

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERCEPTIN 600 mg/5 mL S.C. enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakon, 600 mg/5 mL trastuzumab içerir. 1mL konsantr çözelti 30 mg trastuzumab içerir. Trastuzumab, rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamsteri yumurtalığı) hücre süspansiyonu kültüründen üretilen ve spesifik viral inaktivasyon ve uzaklaştırma prosedürleri dahil afinite ve iyon değiştirme kromatografisiyle saflaştırılan hümanize IgG1 monoklonal antikordur.

Yardımcı madde (ler):

Yardımcı maddelerin tam listesi için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

HERCEPTIN, açık sarımsı renkte, berrak ile opalesan arası bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme Kanseri

Metastatik Meme Kanseri (MMK)

HERCEPTIN HER2 pozitif metastatik meme kanserli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir:

- Metastatik hastalıkları için en az iki kemoterapi rejimi almış hastaların tedavisinde monoterapi olarak endikedir. Önceki kemoterapi uygulamaları, hastaların bu tedaviler için uygun olmadığı durumlar haricinde, en az bir antrasiklin ve taksan içermiş olmalıdır. Hormon reseptörü pozitif hastaların da, hormonal tedavileri almaya uygun olmadığı durumlar haricinde, bu tedavileri başarısız olmuş olmalıdır.
- Metastatik hastalıkları için kemoterapi görmemiş ve antrasiklinin uygun olmadığı hastaların tedavisi için paklitaksel ile kombinasyon halinde endikedir.
- Metastatik hastalıkları için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisi için dosetaksel ile kombinasyon halinde endikedir.

- Trastuzumab ile daha önce tedavi görmemiş, hormon-reseptörü pozitif metastatik meme kanseri olan post-menopozal hastaların tedavisi için bir aromataz inhibitörü ile kombinasyon halinde endikedir.

Erken Evre Meme Kanseri (EEMK)

HERCEPTIN HER2 pozitif erken evre meme kanserli yetişkin hastaların tedavisinde endikedir:

- Cerrahi, kemoterapi (neoadjuvan veya adjuvan) ve radyoterapiyi (uygulanabilirse) takiben kullanımı endikedir (bkz. Bölüm 5.1).
- Doksorubisin ve siklofosfamid ile adjuvan kemoterapiyi takiben paklitaksel veya dosetaksel ile kombinasyon halinde endikedir.
- Dosetaksel ve karboplatin içeren adjuvan kemoterapiyle kombinasyon halinde endikedir.
- Lokal ileri (enflamatuvar dahil) hastalık veya > 2 cm çapındaki tümörler için neoadjuvan kemoterapiyle kombinasyon halinde, ardından adjuvan HERCEPTIN tedavisi (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1) ile endikedir.

HERCEPTIN, doğru ve valide edilmiş miktar tayini yöntemleri ile belirlenmiş HER2 aşırı ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu olan yalnızca metastatik veya erken evre meme kanserli hastalarda kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavinin başlatılmasından önce HER2 testinin yapılması zorunludur (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1). HERCEPTIN tedavisi yalnızca sitotoksik kemoterapi uygulaması konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Reçete edildiği şekilde, hastaya doğru formun (intravenöz veya subkutan sabit doz) uygulandığından emin olmak için ürün etiketinin kontrol edilmesi önemlidir. HERCEPTIN'in subkutan formu intravenöz uygulama için uygun değildir ve sadece subkutan enjeksiyonla verilmelidir.

MO22982 çalışmasında, HERCEPTIN intravenöz ve HERCEPTIN subkutan formülasyonları arasında ve tam tersi olarak tedavi geçişi üç haftalık doz rejimi kullanılarak araştırılmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Yanlış ilaç kullanımını önlemek amacıyla hazırlanan ve uygulanan ilacın Kadcyla (trastuzumab emtansine) değil HERCEPTIN (trastuzumab) olduğundan emin olmak için flakon etiketinin kontrol edilmesi önemlidir.

Pozoloji:

HERCEPTIN SC formülasyonu için önerilen doz, hastanın vücut ağırlığından bağımsız olarak 600 mg'dır. Yükleme dozu gerekli değildir. Bu doz, üç haftada bir 2-5 dakika boyunca subkutan yoldan uygulanmalıdır.

Pivotal çalışmada (BO22227) HERCEPTIN'in subkutan formu neoadjuvan/adjuvan olarak erken evre meme kanserli hastalara uygulanmıştır. Operasyon öncesi kemoterapi rejimi dosetaksel (75 mg/m²) ardından standart dozda FES (5FU, epirubisin ve siklofosamid)'dir.

Kemoterapi kombinasyon dozlaması için Bölüm 5.1'e bakınız.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi süresi:

MMK'li hastalar, hastalık progresyonuna kadar HERCEPTIN ile tedavi edilmelidir. EEMK'li hastalar, 1 yıl süreyle veya hastalık nüksüne kadar (hangisi önce gerçekleşirse) HERCEPTIN ile tedavi edilmelidir. EEMK'de tedavinin 1 yıldan fazla uzatılması önerilmemektedir.

Doz azaltımı:

Klinik çalışmalar sırasında HERCEPTIN dozunda herhangi bir azaltma yapılmamıştır. Hastalar, geri dönüşümlü, kemoterapinin indüklediği miyelosupresyon dönemlerinde tedaviye devam edebilirler; ancak bu süre boyunca nötropeni komplikasyonları açısından dikkatli bir şekilde takip edilmelidirler. Doz azaltımı veya gecikmelerine ilişkin bilgi için paklitaksel, dosetaksel veya aromataz inhibitörü Kısa Ürün Bilgilerine bakınız.

Eğer, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) düşüş oranı başlangıca göre ≥ 10 birim ve %50'nin altına düşerse tedaviye ara verilmeli ve yaklaşık 3 hafta içinde tekrar LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. Eğer, LVEF düzelmemişse veya daha da düşmüşse veya semptomatik konjestif kalp yetmezliği gelişmişse, 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.

Kaçırılan dozlar:

Hasta, HERCEPTIN SC formülasyonunun bir dozunu kaçırırsa, en kısa sürede bir sonraki 600 mg'lık dozun (yani kaçırılan dozun) uygulanması önerilir. Ardışık HERCEPTIN SC formülasyonu uygulamaları arasındaki aralık üç haftadan az olmamalıdır.

Uygulama şekli:

600 mg'lık doz, 2-5 dakika boyunca subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır. Enjeksiyon yeri dönüşümlü olarak sol ve sağ uyluk olmalıdır. Yeni enjeksiyonlar, önceki yerin en az 2,5 cm uzağında uygulanmalı ve deride kızarıklık, morarma, hassasiyet veya sertlik gözlenen alanlara asla uygulanmamalıdır. HERCEPTIN SC formülasyonu ile tedavi süresince, subkutan uygulamaya yönelik diğer ilaçlar tercihen farklı yerlere enjekte edilmelidir. Hastalar, ilk enjeksiyondan altı saat sonrasına kadar ve sonraki enjeksiyonlardan iki saat sonrasına kadar, uygulama ile ilgili reaksiyonların belirtileri veya semptomları açısından takip edilmelidirler (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

HERCEPTIN SC formülasyonunun kullanım ve uygulama talimatları için Bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Yaşlı ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaş ve böbrek yetmezliğinin trastuzumab dağılımını etkilemediği gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

HERCEPTIN'in pediyatrik hastalarda kullanımı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın trastuzumab dağılımını etkilemediği gösterilmiştir.

4.3 Kontrendikasyonlar

Trastuzumab, murin proteinleri, hiyaluronidaz veya bölüm 6.1'de listelenen diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, İlerlemiş malignite komplikasyonlarından kaynaklanan dinlenme halinde şiddetli dispne veya destekleyici oksijen tedavisi gerektiren durumlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HER2 testi, test prosedürlerinin uygun validasyonunu sağlayabilen uzman bir laboratuvarında yaptırılmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

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

Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Genel bilgiler

HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarda, konjestif kalp yetmezliği (KKY) (New York Kalp Birliği [NYHA] sınıf II-IV) veya asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu geliştirme riski daha yüksektir. Bu olaylar, özellikle antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapinin ardından paklitaksel veya dosetaksel ile kombinasyon halinde veya tek başına HERCEPTIN tedavisi alan hastalarda gözlenmiştir. Bunlar orta ile ileri düzeyde olabilir ve ölüme ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İlave olarak, artmış kardiyak riski bulunan hastaların (örn. hipertansiyon, tanısı konmuş koroner arter hastalığı, tanısı konmuş, kalp yetmezliği, LVEF < %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, elektrokardiyogram (EKG), ekokardiyogram ve/veya radyonüklid ventrikülografi (MUGA) taraması veya manyetik rezonans görüntüleme dahil olmak üzere temel kardiyak incelemelerine tabi tutulmalıdır. İzleme, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Başlangıçta yapılan kardiyak değerlendirmeler, tedavi sırasında her 3 ayda bir, tedavinin kesilmesinden sonra her 6 ayda bir, son HERCEPTIN uygulamasından sonraki 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 dolaşımında kalabilir (bkz. Bölüm 5.2). HERCEPTIN kesildikten sonra antrasiklin alan hastalar, kardiyak fonksiyon bozukluğu bakımından risk altında olabilirler. Eğer mümkünse, hekimler HERCEPTIN tedavisi sonlandırıldıktan sonra 7. haftaya kadar antrasiklin bazı tedaviden kaçınmalıdır. Antrasiklinler kullanılıyorsa, hastanın kardiyak fonksiyonu dikkatle izlenmelidir.

Başlangıçtaki taramanın ardından kardiyovasküler sorunların bulunduğu hastalarda kardiyolojik değerlendirme düşünülmelidir. Tedavi boyunca, tüm hastalarda kardiyak fonksiyon izlenmelidir (örn. her 12 haftada bir). Bu izlem, kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların saptanmasına yardımcı olabilir. Asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastalarda, daha sık izlem (örn. her 6-8 haftada bir) faydalı olabilir. Eğer hastalarda sol ventriküler fonksiyonda düşüş devam ediyor ancak asemptomatik kalıyorsa ve hastalar HERCEPTIN tedavisinden klinik fayda göremiyorsa hekim tarafından tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu olan hastalarda HERCEPTIN kullanımına devam edilmesi veya yeniden başlanmasının güvenliliği prospektif olarak araştırılmamıştır. Eğer, LVEF için düşüş oranı, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazlaysa ve %50'nin altına düşüyorsa tedaviye ara verilmeli ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. LVEF değeri düzelmeyorsa 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 kalp yetmezliği gelişirse, kalp yetmezliğine (KY) yönelik standart ilaçlarla tedavi edilmelidir. Pivotal çalışmalarda, KY veya asemptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen çoğu hasta, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) ve bir beta-bloker içeren standart KY tedavisiyle iyileşmiştir. Kardiyak semptomları olan ve HERCEPTIN tedavisinden klinik fayda sağladığı görülen hastaların çoğu, ilave klinik kardiyak olaylar yaşamaksızın tedaviye devam etmiştir.

