakımından, risk oranı HERCEPTIN kolu lehine tahmini yüzde 13'lük (%65'e karşılık %52) mutlak bir faydaya dönüşür.

İleri Evre Gastrik Kanser

İleri evre gastrik kanserde HERCEPTIN, kemoterapiye karşılık, kemoterapi ile kombinasyon şeklinde kullanılarak randomize, açık etiketli, faz III çalışma olan ToGA (BO18255) çalışmasında araştırılmıştır.

Kemoterapi aşağıdaki şekilde uygulanmıştır:

kapesitabin – 6 siklus boyunca her 3 haftada bir 14 gün boyunca günde iki kez oral yolla 1000 mg/m²veya

- intravenöz 5-florourasil – 6 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen 5 günde kesintisiz intravenöz infüzyon olarak 800 mg/m²/gün (her bir siklusun 1 ila 5. günleri)

İkisi de aşağıdakilerle uygulanmıştır:

- sisplatin – her bir siklusun 1. gününde 6 siklus boyunca her 3 haftada bir 80 mg/m².

BO18225 çalışmasının etkililik sonuçları aşağıdaki Tablo 13'de özetlenmiştir:

Tablo 13- BO18225'den Etkililik Sonuçları

Parametre	FP N = 290	FP +H N = 294	RO (%95 GA)	p-değeri
Genel Sağkalım, Medyan ay	11,1	13,8	0,74 (0,6-0,91)	0,0046
Progresyonsuz Sağkalım, Medyan ay	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Progresyona kadar geçen süre Medyan ay	5,6	7,1	0,7 (0,58-0,85)	0,0003
Toplam Yanıt Oranı, %	%34,5	%47,3	1,7 ^a (1,22, 2,38)	0,0017
Yanıt Süresi, Medyan ay	4,8	6,9	0,54 (0,4-0,73)	<0,0001

FP + H: Floropirimidin/sisplatin + HERCEPTIN

FP: Floropirimidin/sisplatin

^a Risk oranı

Çalışmaya HER2-pozitif ameliyat edilemeyen, lokal ileri veya nüks eden ve/veya metastatik, küratif tedaviye uygun olmayan mide ya da gastro-özofageal bağlantı adenokarsinomu için daha önce tedavi görmemiş hastalar alınmıştır. Birincil sonlanım noktası randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenle ölüm tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmış genel sağkalımdır. Analiz zamanında; toplamda randomize edilmiş 349 hasta ölmüştür: kontrol kolunda 182 hasta (%62,8) ve tedavi kolunda 167 hasta (%56,8). Ölümün çoğu altta yatan kanserle ilişkili olaylardan kaynaklanmıştır.

Post-hoc alt grup analizleri, daha yüksek seviyede HER2 proteini (IHC 2+/FISH+ ve IHC 3+/FISH durumundan bağımsız) içeren hedef tümörlerde tedavinin daha etkili olduğunu göstermiştir. Yüksek düzeyde HER2 eksprese eden grupta medyan genel sağkalım HERCEPTIN + kapesitabin/5-FU + sisplatin ve kapesitabin/5-FU + sisplatin için sırasıyla 16 aya karşın 11,8 ay, risk oranı 0,65 (%95 GA 0,51-0,83) ve medyan progresyonsuz sağkalım 7,6 aya karşın 5,5 ay, risk oranı 0,64'tür (% 95 GA 0,51-0,79). Genel sağkalım için, RO IHC 2+/FISH+ grubunda 0,75 (%95 GA 0,51-1,11) ve IHC 3+/FISH+ grubunda 0,58'dir (%95 GA 0,41-0,81).

TOGA (BO18255) çalışmasında yürütülen açıklayıcı alt grup analizinde, başlangıçta ECOG performans durumu 2 olan hastalarda HERCEPTIN ilavesi ile genel sağkalım üzerinde belirgin bir fayda görülmemiştir [RO 0,96 (%95 GA 0,51-1,79)], ölçülebilir olmayan [RO 1,78 (%95 GA 0,87-3,66)] ve lokal ileri hastalık [RO 1,20 (%95 GA 0,29-4,97)].