Metastatik meme kanseri:

Metastatik meme kanseri tedavisinde HERCEPTIN ve antrasiklinler kombinasyon halinde eş zamanlı verilmemelidir.

Risk, HERCEPTIN ve antrasiklinlerin eş zamanlı kullanımından daha düşük olsa da, daha önce antrasiklin almış metastatik meme kanserli hastalar da HERCEPTIN tedavisiyle kardiyak fonksiyon bozukluğu riski altındadır.

Erken evre meme kanseri (EEMK):

Erken evre meme kanseri hastalarında kardiyak değerlendirme, başlangıçta yapıldığı şekilde, tedavi boyunca her 3 ayda bir ve tedavinin kesilmesinden sonra, son HERCEPTIN uygulamasından itibaren 24 aya kadar 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Antrasiklin içeren kemoterapi alan hastalarda ek izleme önerilmektedir; bu izleme son HERCEPTIN uygulamasından itibaren 5 yıla kadar veya LVEF’de sürekli azalma gözleniyorsa daha uzun bir süre boyunca yılda bir kez olarak gerçekleştirilmelidir.

Miyokardi enfarktüsü (Mİ) hikayesi, tıbbi tedavi gerektiren angina pectoris, geçmişte veya halihazırda devam eden KKY hikayesi veya varlığı (NYHA II –IV), LVEF < %55 olması, diğer kardiyomiyopati, tıbbi tedavi gerektiren kardiyak aritmi, klinik açıdan anlamlı valvüler kalp hastalığı, kontrol altına alınamayan hipertansiyon (standart tıbbi tedaviyle kontrol altına alınan hipertansiyon uygundur) ve hemodinamik etkili perikardiyal efüzyonu olan hastalar, HERCEPTIN ile yürütülen adjuvan ve neoadjuvan erken evre meme kanseri pivot çalışmalarına dahil edilmemiştir ve bu sebeple bu hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Adjuvan tedavi:

HERCEPTIN ve antrasiklinler adjuvan tedavide eş zamanlı olarak verilmemelidir.

EEMK hastalarında, HERCEPTIN’in (intravenöz formülasyonu), antrasiklin içeren kemoterapi sonrasında uygulanması ile, antrasiklin içermeyen dosetaksel ve karboplatinli rejimle uygulanması karşılaştırıldığında, semptomatik ve asemptomatik kardiyak olayların insidansında bir artış gözlenmiştir. Bu artış, HERCEPTIN (intravenöz formülasyon) taksanlarla eş zamanlı olarak uygulandığında, taksanlarla ardışık olarak uygulanmasına kıyasla daha belirgin olmuştur. Kullanılan rejimden bağımsız olarak, semptomatik kardiyak olayların çoğu ilk 18 ay içinde görülmüştür. Yapılan 3 pivotal çalışmadan, 5,5 yıllık medyan takip süresinin olduğu çalışmanın birinde (BCIRG006), antrasiklin tedavisinin ardından taksanla eş zamanlı olarak HERCEPTIN uygulanan hastalarda, iki karşılaştırma kolunda (antrasiklin artı siklofosfamid, ardından taksan ve taksan, karboplatin ve HERCEPTIN) görülen yaklaşık %1’e kıyasla, semptomatik kardiyak veya LVEF olaylarının kümülatif oranında %2,37’ye kadar sürekli artış gözlenmiştir.

Dört büyük adjuvan çalışmada tanımlanan kardiyak olaylarla ilgili risk faktörleri arasında ileri yaş (>50 yaş), paklitaksel tedavisinin başlatılmasından önce veya sonra başlangıç düzeyinde LVEF azalması (< %55), LVEF’de 10-15 puanlık düşüş ve öncesinde veya eş zamanlı antihipertansif tıbbi ilaçların kullanımı yer almaktadır. Adjuvan kemoterapinin tamamlanmasının ardından HERCEPTIN alan hastalarda, kardiyak fonksiyon bozukluk riski, HERCEPTIN başlatılmasından önce verilen yüksek kümülatif doz antrasiklin ve VKİ (Vücut Kitle İndeksi) >25 kg/m² ile ilişkilendirilmiştir.

Neoadjuvan-adjuvan tedavi:

Neoadjuvan-adjuvan tedaviye uygun EEMK hastalarda, HERCEPTIN antrasiklinlerle eş zamanlı olarak yalnızca daha önce kemoterapi almamış hastalarda ve yalnızca düşük dozlu antrasiklin rejimleriyle (maksimum kümülatif dozlar: 180 mg/m² doksorubisin veya 360 mg/m² epirubisin) birlikte kullanılmalıdır.

Eğer hastalar neoadjuvan koşulda HERCEPTIN ve tam kür düşük dozlu antrasiklinlerle 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).

Pivotal çalışma MO16432’de, HERCEPTIN, üç siklus doksorubisin içeren neoadjuvan kemoterapiyle eş zamanlı olarak uygulanmıştır (kümülatif doz 180 mg/m²). Semptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu insidansı HERCEPTIN kolunda %1,7’dir.

Pivot çalışma BO22227’de HERCEPTIN, dört siklus epirubisin (kümülatif doz 300 mg/m²) içeren neoadjuvan kemoterapiyle eş zamanlı uygulanmıştır; 70 ayı aşan bir medyan takipte, intravenöz HERCEPTIN kolunda kalp yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği insidansı %0,3 ve subkutan HERCEPTIN kolunda %0,7 olarak belirlenmiştir. Düşük vücut ağırlığına sahip hastalarda (en düşük vücut ağırlığı kartil <59), subkutan HERCEPTIN kolunda kullanılan sabit doz, atmış kardiyak olay riski veya LVEF’de anlamlı bir düşüş ile ilişkilendirilmemiştir.

65 yaş üzeri hastalarda klinik deneyim sınırlıdır.

İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar (İİR’ler)

HERCEPTIN SC formülasyonu ile infüzyona bağlı reaksiyonların oluştuğu bilinmektedir. Premedikasyon, İİR’lerin görülme riskini azaltmak üzere kullanılabilir.

HERCEPTIN SC formülasyonu ile dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, azalmış oksijen doygunluğu ve solunum gücünü dahil ciddi İİR’ler rapor edilmemesine rağmen, bu reaksiyonlar IV formülasyonu ile ilişkilendirildiğinden dikkatli olunmalıdır. Hastalar İİR’ler açısından ilk enjeksiyondan altı saat sonrasına kadar ve sonraki enjeksiyonlardan iki saat sonrasına kadar gözlenmelidir. Bunlar, meperidin veya parasetamol gibi bir analjezik/antipiretik ile veya difenhidramin gibi bir antihistamin ile tedavi edilebilir. HERCEPTIN IV’ye yönelik ciddi reaksiyonlar, oksijen, beta-agonistler ve kortikosteroidler gibi destekleyici tedaviyle başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir. Nadir vakalarda, bu reaksiyonlar ölümcül bir sonuca yol açan klinik seyirle ilişkilendirilmektedir. İlerlemiş malignite komplikasyonları ve komorbiditeler nedeniyle dinlenme halinde dispne yaşayan hastalar, ölümcül İİR’ler açısından yüksek risk altında olabilir. Bu nedenle, bu hastalar HERCEPTIN ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Pulmoner olaylar

Pazarlama sonrası dönemde IV formülasyonu kullanımıyla birlikte şiddetli pulmoner olaylar rapor edildiğinden, HERCEPTIN SC formülasyonu konusunda dikkatli olunması

tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.8). Bu olaylar, zaman zaman ölümcül olmuştur ve infüzyona bağlı reaksiyonun bir parçası olarak veya gecikmiş bir başlangıçla ortaya çıkabilir. Buna ilave olarak; pulmoner infiltratlar, akut solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum güçlüğü, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliği dahil olmak üzere interstisyel akciğer hastalığı vakaları rapor edilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ile ilişkilendirilen risk faktörleri; taksanlar, gemsitabin, vinorelbin ve radyasyon tedavisi gibi ilişkili olduğu bilinen diğer anti-neoplastik tedavilerle önceki veya eş zamanlı tedaviyi içerir. İlerlemiş malignite ve komorbidite komplikasyonları nedeniyle dinlenme halinde dispne yaşayan hastalar, pulmoner olaylar açısından yüksek risk altında olabilir. Bu nedenle, bu hastalar HERCEPTIN ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3). Özellikle taksanlarla eş zamanlı olarak tedavi edilen 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 ilaç etkileşimi çalışması yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda HERCEPTIN ile eş zamanlı olarak kullanılan ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşim gözlemlenmemiştir.

Trastuzumabın diğer antineoplastik ajanların farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkileri:

HER2-pozitif MMK (metastatik meme kanseri) olan kadınlarda yapılan BO15935 ve M77004 çalışmalarından farmakokinetik veriler, paklitaksel ve doksorubisine (ve bunların 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 bir veya 2 mg/kg haftada bir IV) değişmediğini göstermektedir.

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

HER2-pozitif MMK'li Japon kadınlarında trastuzumab (4 mg/kg IV yükleme dozu ve 2 mg/kg IV haftada bir) ve dosetaksel (60 mg/m² IV) ile yapılmış tek kollu bir çalışma olan JP16003 çalışma verileri, eş zamanlı trastuzumab uygulanmasının tek doz dosetakselin farmakokinetiğine herhangi bir etkisinin olmadığını ileri sürmektedir. JP19959 çalışması, ileri evre gastrik kanserli Japon kadın ve erkek hastalarda kapesitabin ve sisplatinin, beraberinde trastuzumab kullanıldığında veya kullanılmadığında, farmakokinetiklerini incelemek için yapılmış BO18255 (ToGA)'in bir alt çalışmasıdır. Bu alt çalışmanın sonuçları kapesitabinin biyoaktif metabolitlerine (örn. 5-FU) maruziyetin eş zamanlı olarak sisplatin veya sisplatin ve trastuzumab kullanılmasından etkilenmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, trastuzumab ile kombine edildiğinde kapesitabinin kendisi daha yüksek konsantrasyon ve daha uzun bir yarılanma ömrü göstermiştir. Bu veriler ayrıca sisplatinin farmakokinetiğinin eş zamanlı kapesitabin veya eş zamanlı kapesitabin ve trastuzumab kullanılmasından 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 etkileri:

HERCEPTIN monoterapisinden (4 mg/kg yükleme dozu/2 mg/kg haftada bir kez IV) sonra simüle serum trastuzumab konsantrasyonları ve HER2 pozitif, MMK Japon kadınlarda gözlemlenen serum konsantrasyonları (JP16003 çalışması) karşılaştırıldığında, eş zamanlı dosetaksel uygulamasının, trastuzumab farmakokinetiği üzerinde etkisine dair kanıt saptanmamıştır.

HER2-pozitif MMK olan kadınlarda, hastaların eş zamanlı olarak HERCEPTIN ve paklitaksel ile tedavi edildiği iki Faz II çalışması (BO15935 ve M77004) ve bir Faz III çalışması (H0648g) ile HERCEPTIN'in monoterapi şeklinde uygulandığı iki Faz II çalışma (W016229 ve MO16982) FK sonuçları karşılaştırıldığında, ayrı ve ortalama HERCEPTIN serum konsantrasyonu düşüşlerinin çalışma içinde ve çalışmalar arasında değişkenlik gösterdiği fakat eş zamanlı paklitaksel uygulanmasının trastuzumab farmakokinetiğine belirgin etkisinin olmadığı gösterilmiştir. HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınlarda 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 siklofosamid veya paklitaksel ile kombinasyon halinde uygulandığı H0648g çalışmasına ait farmakokinetik verilerinin karşılaştırılması sonucunda doksorubisin ve paklitaksel'in trastuzumab'ın 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 uygulamasının, 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 doğurma potansiyeli bulunan kadınlara HERCEPTIN ile tedavileri boyunca ve tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 7 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

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.

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 ölümcül pulmoner hipoplazisi ile ilişkilidir.

Haftalık insan idame dozu 2 mg/kg HERCEPTIN'in 25 katı doz uygulanan Sinomolgus maymunlarla 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 öngörmediğinden, anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Haftalık insan idame dozu olan 2 mg/kg HERCEPTIN IV formülasyonunun 25 katı dozlarda emziren Sinomolgus maymunlarında yürütülen bir çalışma, trastuzumabın süte geçtiğini ortaya koymuştur. Yavru maymunların serumundaki trastuzumab varlığı, doğumdan itibaren 1 aylık olana kadar büyüme veya gelişimleri üzerinde herhangi bir advers etkiyle ilişkilendirilmemiştir. Trastuzumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG1 insan sütüne geçtiğinden ve bebek açısından potansiyel zararı bilinmediğinden, kadınlar HERCEPTIN tedavisi sırasında ve son dozdan sonra 7 ay süreyle emzirmemelidir.

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. İnfüzyon kaynaklı belirtiler (bkz. Bölüm 4.4) yaşayan hastalara, bu belirtiler tamamen ortadan kalkana kadar araç ve makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bugüne kadar HERCEPTIN kullanımına (IV ve SC formülasyonu) yönelik bildirilen en ciddi ve/veya yaygın istenmeyen etkiler arasında, kardiyak fonksiyon bozukluğu, uygulama ile ilgili reaksiyonlar, hematotoksisite (özellikle nötropeni), enfeksiyonlar ve pulmoner olaylar yer almaktadır.

HERCEPTIN subkutan formunun temel güvenilirlik profili, EEMK (erken evre meme kanseri) hastalarında yapılmış pivotal çalışmada (intravenöz ve subkutan formlarla tedavi edilen sırasıyla 298 ve 297 hastada değerlendirilmiştir) intravenöz formun bilinen güvenilirlik profiline genelde benzerlik göstermiştir.

Ulusal Kanser Enstitüsü Yan Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri'ne göre tanımlanmış ciddi yan etkiler (NCI CTCAE derece \geq 3) versiyon 3.0) iki HERCEPTIN formuna eşit şekilde dağılmıştır (intravenöz formda % 52,3 ve subkutan formda %53,5).

Bazı istenmeyen etkiler/reaksiyonlar subkutan form için daha yüksek sıklıkta bildirilmiştir:

- Ciddi istenmeyen etkiler (çoğunluğu hastaneye yatırılma veya yatış süresinin uzaması nedeniyle saptanmıştır): intravenöz form için %14,1, buna karşı subkutan form için %21,5. Formlar arasında ciddi istenmeyen etki oranlarındaki fark temelde nötropeni ile birlikte olan veya olmayan enfeksiyonlara (%4,4'e karşı %8,1) ve kardiyak bozukluklara (%0,7'ye karşı %1,7) bağlıdır;
- Operasyon sonrası yara enfeksiyonları (şiddetli ve/veya ciddi): intravenöz form için %1,7, buna karşı subkutan form için %3,0'dür;
- Uygulamayla ilişkili reaksiyonlar: sırasıyla intravenöz forma karşı subkutan form için %37,2'ye karşı %47,8'dir;
- Hipertansiyon: intravenöz forma karşı subkutan form için sırasıyla %4,7'ye karşı %9,8'dir.

Advers reaksiyonların listesi

Bu bölümde, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır: 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 (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda advers reaksiyonlar azalan ciddiyet düzeyine göre sunulmalıdır.

Tablo 1'de verilen istenmeyen etkiler, pivotal klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası dönemde kemoterapiyle kombinasyon halinde veya tek başına HERCEPTIN IV kullanımıyla ilişkili olarak rapor edilmiş istenmeyen etkilerdir.

Dahil edilen tüm terimler, pivotal klinik çalışmalarda görülen en yüksek yüzdeyi temel almaktadır.

Tablo 1: Pivotal klinik çalışmalarda (N=8386) ve pazarlama sonrası dönemde kemoterapiyle kombinasyon halinde veya tek başına IV HERCEPTIN kullanımıyla ilişkili olarak elde edilen istenmeyen etkiler

| Sistem organ sınıfı | İstenmeyen etki | Sıklık |
|---------------------------------|-------------------|------------|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Enfeksiyon | Çok yaygın |
| | Nazofarenjit | Çok yaygın |
| | Nötropenik sepsis | Yaygın |
| | Sisit | Yaygın |
| | Herpes zoster | Yaygın |

| Sistem organ sınıfı | İstenmeyen etki | Sıklık |
|---|--|----------------|
| | Grip | Yaygın |
| | Sinüzit | Yaygın |
| | Deri enfeksiyonu | Yaygın |
| | Rinit | Yaygın |
| | Üst solunum yolu enfeksiyonu | Yaygın |
| | İdrar yolu enfeksiyonu | Yaygın |
| | Erizipel | Yaygın |
| | Selülit | Yaygın |
| | Farenjit | Yaygın |
| | Sepsis | Yaygın olmayan |
| (Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmalar | Malign neoplazma progresyonu | Bilinmiyor |
| | Neoplazma progresyonu | Bilinmiyor |
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | Febril nötropeni | Çok yaygın |
| | Anemi | Çok yaygın |
| | Nötropeni | Çok yaygın |
| | Beyaz kan hücrelerinde azalma/lökopeni | Çok yaygın |
| | Trombositopeni | Çok yaygın |
| | Hipoprotrombinemi | Bilinmiyor |
| | İmmün trombositopeni | Bilinmiyor |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Aşırı duyarlılık | Yaygın |
| | ⁺ Anafilaktik reaksiyon | Bilinmiyor |
| | ⁺ Anafilaktik şok | Bilinmiyor |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Kiloda azalma/Kilo kaybı | Çok yaygın |
| | Anoreksi | Çok yaygın |
| | Hiperkalemi | Bilinmiyor |
| Psikiyatrik hastalıklar | Uykusuzluk | Çok yaygın |
| | Depresyon | Yaygın |
| | Anksiyete | Yaygın |
| | Anormal düşünme | Yaygın |
| Sinir sistemi hastalıkları | ¹ Titreme | Çok yaygın |
| | Baş dönmesi | Çok yaygın |
| | Baş ağrısı | Çok yaygın |
| | Parestezi | Çok yaygın |
| | Disguzi | Çok yaygın |
| | Periferal nöropati | Yaygın |
| | Hipertoni | Yaygın |
| | Somnolans | Yaygın |
| | Ataksi | Yaygın |
| | Parezi | Seyrek |
| | Beyin ödemi | Bilinmiyor |
| Göz hastalıkları | Konjonktivit | Çok yaygın |

| | | |
|---|--|----------------|
| | Gözyaşı salgısında artış | Çok yaygın |
| | Göz kuruluğu | Yaygın |
| | Papilla ödemi | Bilinmiyor |
| | Retinal kanama | Bilinmiyor |
| Kulak ve iç kulak hastalıkları | Sağırılık | Yaygın olmayan |
| Kardiyak hastalıkları | ¹ Kan basıncında azalma | Çok yaygın |
| | ¹ Kan basıncında artış | Çok yaygın |
| | ¹ Düzensiz kalp atışı | Çok yaygın |
| | ¹ Palpitasyon | Çok yaygın |
| | ¹ Kalp çarpıntısı | Çok yaygın |
| | *Ejeksiyon fraksiyonunda azalma | Çok yaygın |
| | ⁺ Kardiyak yetmezlik(konjestif) | Yaygın |
| | ⁺ Supraventriküler taşiaritmi | Yaygın |
| | Kardiyomiyopati | Yaygın |
| | Perikardiyal efüzyon | Yaygın olmayan |
| | Kardiyojenik şok | Bilinmiyor |
| | Perikardit | Bilinmiyor |
| | Bradikardi | Bilinmiyor |
| | Galop ritmi varlığı | Bilinmiyor |
| Vasküler hastalıkları | Sıcak basması | Çok yaygın |
| | ⁺ Hipotansiyon | Yaygın |
| | Vazodilatasyon | Yaygın |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları | ⁺ Hırıltı | Çok yaygın |
| | ⁺ Dispne | Çok yaygın |
| | Öksürük | Çok yaygın |
| | Epistaksi | Çok yaygın |
| | Rinore | Çok yaygın |
| | ⁺ Pnömoni | Yaygın |
| | Astım | Yaygın |
| | Akciğer hastalığı | Yaygın |
| | ⁺ Plevral efüzyon | Yaygın |
| | Pnömonit | Seyrek |
| | ⁺ Pulmoner fibroz | Bilinmiyor |
| | ⁺ Solunum güçlüğü | Bilinmiyor |
| | ⁺ Solunum yetmezliği | Bilinmiyor |
| | ⁺ Akciğer infiltrasyonu | Bilinmiyor |
| | ⁺ Akut pulmoner ödem | Bilinmiyor |
| | ⁺ Akut solunum güçlüğü sendromu | Bilinmiyor |
| | ⁺ Bronkospazm | Bilinmiyor |
| | ⁺ Hipoksi | Bilinmiyor |
| | ⁺ Oksijen saturasyonunda azalma | Bilinmiyor |
| | Laringeal ödem | Bilinmiyor |
| Ortopne | Bilinmiyor | |
| Pulmoner ödem | Bilinmiyor | |
| İnterstisyel akciğer hastalığı | Bilinmiyor | |
| Gastrointestinal | Diyare | Çok yaygın |