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Trastuzumabın farmakokinetiği, 18 adet Faz I, II ve III çalışmada HERCEPTIN IV kullanan HER2 pozitif metastatik meme kanseri, erken meme kanseri, atipik glandüler hücre veya diğer tümör tipleri olan hastalar ile sağlıklı gönüllüleri içeren 1582 vakadan elde edilen havuz verileri kullanılarak bir popülasyon farmakokinetik model analizinde değerlendirilmiştir. Santral bölmeden paralel doğrusal ve doğrusal olmayan eliminasyonlu iki bölmeli model trastuzumab konsantrasyonu-zaman profilini oluşturmuştur.

Emilim:

Santral bölme hacmi, metastatik ve erken evre meme kanseri hastaları için 2,62 L, atipik glandüler hücre hastaları içinse 3,63 L olmuştur. Final popülasyon farmakokinetik modelinde, primer tümör tipine ek olarak, trastuzumab maruziyetini etkileyen ve istatistiksel olarak anlamlı eşdeğişkenler olarak vücut ağırlığı, serum aspartat aminotransferaz ve albumin belirlenmiştir. Buna karşın, trastuzumab maruziyeti üzerindeki etkilerinin büyüklüğü bu eşdeğişkenlerin trastuzumab konsantrasyonları üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkilerinin olmadığını göstermektedir.

Popülasyona bağlı farmakokinetik maruziyeti değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan) ve onaylı haftada bir ve üç haftada bir doz rejiminde tedavi edilen metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastaları için klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda farmakokinetik parametre değerleri (C_{min} , C_{maks}) Tablo 14'te (1. siklus), Tablo 15'te (kararlı durum) ve Tablo 16'da (Farmakokinetik parametreler) gösterilmektedir.

Tablo 14- Metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında HERCEPTIN IV doz rejimleri için popülasyona bağlı birinci siklus farmakokinetik değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	C_{min} (mikrogram/mL)	C_{maks} (mikrogram/mL)	EAA _{0-21 gün} (mikrogram.gün/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg üç haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	Erken evre meme kanseri	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	Atipik glandüler hücre	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2mg/kg haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	Erken evre meme kanseri	390	38,9 (25,3-58,8)	76 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tablo 15- Metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında HERCEPTIN IV doz rejimleri için popülasyona bağlı kararlı durum farmakokinetik maruziyeti parametre değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	$C_{min,ss}$ (mikrogram/mL)	$C_{maks,ss}$ (mikrogram/mL)	EAA _{ss,0-21 gün} (mikrogram.gün/mL)	Kararlı duruma dek olan süre*** (hafta)
8 mg/kg + 6 mg/kg üç haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	Erken evre meme kanseri	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (134-247)	1927 (1332-2771)	15
	Atipik glandüler hücre	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg	Metastatik meme	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12

+	kanseri					
2mg/kg haftada bir	Erken evre meme kanseri	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

$C_{min,ss}$: Kararlı durumda C_{min}

$C_{maks,ss}$: Kararlı durumda C_{maks}

***: Kararlı durumun %90'ına dek olan süre

Tablo 16- Metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında HERCEPTIN IV doz rejimleri için popülasyona bağlı kararlı durum farmakokinetik parametre değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	$C_{maks,ss}$ 'den $C_{min,ss}$ 'ye toplam klerens aralığı (L/gün)	$C_{maks,ss}$ 'den $C_{min,ss}$ 'ye yarılanma $C_{min,ss}$ 'ye ömrü aralığı (gün)
8 mg/kg + 6 mg/kg üç haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	Erken evre meme kanseri	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	Atipik glandüler hücre	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2mg/kg haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	Erken evre meme kanseri	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Dağılım:

Veri bulunmamaktadır.