| | | |
|--|---|----------------|
| hastalıkları | Kusma | Çok yaygın |
| | Bulantı | Çok yaygın |
| | ¹ Dudakta şişlik | Çok yaygın |
| | Abdominal ağrı | Çok yaygın |
| | Dispepsi | Çok yaygın |
| | Kabızlık | Çok yaygın |
| | Stomatit | Çok yaygın |
| | Hemoroid | Yaygın |
| | Ağız kuruluğu | Yaygın |
| Hepato-bilier hastalıkları | Hepatosellüler yaralanma | Yaygın |
| | Hepatit | Yaygın |
| | Karaciğer hassasiyeti | Yaygın |
| | Sarılık | Seyrek |
| | Karaciğer yetmezliği | Bilinmiyor |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Eritem | Çok yaygın |
| | Döküntü | Çok yaygın |
| | ¹ Yüzde şişkinlik | Çok yaygın |
| | Alopesi | Çok yaygın |
| | Tırnak bozukluğu | Çok yaygın |
| | Palmar plantar eritrodizestesi sendromu | Çok yaygın |
| | Akne | Yaygın |
| | Ciltkuruluğu | Yaygın |
| | Ekimoz | 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 |
| | ¹ Kas sertliği | Çok yaygın |
| | Miyalji | Çok yaygın |
| | Artrit | Yaygın |
| | Sırt ağrısı | Yaygın |
| | Kemik ağrısı | Yaygın |
| | Kas spazmları | Yaygın |
| | Boyun ağrısı | Yaygın |
| | Ekstremitelerde ağrı | Yaygın |
| Böbrek ve idrar hastalıkları | Böbrek bozukluğu | Yaygın |
| | Membranöz glomerülonefrit | Bilinmiyor |
| | Glomerülonefropati | Bilinmiyor |
| | Böbrek yetmezliği | Bilinmiyor |
| Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal | Oligohidramnios | Bilinmiyor |
| | Renal hipoplazi | Bilinmiyor |

| | | |
|--|------------------------------|------------|
| hastalıkları | Pulmoner hipoplazi | Bilinmiyor |
| Üreme sistemi ve meme hastalıkları | Meme iltihabı/mastit | Yaygın |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları | Asteni | Çok yaygın |
| | Göğüs ağrısı | Çok yaygın |
| | Üşüme | Çok yaygın |
| | Yorgunluk | Çok yaygın |
| | İnfluenza benzeri semptomlar | Çok yaygın |
| | İnfüzyonla ilgili reaksiyon | Çok yaygın |
| | Ağrı | Çok yaygın |
| | Pireksi | Çok yaygın |
| | Mukozal enflamasyon | Çok yaygın |
| | Periferik ödem | Çok yaygın |
| | Keyifsizlik | Yaygın |
| | Ödem | Yaygın |
| Yaralanma ve zehirlenme | Çürük | Yaygın |

+ Ölümcül sonuçla ilişkili olarak rapor edilen istenmeyen etkileri belirtir.

1 Büyük oranda infüzyonla ilgili reaksiyonlarla ilişkili olarak rapor edilen istenmeyen etkileri belirtir. Bunlar için spesifik yüzdeler mevcut değildir.

* Taksanlarla kombine edilen ve antrasiklinleri izleyen kombinasyon tedavisiyle gözlenmiştir.

Seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması:

Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Konjestif kalp yetmezliği (New York Heart Association [NYHA] sınıf II-IV) HERCEPTIN'in yaygın görülen bir yan etkisidir. Ölümle sonuçlanabilir. HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarda dispne, nefes darlığı, öksürükte artış, pulmoner ödem, S3 gallop veya azalmış ventriküler ejeksiyon fraksiyonu gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu belirtir ve semptomları gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Adjuvan intravenöz HERCEPTIN'in kemoterapiyle kombine olarak verildiği 3 pivotal EEMK klinik çalışmada, derece 3/4 kardiyak fonksiyon bozukluğu (özellikle semptomatik konjestif kalp yetmezliği) insidansı sadece kemoterapi verilen (örn. HERCEPTIN almayan) hastalardaki ve HERCEPTIN ile dönüşümlü taksan verilen hastalardaki ile benzer orandıydı (%0,3-0,4). Bu oran HERCEPTIN'in bir taksan ile eş zamanlı uygulandığı hastalarda en yüksekti (%2,0). Neoadjuvan uygulamada, HERCEPTIN ile eş zamanlı düşük doz antrasiklin rejiminin 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 çalışmada 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 LVEF değerinin \geq %50 olması şeklinde tanımlanmıştır) gösterilmiştir. Hafif semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunda geri dönebilmeye (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 kombine edildiğinde %9 ile %12 arasında değişirken tek başına paklitaksel ile %1-4 olmuştur. Monoterapi için bu oran %6-9'dur. En yüksek kardiyak fonksiyon bozukluğu oranı, antrasiklin/siklofosfamid ile eş zamanlı olarak HERCEPTIN alan hastalarda görülmüştür (%27), bu oran tek başına antrasiklin/siklofosfamid alanlardakinden anlamlı düzeyde yüksektir (%7- %10). Daha sonra yapılmış, kalp işlevlerinin izlendiği ileriye dönük bir çalışmada semptomatik KKY insidansı, HERCEPTIN ve dosetaksel alan hastalarda %2,2 iken sadece dosetaksel alan hastalarda %0'dır. Bu çalışmalarda kardiyak fonksiyon bozukluğu gelişen hastaların çoğunluğunda (%79) KKY için standart tedavi uygulanmasının ardında iyileşme görülmüştür.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR'ler)/aşırı duyarlılık

HERCEPTIN klinik çalışmalarında, ürperme ve/veya ateş, dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, azalmış oksijen saturasyonu, solunum güçlüğü, döküntü, mide bulantısı, kusma ve baş ağrısı gibi İİR'ler/aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür (bkz. Bölüm 4.4). Tüm derecelerdeki İİR'lerin oranı, endikasyona ve trastuzumabın kemoterapiyle eş zamanlı olarak veya monoterapi olarak verilmesine ve veri toplama metodolojisine bağlı olarak çalışmalar arasında değişiklik göstermiştir.

İzole vakalarda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir.

Hematotoksisite

Febril nötropeni, anemi, lökopeni, trombositopeni ve nötropeni çok yaygın olarak meydana gelmektedir. Hipoprotrombineminin meydana gelme sıklığı bilinmemektedir. Trastuzumab, antrasiklin tedavisini takiben dosetaksel ile birlikte uygulandığında, nötropeni riski hafif şekilde artabilmektedir.

Pulmoner olaylar

HERCEPTIN kullanımıyla ilişkili olarak şiddetli pulmoner istenmeyen etkiler görülmektedir ve ölümcül sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Bu reaksiyonlar akciğer infiltratlar, akut solunum güçlüğü sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum güçlüğü, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliğini içerir fakat bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Subkutan formda görülen seçilmiş istenmeyen etkilerin tanımlanması:

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (İİR)

Pivotal çalışmada her derecedeki İİR'nin oranı HERCEPTIN'in intravenöz formu için %37,2 ve HERCEPTIN'in subkutan formu için %47,8'dir; ciddi, derece 3 reaksiyonlar sırasıyla hastaların %2,0 ve %1,7'sinde bildirilmiştir. Ciddi, derece 4 veya 5 reaksiyonlar gözlenmemiştir. HERCEPTIN'in subkutan formuyla olan tüm ciddi İİR'ler

kemoterapiyle eş zamanlı uygulama sırasında olmuştur. En sık görülen ciddi reaksiyon ilaca aşırı duyarlılıktır.

Sistemik reaksiyonlar aşırı duyarlılık, hipotansiyon, taşikardi, öksürük ve dispnedir. Lokal reaksiyonlar eritem, kaşıntı, ödem, döküntü ve enjeksiyon yerinde ağrıdır.

Enfeksiyonlar

Ciddi reaksiyonların oranı (NCI CTCAE derece ≥ 3) HERCEPTIN intravenöz formülasyon kolunda ve HERCEPTIN subkutan formülasyon kolunda sırasıyla %5,0'e karşı %7,1'dir.

Ciddi enfeksiyonların oranı (çoğunluğu hastaneye yatırılma veya yatış süresinin uzaması nedeniyle belirlenmiştir) HERCEPTIN intravenöz formülasyon kolunda %4,4 ve HERCEPTIN subkutan formülasyon kolunda %8,1'dir. Formlar arasındaki fark ağırlıklı adjuvan tedavi fazında (monoterapi) gözlenmiş ve çoğunlukla operasyon sonrası yara enfeksiyonlarına bağlı olmak üzere aynı zamanda solunum yolu enfeksiyonları, akut piyelonefrit ve sepsise bağlıdır. Enfeksiyonlar HERCEPTIN intravenöz tedavi grubunda ortalama 13 günde ve HERCEPTIN subkutan tedavi grubunda ortalama 17 günde ortadan kaybolmuştur.

Hipertansif olaylar

Pivotal çalışma BO22227'da, HERCEPTIN subkutan formülasyonla, her derecede hipertansiyon bildiren iki kattan fazla hasta vardı (intravenöz ve subkutan formlarla sırasıyla %4,7'ye karşı %9,8) ve daha yüksek oranda ciddi istenmeyen etki yaşayan (NCI CTCAE derece ≥ 3) hastalar intravenöz ve subkutan formlarla sırasıyla % <1'e karşı %2,0'dir. Biri hariç hastaların tamamında çalışmaya katılmadan önce hipertansiyon öyküsü vardır. Ciddi olayların bir kısmı enjeksiyon günü ortaya çıkmıştır.

İmmunojenesite

Erken evre meme kanseri neoadjuvan-adjuvan çalışmasında (BO22227), 70 ayı geçen ortalama takip süresinde, HERCEPTIN intravenöz formla tedavi edilen hastaların %10,1'i (30/296) ve HERCEPTIN subkutan formla tedavi edilen hastaların %15,9'u (47/295) trastuzumaba karşı antikor oluşturmuştur. Nötrleştirici antitrastuzumab antikorları, başlangıç numunesinden sonraki numunelerde, HERCEPTIN intravenöz kolunda 30 hastadan 2'sinde ve HERCEPTIN subkutan kolunda 47 hastadan 3'ünde tespit edilmiştir. HERCEPTIN subkutan form ile tedavi edilen hastaların %21,0'ı yardımcı madde olan hyalüronidaza karşı (rHuPH20) antikor oluşturmuştur.

Bu antikorların klinik önemi bilinmemektedir. Anti-trastuzumab antikorlarının varlığı, HERCEPTIN intravenöz form ve HERCEPTIN subkutan formun uygulanmasına ilişkin reaksiyonların meydana gelmesi ile belirlenen farmakokinetik, etkililik (patolojik Tam Yanıt (pTY) ve olaysız sağkalım ile belirlenen) ve güvenlilik üzerinde bir etkiye sahip değildir.

HERCEPTIN intravenöz formülasyonu ile subkutan formülasyonu arasında tedavi geçişi ve tersi

MO22982 çalışmasında, birincil amaç olarak trastuzumab uygulamasında intravenöz ya da subkutan olarak hastanın tercihini değerlendirmek üzere, HERCEPTIN intravenöz ve

HERCEPTIN subkutan arasındaki tedavi geçişi araştırılmıştır. Bu çalışmada, 488 hastanın, iki farklı 3 haftalık HERCEPTIN tedavi sekansından (IV [1-4 siklus] → SC [5-8 siklus] veya SC [1-4] siklus → IV [5-8 siklus]) birine randomize edildiği 2 kollu, çapraz geçişli, 2 kohort (biri subkutan formülasyonu flakonda, diğeri subkutan formülasyonu uygulama yolu ile kullandı) değerlendirilmiştir. Hastalar, HERCEPTIN IV tedavisi daha önce hiç almamış (% 20,3) ya da HERCEPTIN IV'ye önceden (% 79,7) maruz kalmıştır. IV→SC sekansında (SC flakon ve uygulama yolundan SC formülasyon kohort kombinasyonu), geçiş öncesi ve geçiş sonrası belirlenen istenmeyen etki oranları (tüm derecelerde) sırasıyla %53,8'e karşı %56,4'tü. SC→IV sekansında (SC flakon ve uygulama yolundan SC formülasyonu kohort kombinasyonu), geçiş öncesi ve geçiş sonrası belirlenen istenmeyen etki oranları (tüm derecelerde) sırasıyla %65,4'e karşı %48,7'idi. Ciddi istenmeyen etkiler, derece 3 istenmeyen etkiler ve istenmeyen etkiye bağlı tedavi sonlandırmaları için geçiş öncesi oranlar (1-4 siklus) düşük (< %5) ve geçiş sonrası oranlarla (5-8 siklus) benzerdi. Derece 4 ve 5 istenmeyen etki bildirilmemiştir.

Süpheli 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

960 mg'a kadar HERCEPTIN SC formülasyonu tek dozun uygulanmasıyla herhangi bir istenmeyen etki rapor edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ve immunomodülatör ajanlar, monoklonal antikorlar

ATC kodu: L01FD01

Trastuzumabın subkutan formu, birden fazla ilaç subkutan uygulandığında dağılımlarını ve emilimlerini artırmak için kullanılan bir enzim olan rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20) içerir.

Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2'ye (HER2) karşı olan bir rekombinant hümanize IgG1 monoklonal antikorudur. Primer meme kanserlerinin %20-%30'unda HER2 aşırı ekspresyonu gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar, tümörleri HER2'yi aşırı eksprese eden meme kanseri hastalarında, tümörleri HER2'yi aşırı eksprese etmeyen hastalara kıyasla daha kısa hastaliksız sağkalım gözlendiğini

göstermektedir. Reseptörün ekstrasellüler kısmı (ECD, p105) kan dolaşımına geçebilir ve serum numunelerinde ölçülebilir.

Etki mekanizması

Trastuzumab, HER2'nin ekstrasellüler kısmında juksta-membran bölgesi olan alt-alan IV'e yüksek afinite ve özgünlükle bağlanır. Trastuzumabın HER2'ye bağlanması, ligandan bağımsız HER2 sinyalini inhibe eder ve bir HER2 aktivasyon mekanizması olan ekstrasellüler kısmın proteolitik bölünmesini engeller. Bunun sonucunda, *in vitro* deneylerde ve hayvanlarda, trastuzumabın HER2'yi aşırı eksprese eden insan tümör hücrelerinin çoğalmasımı inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca trastuzumab, antikor-bağımlı hücre aracılı sitotoksitenin (ADCC) güçlü bir aracısıdır. *In vitro* olarak, trastuzumabın aracılık ettiği ADCC'nin, HER2'yi aşırı eksprese etmeyen kanser hücrelerine kıyasla seçici olarak HER2'yi aşırı eksprese eden kanser hücrelerinde görüldüğü gösterilmiştir.

HER2 aşırı ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti

Meme kanserinde HER2 aşırı ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti

HERCEPTIN yalnızca tümörlerinde, doğru ve valide edilmiş bir test ile belirlenmiş HER2 aşırı ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu olan hastalarda kullanılmalıdır. HER2 aşırı ekspresyonu, fikse edilmiş tümör bloklarının immünohistokimya (İHK) bazlı değerlendirmesiyle saptanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). HER2 gen amplifikasyonu, fikse edilmiş tümör bloklarının floresans *in situ* hibridizasyonu (FISH) veya kromojenik *in situ* hibridizasyonu (CISH) ile saptanmalıdır. Hastalar İHK ile +3 skoru veya pozitif FISH veya CISH sonucu ile açıklanan güçlü HER2 aşırı ekspresyonu gösteriyorsa HERCEPTIN tedavisi için uygundur.

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

İHK boyama modellerinin değerlendirilmesi için önerilen skora sistemi Tablo 2'de belirtilmiştir:

Tablo 2: İHK boyama modellerinin değerlendirilmesi için önerilen skora sistemi

| Skor | Boyama modeli | HER2 aşırı ekspresyonu değerlendirmesi |
|------|--|--|
| 0 | Tümör hücrelerinin < %10'unda hiçbir boyanma veya membran boyanması gözlemlenmemiştir. | Negatif |
| 1+ | Tümör hücrelerinin > %10'unda hafif/çok az fark edilen membran boyanması saptanır. Hücreler membranlarının yalnızca bir bölümünde boyanmıştır. | Negatif |
| 2+ | Tümör hücrelerinin > %10'unda hafif ila orta düzey tam membran boyama saptanır. | Belirsiz |
| 3+ | Tümör hücrelerinin > %10'unda güçlü tam membran boyanması saptanır. | Pozitif |

Genel olarak, her tümör hücresi için HER2 gen kopya sayısının kromozom 17 kopya sayısına oranı 2'ye eşit veya daha büyükse ya da kromozom 17 kontrolü kullanılmadığında her tümör hücresi için 4'ten fazla HER2 gen kopyası varsa FISH pozitif olarak kabul edilir.

Genel olarak, tümör hücrelerinin %50'den fazlasında çekirdek başına 5'ten fazla HER2 gen kopyası varsa CISH pozitif olarak kabul edilir.

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

HER2 proteini veya gen ekspresyonunun değerlendirilmesi için kullanılacak başka herhangi bir metot, yalnızca doğrulanmış metotlara dair uygun ve en gelişmiş, performansı sağlayan laboratuvarlar tarafından yapılmalıdır. Bu yöntemler, yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu göstermek için yeterli kesinlik ve doğrulukta olmalı ve orta düzey (2+ ile uyumlu) ve güçlü (3+ ile uyumlu) yüksek düzey HER2 ekspresyonunu ayırt edebilmelidir.

Klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları:

Metastatik Meme Kanseri

İntravenöz Formülasyon

HERCEPTIN, klinik çalışmalarda HER2'yi aşırı eksprese eden tümörleri olan ve metastatik hastalıkları için bir veya daha fazla kemoterapi rejiminde başarısız olmuş metastatik meme kanserli hastalarda monoterapi olarak kullanılmıştır (tek başına HERCEPTIN).

HERCEPTIN, ayrıca, metastatik hastalıkları için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde paklitaksel veya dosetaksel ile kombinasyon halinde kullanılmıştır. Daha önce antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi almış olan hastalar, HERCEPTIN ile birlikte veya HERCEPTIN olmadan paklitaksel (3 saatlik infüzyonla verilen 175 mg/m²) ile tedavi edilmiştir. Dosetakselin, HERCEPTIN ile birlikte veya HERCEPTIN olmadan (1 saatlik infüzyonla verilen 100 mg/m²) kullanıldığı pivotal çalışmada, hastaların %60'ı daha önce antrasiklin bazlı adjuvan kemoterapi almışlardır. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar HERCEPTIN ile tedavi edilmiştir.

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

Pivotal HERCEPTIN monoterapisi ve HERCEPTIN artı paklitaksel klinik çalışmalarında hastaların uygunluğunu belirlemek için kullanılan HER2 aşırı ekspresyonu test yönteminde, fare monoklonal antikorları CB11 ve 4D5 kullanılarak, meme tümörlerinden fikse edilmiş materyalin HER2'si için immünohistokimyasal boyama kullanılmıştır. Bu dokular formalin veya Bouin sabitleyicisinde fikse edilmiştir. Merkezi bir laboratuvarında yapılan bu araştırma amaçlı klinik çalışma analizinde 0 ile 3+

aralığında bir ölçek kullanılmıştır. 2+ veya 3+ boyama olarak sınıflandırılan hastalar çalışmaya dahil edilmiş, 0 veya 1+ boyama olarak sınıflandırılan hastalar ise çalışma dışı bırakılmıştır. Kaydedilen hastaların %70'inden fazlası 3+ aşırı ekspresyon göstermiştir. Veriler, HER2 aşırı ekspresyonu daha yüksek düzeyde (3+) olan hastalarda faydalı etkilerin daha fazla olduğunu göstermektedir.

Dosetaksele ilişkin pivotal çalışmada, HERCEPTIN ile birlikte veya HERCEPTIN olmadan HER2 pozitifliğini belirlemek için kullanılan ana test yöntemi immünohistokimya olmuştur. Hastaların küçük bir bölümü, floresans in situ hibridizasyon (FISH) kullanılarak test edilmiştir. Bu çalışmada, çalışmaya giren hastaların %87'sinde İHK3+ hastalık varken, çalışmaya giren hastaların %95'i İHK3+ ve/veya FISH pozitif hastalık mevcuttur.

Metastatik meme kanserinde haftalık doz uygulaması

Monoterapi ve kombinasyon tedavisi çalışmalarından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 3'te özetlenmektedir:

Tablo 3: Monoterapi ve kombinasyon tedavisi çalışmalarından elde edilen etkililik sonuçları

| 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 - 15,0) | 5,7 (4,6-7,6) |
| Medyan progresyona kadar geçen süre TTP (ay) (%95 GA) | 3,2 (2,6-3,5) | 7,1 (6,2-12,0) | 3,0 (2,0-4,4) | 11,7 (9,2-13,5) | 6,1 (5,4-7,2) |
| Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA) | 16,4 (12,3-te) | 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; "te", tahmin edilemediği veya henüz ulaşamadığını göstermektedir.

1. H0649g Çalışması: İHK3+ hasta alt grubu
2. H0648g Çalışması: İHK3+ hasta alt grubu
3. M77001 Çalışması: Tüm analiz grubu(tedavisi amaçlanan), 24 aylık sonuçlar

HERCEPTIN ve anastrozol ile kombinasyon tedavisi

HERCEPTIN, HER2 aşırı ekspresyonu olan ve hormon reseptörü (östrojen reseptörü (ER) ve/veya progesteron reseptörü (PR)) pozitif olan menopoz sonrası dönemdeki hastalarda metastatik meme kanserinin birinci basamak tedavisi için anastrozol ile kombinasyon halinde incelenmiştir. Progresyonsuz sağkalım, anastrozol koluna kıyasla HERCEPTIN artı anastrozol kolunda iki katına çıkmıştır (2,4 aya karşı 4,8 ay). Kombinasyonlu tedavi ile iyileşme görülen diğer parametreler; genel yanıt (%6,7'ye karşı %16,5), klinik fayda oranı (%27,9'a karşı %42,7) ve progresyona kadar geçen süredir (2,4 aya karşı 4,8 ay). Yanıt kadar geçen süre ve yanıt süresi açısından kollar arasında herhangi bir fark kaydedilmemiştir. Kombinasyon kolundaki hastalar için medyan genel sağkalım 4,6 ay uzamıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir

ancak tek başına anastrozol kolundaki hastaların yarısından fazlası, hastalık progresyonundan sonra HERCEPTIN içeren rejime çapraz geçiş yapmışlardır.