Metabolizma:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Doğrusal olmayan eliminasyon nedeniyle, konsantrasyonun azalması ile toplam klerens artmıştır. Bu nedenle, trastuzumab için kararlı bir yarılanma ömrü değeri belirlenememektedir. Yarılanma ömrü, bir doz aralığı içinde konsantrasyonun azalmasıyla azalmaktadır (Tablo 16). Metastatik ve erken evre meme kanseri hastaları benzer farmakokinetik (FK) parametreleri (örneğin: klerens (KL), santral bölme hacmi (V_C)) ve popülasyona bağlı kararlı durum maruziyeti (C_{min} , C_{maks} ve EAA) göstermiştir. Doğrusal klerens metastatik meme kanseri için 0,136 L/gün, erken evre meme kanseri için 0,112 L/gün ve atipik glandüler hücre için 0,176 L/gün olmuştur. Doğrusal olmayan eliminasyon parametre değerleri maksimum eliminasyon hızı (V_{maks}) için 8,81 mg/gün ve metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastaları için Michaelis-Menten sabiti (K_M) için 8,92 mikrogram/mL olmuştur.

Trastuzumab atılımı:

Trastuzumab atılım periyodu haftada bir veya üç haftada bir intravenöz uygulamayı takiben popülasyon farmakokinetik modeli ile değerlendirilmiştir. Bu simülasyonların sonuçları hastaların en az %95'inin yedinci aya kadar <1 mikrogram/mL (popülasyona

bağlı $C_{min,ss}$ 'nin yaklaşık %3'ü veya atılımın yaklaşık %97'si) konsantrasyonlarına ulaşacağını göstermektedir.

Dolaşan artık HER2 ECD:

Eşdeğişkenlerin hastaların yalnızca bir grubuna ait bilgiler ile analizi, daha fazla artık HER2 ECD seviyesine sahip hastaların daha hızlı doğrusal olmayan klerense sahip olduğunu göstermektedir (daha düşük K_M , $p < 0,001$). Artık antijen ve SGOT/AST seviyeleri arasında bir korelasyon vardır ve artık antijenin klerens üzerindeki etkisi kısmen SGOT/AST seviyeleri ile açıklanabilmektedir.

İleri evre gastrik kanseri hastalarında görülen artık HER2-ECD'nin başlangıç seviyeleri metastatik ve erken evre meme kanseri hastalarında görülen ile benzer olmuştur ve trastuzumab klerensi üzerinde belirgin bir etki görülmemiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Trastuzumabın dağılımında yaşın herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenite:

6 aya kadar yapılan çalışmalarda akut veya çoklu dozla ilişkili toksisite veya teratoloji, doğurganlık ya da geç gestasyonel toksisite/plasental transfer çalışmalarında üreme toksisitesine dair bir kanıt görülmemiştir. HERCEPTIN genotoksik değildir. Formülasyonda önemli bir yardımcı madde olan trehaloz ile ilgili yapılan çalışmada, herhangi bir toksisite ortaya konulmamıştır.

HERCEPTIN'in karsinojenik potansiyelini veya erkeklerde üreme üzerine etkilerini belirlemek için uzun süreli hayvan çalışmaları yapılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin hidroklorür
L-histidin
 α,α trehaloz dihidrat
Polisorbat 20

6.2 Geçimsizlikler

HERCEPTIN Bölüm 6.6’da bahsedilen tıbbi ürünler dışında diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

Protein agregasyonuna yol açtığından Glukoz çözeltileri ile seyreltilmemelidir.

HERCEPTIN ile polivinilklorür, polietilen veya polipropilen torbalar arasında hiçbir geçimsizlik gözlenmemiştir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

Aseptik sulandırma ve seyreltme:

Steril enjeksiyonluk su ile aseptik olarak sulandırılarak hazırlanan HERCEPTIN çözeltisi, 2°-8°C’de saklandığında 48 saat süreyle fiziksel ve kimyasal stabilite göstermiştir.

9 mg/mL (%0,9) sodyum klorür enjeksiyonluk çözelti içeren polivinilklorür, polietilen veya polipropilen torbalarda aseptik sulandırmadan sonra, HERCEPTIN çözeltisi 30°C’yi geçmeyen sıcaklıklarda saklandığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süreyle ve 2°-8°C’de 30 güne kadar dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, sulandırılmış çözelti ve HERCEPTIN infüzyon çözeltisi hemen kullanılmalıdır. Eğer ürün hemen kullanılmazsa, ürünün uygun saklama süresi ve koşullarında kullanımından kullanıcı sorumludur ve çözelti hazırlığı ve seyreltme işlemi kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmadığı sürece, bu süre 2°-8°C’de 24 saati geçmemelidir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Flakonları 2°-8°C’de buzdolabında saklayınız.