Metastatik meme kanserinde üç haftalık doz uygulaması Karşılaştırmalı olmayan monoterapi ve kombinasyon tedavisi çalışmalarından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 4'te özetlenmektedir:

Tablo 4: Karşılaştırmalı olmayan monoterapi ve kombinasyon tedavisi çalışmalarından elde edilen etkililik sonuçları

| 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 (ay) (aralık) | 10,1 (2,8-35,6) | 7,9 (2,1-18,8) | 10,5 (1,8-21) | 13,4 (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-ne) | 13,6 (11-16) |
| Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA) | te | te | te | 47,3 (32-te) |

TTP = progresyona kadar geçen süre; "te", tahmin edilemediği veya henüz ulaşamadığını göstermektedir

1. WO16229 Çalışması: 8 mg/kg yükleme dozu, ardından 3 haftalık planda 6 mg/kg
2. MO16982 Çalışması: haftalık 6 mg/kg yükleme dozu x 3, ardından 3 haftalık planda 6 mg/kg
3. BO15935 Çalışması
4. MO16419 Çalışması

Progresyon bölgeleri

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

Erken Evre Meme Kanseri (adjuvan tedavi)

İntravenöz Formülasyon

Erken evre meme kanseri, metastatik olmayan primer invazif meme karsinomu olarak tanımlanmaktadır.

Adjuvan tedavide, HERCEPTIN 4 büyük, çok merkezli, randomize çalışmada incelenmiştir.

- BO16348 çalışması, HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarda, cerrahi, standart kemoterapi ve radyoterapi (uygulanabilirse) sonrasında bir ve iki yıl süreyle üç haftalık HERCEPTIN tedavisini karşılaştırmak için tasarlanmıştır.

Ayrıca, HERCEPTIN tedavisinin 2 yıl uygulanması ile 1 yıl uygulanması karşılaştırılmıştır. HERCEPTIN almak üzere atanan hastalara, 8 mg/kg ilk yükleme dozu ve ardından bir yıl boyunca üç haftada bir 6 mg/kg verilmiştir.

- Birleşik analizi oluşturan NCCTG N9831 ve NSABP B-31 çalışmaları, AC kemoterapisinin ardından HERCEPTIN tedavisinin paklitaksel ile kombine edilmesinin klinik faydasını araştırmak üzere tasarlanmıştır; ayrıca NCCTG N9831 çalışmasında, HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarda cerrahiden sonra AC→P kemoterapisine ardışık olarak tedaviye HERCEPTIN eklenmesi incelenmiştir.
- BCIRG 006 çalışması, HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarda cerrahiden sonra, AC kemoterapisinin ardından veya dosetaksel ve karboplatin ile kombinasyon halinde olacak şekilde HERCEPTIN tedavisinin dosetaksel ile kombine edilmesini araştırmak üzere tasarlanmıştır.

BO16348 çalışmasındaki erken evre meme kanseri, tümörlerin çapı en az 1 cm ise aksiller nod negatif veya aksiller nod pozitif olan, ameliyat edilebilir, primer, invazif meme adenokarsinomu ile sınırlandırılmıştır.

NCCTG N9831 ve NSABP B-31 çalışmalarının birleşik analizinde, erken evre meme kanseri, yüksek risk özellikleriyle (>1 cm tümör boyutu ve ER negatif veya hormonal durumdan bağımsız olarak >2 cm tümör boyutu) birlikte HER2 pozitif ve lenf nodu negatif veya HER2 pozitif ve aksiller lenf nodu pozitif olarak tanımlanan, yüksek riskli ameliyat edilebilir meme kanseri olan kadınlarla sınırlandırılmıştır.

BCIRG 006 çalışmasında HER2 pozitif erken evre meme kanseri, lenf nodu pozitif veya lenf nodu tutulumu olmayan (pN0) ve aşağıdaki faktörlerden en az birinin 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 <35 yaş.

BO16348 çalışmasından elde edilen 12 aylık* ve 8 yıllık** medyan takip sonrası etkililik sonuçları Tablo 5'te özetlenmiştir:

Tablo 5: BO16348 çalışmasının 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*** |
| Hastaliksız sağkalım | | | | |
| - Olay yaşayan hasta sayısı | 219 (%12,9) | 127 (%7,5) | 570 (%33,6) | 471 (%27,7) |
| -Olay yaşamayan 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 | |
| Nüksüz sağkalım | | | | |
| - Olay yaşayan hasta sayısı | 208 (%12,3) | 113 (%6,7) | 506 (%29,8) | 399 (%23,4) |
| - Olay yaşamayan 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 hastaliksız sağkalım | | | | |
| - Olay yaşayan hasta sayısı | 184 (%10,9) | 99 (%5,8) | 488 (%28,8) | 399 (%23,4) |
| -Olay yaşamayan hasta sayısı | 1508 (%89,1) | 1594 (%94,2) | 1209 (%71,2) | 1303 (%76,6) |
| Gözleme göre p değeri | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Gözleme göre risk oranı | 0,50 | | 0,76 | |
| Genel sağkalım (ölüm) | | | | |
| - Olay yaşayan 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 Hastaliksız Sağkalım (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 hastaliksız sağkalım (HS) için risk oranı (RO) 0,54 (%95 GA 0,44, 0,67) olup, 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı açısından HERCEPTIN kolu lehine 7,6 yüzde 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 Genel Sağkalım (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 istenmeyen etki yaşamıştır.

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

Doksorubisin ve siklofosamid eş zamanlı olarak aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

- 4 siklus boyunca 3 haftada bir 60 mg/m² dozunda verilen intravenöz doksorubisin.
- 4 siklus boyunca 3 haftada bir 30 dakikada 600 mg/m² dozunda verilen intravenöz siklofosamid.

HERCEPTIN ile kombinasyon halinde paklitaksel aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

- intravenöz paklitaksel - 12 hafta boyunca haftada bir verilen kesintisiz i.v. infüzyon şeklinde 80 mg/m².

veya

- intravenöz paklitaksel - 4 siklus boyunca 3 haftada bir verilen (her siklusun 1. gününde) kesintisiz i.v. infüzyon şeklinde 175 mg/m².

HS* tanımlayıcı analizi sırasında NCCTG 9831 ve NSABP B-31 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen sonuçlar Tablo 6'da özetlenmektedir. Medyan takip süresi, AC→P kolundaki hastalar için 1,8 yıl ve AC→PH kolundaki hastalar için 2,0 yıldır.

Tablo 6: HS tanımlayıcı analizi sırasında NCCTG 9831 ve NSABP B-31 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen etkililik sonuçlarının özeti*

| Parametre | AC→P (n=1679) | AC→PH (n=1672) | Tehlike Oranına karşı AC→P (%95 GA) p değeri |
|---|------------------|-------------------|---|
| Hastaliksız sağkalım Olay yaşayan hasta sayısı (%) | 261 (15,5) | 133 (8,0) | 0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001 |
| Uzak Nüks Olay yaşayan hasta sayısı | 193 (11,5) | 96 (5,7) | 0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001 |
| Ölüm (OS olayı): Olay yaşayan hasta sayısı | 92 (5,5) | 62 (3,7) | 0,67 (0,48, 0,92) p=0,014** |

A: doksorubisin; C: siklofosamid; P: paklitaksel; H: trastuzumab

*AC→P kolundaki hastalar için 1,8 yıl ve AC→PH kolundaki hastalar için 2,0 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 için, paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN eklenmesi, hastalık nüksü riskinde %52'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. Risk oranı, 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı tahminleri açısından AC→PH (HERCEPTIN) kolu lehine %11,8 puanlık farkla (%87,2'ye karşı %75,4) bir mutlak fayda anlamına gelmektedir.

Medyan 3,5-3,8 yıllık takipten sonra güvenlilik güncellemesi sırasında yapılan HS analizi, HS tanımlayıcı analizinde gösterilen faydanın büyüklüğünü yeniden doğrulamaktadır. Kontrol kolunda HERCEPTIN'e çapraz geçiş yapılmasına rağmen, paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN eklenmesi, hastalık nüksü riskinde %52'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. Paklitaksel kemoterapisine HERCEPTIN eklenmesi, ölüm riskinde %37'lik bir azalmayla da 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, %10,0).

NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen nihai GS bulguları aşağıda Tablo 7'de özetlenmektedir.

Tablo 7: NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen nihai Genel Sağlık 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, hastalısız 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, AC kemoterapisini takiben dosetaksel ile kombinasyon halinde (AC→DH) veya dosetaksel ve karboplatin ile kombinasyon halinde (DCarbH) uygulanmıştır.

Dosetaksel aşağıdaki gibi uygulanmıştır:

- intravenöz dosetaksel - 4 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen (ilk dosetaksel siklusunun 2. gününde, ardından sonraki her siklusun 1. gününde) 1 saatlik i.v. infüzyon şeklinde 100 mg/m²

veya

- intravenöz dosetaksel - 6 siklus boyunca her 3 haftada bir verilen (1. siklusun 2. gününde, ardından sonraki her siklusun 1. gününde) 1 saatlik i.v. infüzyon şeklinde 75 mg/m²

ardından:

- karboplatin - hedef EAA'da = toplam 6 siklus boyunca her 3 haftada bir tekrarlanan 30-60 dakikalık i.v infüzyonla uygulanan 6 mg/mL/dak

HERCEPTIN, kemoterapiyle birlikte haftada bir ve ardından toplam 52 hafta boyunca 3 haftada bir uygulanmıştır.

BCIRG 006 çalışmasının etkililik sonuçları Tablo 8 ve 9'da özetlenmektedir. Medyan takip süresi, AC→D kolunda 2,9 yıl ve AC→DH ve DCarbH kollarının her birinde 3,0 yıldır.