Sulandırılmış çözeltiyi dondurmayınız.

Açılmış tıbbi ürünün saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3 ve 6.6.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Flor-reçine film ile lamine edilmiş butil kauçuk kapaklı 15 mL’lik şeffaf Tip I cam flakon. Her bir kutu 1 adet flakon içermektedir.

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

HERCEPTIN IV, steril, koruyucu içermeyen, pirojenik olmayan, tek kullanımlık flakonlarda sağlanır.

Sulandırma ve seyreltme prosedürleri için uygun aseptik teknik kullanılmalıdır. Hazırlanan çözeltilerin sterilitesinin sağlanmasına dikkat edilmelidir. Tıbbi ürün herhangi bir antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermediğinden aseptik teknik kullanılmalıdır.

Her bir HERCEPTIN flakonu 7,2 mL steril enjeksiyonluk su ile hazırlanır. Diğer sulandırma çözücülerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Bu hazırlama, yaklaşık pH 6'da, yaklaşık 21 mg/mL trastuzumab içeren 7,4 mL'lik tek kullanımlık bir çözelti elde edilmesini sağlar. %4'lük hacim fazlalığı her bir flakondan 150 mg belirlenmiş dozun çekilmesini garantiler.

HERCEPTIN çözeltisi sulandırılırken dikkatli olunmalıdır. Sulandırma sırasında aşırı köpüklenme ya da sulandırılmış çözeltinin çalkalanması, flakondan çekilecek HERCEPTIN miktarıyla ilgili problemlere yol açabilir.

Sulandırılan çözelti dondurulmamalıdır.

Aseptik sulandırma talimatları:

- 1) Steril enjektör kullanarak, 7,2 mL enjeksiyonluk steril suyu, liyofilize HERCEPTIN içeren flakona yavaşça enjekte ediniz. Bunu yaparken steril suyu (iğneyi) liyofilize maddenin içine yönlendiriniz.
- 2) Sulandırmaya yardımcı olmak üzere flakonu yavaşça çeviriniz. ÇALKALAMAYINIZ!

Hazırlama sırasında ürünün hafifçe köpüklenmesi normaldir. Flakonu sarsmadan 5 dakika bekletiniz. Hazırlanmış HERCEPTIN, renksiz ya da açık sarı saydam bir çözeltidir ve görülebilir partikül içermemesi gerekir.

Sulandırılmış çözeltinin aseptik seyreltmesi için talimatlar:

Gereken çözeltinin hacmi;

- 4 mg/kg vücut ağırlığı trastuzumab yükleme dozuna veya 2 mg/kg vücut ağırlığı trastuzumab haftalık idame dozuna göre belirlenir:

$$\text{Hacim (mL)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (yükleme dozu için 4 mg/kg veya idame için 2 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL, hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu)}}$$

- 8 mg/kg (vücut ağırlığı) trastuzumab yükleme dozuna veya 3 haftada bir uygulanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) trastuzumab idame dozuna göre belirlenir.

$$\text{Hacim (mL)} = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (yükleme için 8 mg/kg veya idame için 6 mg/kg)}}{21 \text{ (mg/mL, hazırlanan çözeltinin konsantrasyonu)}}$$

Uygun çözelti hacmi flakondan steril bir iğne ve şırınga kullanarak çekilmeli ve 250 mL %0,9 sodyum klorür içeren infüzyon torbasına eklenmelidir. Glikoz içeren çözeltiler kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2). Köpüklenmenin önlenmesi için, torba yavaşça ters döndürülerek çözelti karıştırılmalıdır.

Uygulamadan önce, parenteral ilaç ürünleri partikül ve renk değişiklikleri açısından gözle incelenmelidir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No:4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer- İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

114/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003
Ruhsat yenileme tarihi: 26.09.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