Tablo 8: Etkililik Analizlerine Genel Bakış BCIRG 006 - AC→D'ye karşı AC→DH

| Parametre | AC→D (n=1073) | AC→DH (n=1074) | Risk Oranına karşı AC→D (%95 GA) p değeri |
|---|------------------|-------------------|--|
| Hastaliksız sağkalım Olay yaşayan hasta sayısı | 195 | 134 | 0,61(0,49, 0,77) p<0,0001 |
| Uzak nüks Olay yaşayan hasta sayısı | 144 | 95 | 0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001 |
| Ölüm (GS olayı) Olay yaşayan hasta sayısı | 80 | 49 | 0,58 (0,40, 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 9: Etkililik Analizlerine Genel Bakış BCIRG 006 - AC→D'ye karşı DCarbH

| Parametre | AC→D (n=1073) | DCarbH (n=1074) | Risk Oranına karşı AC→D (%95 GA) |
|---|------------------|--------------------|--|
| Hastaliksız sağkalım Olay yaşayan hasta sayısı | 195 | 145 | 0,67(0,54, 0,83) p=0,0003 |
| Uzak nüks Olay yaşayan hasta sayısı | 144 | 103 | 0,65(0,50, 0,84) p=0,0008 |
| Ölüm (GS olayı) Olay yaşayan 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 HS için risk oranı, 3 yıllık hastaliksız sağkalım oranı tahminleri açısından, AC→D kolu ile karşılaştırıldığında, AC→DH (HERCEPTIN) kolu lehine % 5,8 puanlık (%86,7'ye karşı %80,9'a) ve DCarbH (HERCEPTIN) kolu lehine yüzde 4,6 puanlık (%85,5'e karşılık %80,9) mutlak bir fayda anlamına gelmektedir.

BCIRG 006 çalışmasında, DCarbH (TCH) kolunda 213/1075 hasta, AC→DH (AC→TH) kolunda 221/1074 hasta ve AC→D (AC→T) kolunda 217/1073 hastanın

Karnofsky performans durumu ≤ 90 'dır (ya 80 veya 90). Bu hasta alt grubunda hastalısız sağkalım faydası görülmemiştir (AC→D'ye (AC→T) karşı DCarbH (TCH) için risk oranı = 1,16, %95 GA [0,73, 1,83]; AC→D'ye karşı AC→DH (AC→TH) için risk oranı 0,97, %95 GA [0,60, 1,55]).

Ayrıca, NSABP B-31/NCCTG N9831* ve BCIRG006 klinik çalışmaları birleşik analizinden elde edilen veri setinde, HS olayları ile semptomatik kardiyak olaylar birleştirilerek post-hoc açıklayıcı analiz yapılmış ve Tablo 10'da özetlenmiştir:

Tablo 10: NSABP B-31/NCCTG N9831* ve BCIRG006 klinik çalışmaları birleşik analizinden HS olayları ile semptomatik kardiyak olaylar birleştirilerek elde edilen post-hoc açıklayıcı analiz sonuçları

| | 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, 0,90) p=0,0011 |
| HS ve semptomatik kardiyak olaylarla post- hoc açıklayıcı analiz Uzun süreli takip** Risk oranları (%95 GA) | 0,67 (0,-,60, 0,75) | 0,77 (0,66, 0,90) | 0,77 (0,66, 0,90) |

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 2,0 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: 0,0 ila 12,2); BCIRG 006 çalışması için uzun süreli medyan takip süresi hem AC→D kolunda (aralık: 0,0 ila 12,6) hem de DCarbH kolunda (aralık: 0,0 ila 13,1) 10,3 yıl ve AC→DH kolunda 10,4 yıldır (aralık: 0,0 ila 12,7).

Erken evre meme kanseri (neoadjuvan-adjuvan tedavi)

İntravenöz Formülasyon

Şu ana kadar adjuvan tedavide kemoterapiyle birlikte uygulanan HERCEPTIN'in etkililiğini neoadjuvan/adjuvan tedavide elde edilen etkililikle karşılaştıran sonuçlar mevcut değildir.

Neoadjuvan/adjuvan koşulda yapılmış çok merkezli ve randomize bir çalışma olan MO16432 çalışması, 1 yıllık toplam tedavi süresi boyunca HERCEPTIN'in bir antrasiklin ve taksan içeren neoadjuvan kemoterapiyle eş zamanlı uygulanması ve ardından adjuvan HERCEPTIN uygulanmasının klinik etkililiğini incelemek üzere tasarlanmıştır. Yeni tanı konmuş lokal ileri (III. Evre) veya enflamatuvar erken evre meme kanserli hastalar çalışmaya alınmıştır. HER2+ tümörleri olan hastalar, neoadjuvan-adjuvan HERCEPTIN ile eş zamanlı olarak neoadjuvan kemoterapi veya tek başına neoadjuvan kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir.

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

- 3 siklus boyunca 3 haftada bir uygulanan 60 mg/m² doksorubisin ve 150 mg/m² paklitaksel, ardından
- 4 siklus boyunca 3 haftada bir uygulanan 175 mg/m² paklitaksel, ardından
- 3 siklus boyunca 4 hafta bir 1. ve 8. günde CMF ardından cerrahiden sonra:
- ek adjuvan HERCEPTIN siklusları (1 yıllık tedaviyi tamamlamak için)

MO16432 çalışmasının etkililik sonuçları Tablo 11'de özetlenmektedir. HERCEPTIN kolunda medyan takip süresi 3,8 yıldır.

Tablo 11: MO16432 çalışmasının etkililik sonuçları

| Parametre | Kemoterapi + HERCEPTIN (n=115) | Tek başına kemoterapi (n=116) | |
|-------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| Olaysız sağkalım | | | Risk Oranı (%95 GA) |
| Olay yaşayan hasta sayısı | 46 | 59 | 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275 |
| Total patolojik tam yanıt* (%95 GA) | %40 (31,0, 49,6) | %20,7 (13,7, 29,2) | P=0,0014 |
| Genel sağkalım | | | Risk Oranı (%95 GA) |
| Olay yaşayan hasta sayısı | 22 | 33 | 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555 |

* memede ve aksiller nodlarda invazif kanser yokluğu olarak tanımlanmaktadır

3 yıllık olaysız sağkalım oranı açısından, HERCEPTIN kolu lehine %13 puanlık mutlak fayda hesaplanmıştır (%65'e karşı %52).

Subkutan Formülasyonu

BO22227 Çalışması, ortak birincil FK ve etkililik sonlanım noktaları temelinde HERCEPTIN IV formülasyonuna karşı HERCEPTIN SC formülasyonunun eşit olduğunu göstermek amacıyla gerçekleştirilmiştir (Doz öncesi 8 siklus trastuzumab C_{çukur}, ve nihai ameliyatta tam patolojik tam yanıt oranı pTY). Toplam 595 HER2-pozitif, opere edilebilir veya enflamatuvar meme kanseri de dahil lokal ileri evre meme kanseri (LİMK) olan hasta kemoterapiyle (4 siklus dozetaksel, 75 mg/m² intravenöz infüzyon, ardından 4 siklus FES ([5-Fluorourasil, 500 mg/m² epirubisin, 75 mg/m², siklofosamid, 500 mg/m² hepsi intravenöz bolus veya infüzyon]) eş zamanlı olarak sekiz siklus HERCEPTIN intravenöz form veya HERCEPTIN subkutan form almış, ardından cerrahi uygulanmış, ve tedaviye ilk randomize edildiği şekilde HERCEPTIN intravenöz form veya HERCEPTIN subkutan form ile 10 siklus daha devam edilmiş, toplam tedavi bir yıl sürmüştür.

Memede invazif neoplastik hücre yokluğu olarak tanımlanan etkililik bileşik primer sonlanım noktası pTY'nin analizi, HERCEPTIN IV kolunda %40,7 (%95 GA: 34,7, 46,9) ve HERCEPTIN SC kolunda %45,4 (%95 GA: %39,2, %51,7) oranlarıyla sonuçlanmış ve HERCEPTIN SC kolu lehine %4,7'lik bir farkı ortaya koymuştur. pTY oranlarındaki fark için tek taraflı %97,5 güven aralığının alt sınırı - 4.0'tü ve bileşik primer sonlanım noktası için HERCEPTIN SC formülasyonunun eşit olduğu göstermiştir.

Tablo 12: Patolojik Tam Yanıtın özeti (pTY)

| | <u>HERCEPTIN IV</u> <u>(n:263)</u> | <u>HERCEPTIN SC</u> <u>(n:260)</u> |
|--|---|---|
| pTY (memede invazif neoplastik hücrelerin yokluğu) | 107 (%40,7) | 118 (%45,4) |
| Yanıt alınamayanlar | 156 (%59,3) | 142 (%54,6) |
| pTY oranı için tam GA %95* | (34,7; 46,9) | (39,2; 51,7) |
| pTY'deki farklılık (SC IV kol arasındaki fark) | 4,70 | |
| pTY'deki farklılık için alt sınır tek-taraflı güven aralığı %97,5 ** | -4,0 | |

*Pearson-Clopper yöntemi kullanılarak bir binom numune için güven aralığı

** Bu hesaplamada, Anderson ve Hauck (1986)'ın süreklilik düzeltmesi kullanılmıştır.

Ortalama sürenin 40 ayı aşan daha uzun süreli takibi ile yapılan analizler HERCEPTIN subkutanın HERCEPTIN intravenöze karşı, benzer GS ve (olaysız sağkalım sonuçları ile eşit etkililik gösterdiğini desteklemektedir (3 yıllık olaysız sağkalım oranı

HERCEPTIN intravenöz kolunda %73, subkutan kolunda %76 dır; 3 yıllık GS oranı HERCEPTIN intravenöz kolunda %90 ve subkutan kolunda % 92dir.).

FK bileşik primer sonlanım noktası eşitliği için, 7 siklus tedavi sonundaki kararlı trastuzumab $C_{\text{çukur}}$ değeri için 5.2 Farmakokinetik özellikler bölümüne bakabilirsiniz. Karşılaştırmalı güvenlilik profili için bkz. Bölüm 4.8.

Ortalama takip süresinin 70 aydan daha uzun sürdüğü final analizde, HERCEPTIN IV kullanan hastalar ile HERCEPTIN SC kullanan hastalardaki olaysız sağkalım ve GS değerlerinin benzer olduğu görülmüştür. 6 yıllık olaysız sağkalım oranı her iki kolda da %65'dir (ITT popülasyonu: RO=0,98 [GA %95: 0,74; 1,29]) ve GS oranı her iki kolda da %84'tür (ITT popülasyonu: RO=0,94 [GA %95: 0,61; 1,45]).

HER2 pozitif erken evre meme kanseri hastalarının adjuvan tedavisinde, hastaların HERCEPTIN subkutanı flakon olarak alan kohort (n=1868 hasta, neoadjuvan tedavi alan 20 hasta dahil) ya da HERCEPTIN subkutanı uygulama yolu ile alan kohorta (n=710 hasta, neoadjuvan tedavi alan 21 hasta dahil) dahil edilmesi ile yapılan ve HERCEPTIN subkutanının güvenlilik ve tolerabilitesini araştıran MO28048 çalışmasında yeni bir güvenlilik bildirimini kaydedilmemiştir. Sonuçlar, HERCEPTIN intravenöz formülasyonu ve HERCEPTIN subkutan formülasyonu için bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır. Buna ilave olarak, erken evre meme kanseri adjuvan tedavide, HERCEPTIN subkutan sabit doz ile tedavi edilen düşük kilolu hastalar, aşırı kilolu hastalar ile karşılaştırıldığında artmış güvenlilik riski, istenmeyen etki ve ciddi istenmeyen etki ile ilişkilendirilmemiştir. BO22227 çalışmasında 70 aydan daha uzun süren ortalama takip süresine ait final sonuçları, HERCEPTIN intravenöz formülasyonu ve HERCEPTIN subkutan formülasyonu için bilinen güvenlilik profili ile tutarlıdır, ve yeni güvenlilik sinyalleri gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanımla ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Üç haftada bir subkutan uygulanan 600 mg trastuzumab farmakokinetiği intravenöz uygulama ile (8 mg/kg yükleme dozu, 6 mg/kg idame üç haftada bir) BO22227 faz III çalışmasında karşılaştırılmıştır. Bileşik primer sonlanım noktası olan 8. Siklus dozu öncesi $C_{\text{çukur}}$ için farmakokinetik sonuçlar, vücut ağırlığına göre ayarlanmış HERCEPTIN intravenöz doz ile karşılaştırıldığında HERCEPTIN subkutanın eşit etkililikte olduğunu göstermiştir.

Emilim:

Neoadjuvan tedavi fazında, 8. Siklus dozu öncesi zaman noktasında, ortalama $C_{\text{çukur}}$, HERCEPTIN subkutan grubunda (78,7 mikrog/mL), HERCEPTIN intravenöz grubundan (57,8 mikrog/mL) daha yüksektir. Tedavinin adjuvan fazında, 13. Siklus dozu öncesi zaman noktasında, ortalama $C_{\text{çukur}}$ değerleri sırasıyla 90,4 mikrog/mL ve 62,1 mikrog/mL'dir. BO22227 çalışmasında gözlemlenen verilere dayanarak, intravenöz

form ile sabit düzeye 8. Siklusta ulaşılmıştır. HERCEPTIN subkutan uygulamayla, konsantrasyonlar, 13. Siklusa kadar konsantrasyonda (< %15) küçük artışlarla yaklaşık 7. Siklus dozunun ardından (8. Siklus doz öncesi) sabit düzeye ulaşmıştır. Subkutan 18.Siklus doz öncesi ortalama $C_{\text{çukur}}$ 90,7 mikrog/mL'dir ve 13. Siklustakine yakındır, bu da 13. Siklustan sonra daha fazla yükselme olmadığını düşündürmektedir.

Subkutan uygulamayı takiben ortalama T_{maks} yaklaşık 3 gündür, fakat kişiye göre çok değişkenlik gösterir (aralık 1-14 gün). Trastuzumab subkutan form ile beklenen ortalama C_{maks} (149 mikrog/mL) intravenöz gruba göre daha düşüktür (infüzyon sonu değer: 221 mikrog/mL).

7. Siklus dozunu takiben ortalama $EAA_{0-21\text{gün}}$ HERCEPTIN subkutan form ile HERCEPTIN intravenöz forma göre yaklaşık %10 daha yüksektir, ortalama EAA değerleri sırasıyla 2268 mikrog/mL•gün ve 2056 mikrog/mL•gündür. 12. Siklus dozunu takiben HERCEPTIN subkutan form ile HERCEPTIN intravenöz forma göre yaklaşık %20 daha yüksektir ve ortalama EAA değerleri sırasıyla 2610 mikrog/mL•gün ve 2179 mikrog/mL•gündür. Vücut ağırlığının trastuzumab klerensi üzerindeki belirgin etkisi ve subkutan uygulama için sabit doz kullanılması nedeniyle, subkutan ve intravenöz uygulamalara maruziyetler arasındaki fark vücut ağırlığına bağlıdır: vücut ağırlığı < 51 kg olan hastalarda trastuzumab için ortalama sabit düzey EAA intravenöz tedaviye göre subkutan uygulamadan sonra %80 daha yüksekken, bu değer en yüksek VA grubunda (> 90 kg) EAA subkutan uygulamadan sonra intravenöz uygulamaya göre %20 daha düşüktür.

Erken evre meme kanseri hastalarında, intravenöz ve subkutan trastuzumab uygulamayı takiben gözlemlenen farmakokinetik konsantrasyon verilerini tanımlamak için, faz III çalışma BO22227'den elde edilen HERCEPTIN SC ve HERCEPTIN IV'nin toplu farmakokinetik verileri kullanılarak, santral kompartmandan elde edilen paralel doğrusal ve doğrusal olmayan eliminasyon ile bir popülasyon farmakokinetik modeli oluşturulmuştur. Subkutan formülasyonun biyoyararlanımı %77,1 ve birinci dereceden emilim oranı sabiti 0,4 gün-1 olarak hesaplanmıştır. Lineer klerensi (CL) 0,111 L/gün ve santral kompartman hacmi (V_c) 2,91 L olarak hesaplanmıştır. Michaelis-Menten parametre değerleri, V_{maks} ve K_m için sırasıyla 11,9 mg/gün ve 33,9 mcg/mL dir. Vücut ağırlığı ve serum alanin aminotransferaz (SGPT / ALT), PK üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermekle birlikte, simülasyonlar, erken evre meme kanseri hastalarında doz ayarlaması gerekmediğini göstermiştir. EEMK hastalarında HERCEPTIN SC doz rejimleri için popülasyona bağlı farmakokinetik maruziyet parametre değerleri (5. - 95. Persantiller ile medyan) Tablo 13'te gösterilmektedir.

Tablo 13: Erken evre meme kanseri hastalarında HERCEPTIN SC 600 mg 3 haftalık doz rejimine ait popülasyona bağlı farmakokinetik maruziyet parametre değerleri (5. - 95. Persantiller ile medyan)

| Primer tümör tipi ve rejim | Siklus | N | C_{min} (mcg/mL) | C_{maks} (mcg/mL) | EAA 0-21gün (mcg.gün/mL) |
|-----------------------------|----------|-----|---------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Erken evre meme kanseri 600 | Siklus 1 | 297 | 28,2 (14,8-40,9) | 79,3 (56,1-109) | 1065 (718-1504) |

| | | | | | |
|---|------------------------------|-----|--------------------|-------------------|---------------------|
| mg HERCEPTIN SC 3 haftalık doz | Siklus 7 (sabit durum) | 297 | 75,0 (35,1-123) | 149 (86,1-214) | 2337 (1258-3478) |
|---|------------------------------|-----|--------------------|-------------------|---------------------|

Dağılım:

Tipik bir hastada santral (Vc) ve periferik (Vp) kompartmanlardaki hacim dağılımı sırasıyla 3,02 L ve 2,68 L'dir. Hasta özelliklerinin (yaş ve serum kreatinin gibi) trastuzumab dağılımına etkisi araştırılmıştır ve veriler trastuzumab dağılımının bu hasta gruplarının hiçbirinde değişmediğini göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Geçerli değil.

Eliminasyon:

Trastuzumab atılım periyodu subkutan uygulamayı takiben popülasyon farmakokinetik modeli ile değerlendirilmiştir. Bu simülasyonların sonuçları hastaların en az %95'inin yedinci aya kadar <1 mikrog/mL (popülasyona bağlı C_{min,ss}'nin yaklaşık %3'ü veya atılımın yaklaşık %97'si) konsantrasyonlarına ulaşacağını göstermektedir.

Doğrusallık/ Doğrusal Olmayan Durum:

Geçerli değil.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizinde, yaşın trastuzumab dağılımını etkilemediği gösterilmiştir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İntravenöz Formülasyon

6 aya kadar çalışmalarda akut veya çoklu dozla ilgili toksisite kanıtı veya teratoloji, kadın doğurganlığı veya geç gebelik toksisitesi/plasental geçiş çalışmalarında üreme toksisitesi kanıtı bulunmamıştır. HERCEPTIN genotoksik değildir. Formülasyonda önemli bir yardımcı madde olan trehalozla yapılan bir çalışmada herhangi bir toksisite gözlenmemiştir.

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

Subkutan Formülasyonu

Tavşanlarda bir tek doz çalışması ve Sinomolgus maymunlarında 13 haftalık bir tekrarlı doz toksisite çalışması yürütülmüştür. Tavşan çalışması özellikle lokal tolerans özelliklerini incelemek için yapılmıştır. 13 haftalık çalışma, uygulama yolu değişikliğinin ve yeni yardımcı madde rekombinant insan hiyalüronidazının (rHuPH20) kullanılmasının, HERCEPTIN'in güvenlilik özelliklerini etkilemediğini doğrulamak amacıyla yürütülmüştür. HERCEPTIN SC formülasyonu, lokal ve sistemik olarak iyi tolere edilmiştir.

Hiyalüronidaz insan vücudunun çoğu dokularında mevcuttur. Rekombinant insan hiyalüronidazı için klinik dışı veriler, güvenlik farmakoloji sonlanım noktalarını da kapsayan konvansiyonel tekrarlayan doz toksisite araştırmalarına dayanarak, insanlar için tehlikeli olmadığını bildirmektedir. rHuPH20 ile üreme toksikolojisi araştırmaları yüksek sistemik maruziyette farelerde embriyofötal toksisite göstermiş, teratojenik potansiyel göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Rekombinant insan hiyalüronidazı (rHuPH20)

L-histidin

L-histidin hidroklorür monohidrat

α,α -trehaloz dihidrat

L-metionin

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk Su

6.2 Geçimsizlikler

HERCEPTIN SC formülasyonu, diğer ürünlerle karıştırılmaması veya seyreltilmemesi gereken, kullanıma hazır bir çözeltidir.

6.3 Raf ömrü

18 ay.

Flakondan şırıngaya alındıktan sonra tıbbi ürün fiziksel ve kimyasal olarak 48 saat boyunca 2 °C – 8°C'de ve oda ısısında (maks.30°C) gün ışığında 6 saat bozulmadan kalabilir. HERCEPTIN antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°-8°C'de buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonu karton kutusunda saklayınız.

Buzdolabından çıkarıldıktan sonra HERCEPTIN 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalı ve 6 saat içinde uygulanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriđi

5 mL çözelti içeren (600 mg trastuzumab), floro reçine film kaplı butil kauçuk tıpalı, 6 mL'lik Őeffaf tip I cam flakon.

Her kutu 1 adet flakon içermektedir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

HERCEPTIN, uygulanmadan önce partikül madde ve renk deđiŐimi açısından görsel olarak kontrol edilmelidir.

HERCEPTIN tek kullanımlıktır.

HERCEPTIN antimikrobiyal koruyucu içermediğinden, mikrobiyolojik açıdan derhal kullanılmalıdır. Hemen kullanılmayacaksa, hazırlık, kontrollü ve onaylanmış aseptik koşullarda yapılmalıdır. İğnedeki çözeltinin kurumasını önlemek ve ürün kalitesinden ödün vermemek için özelti Őıringaya alındıktan sonra iğnenin Őıringa kapağı ile kapatılması önerilmektedir. Uygulamadan hemen önce hipodermik enjeksiyon iğnesi Őıringaya takılmalı ve hacim 5 mL'ye ayarlanmalıdır.

KullanılmamıŐ olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

2022/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.02.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'N YENİLENME TARİHİ