

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERZUMA 150 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz

Steril.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. Sulandırılarak hazırlanmış konsantre çözelti 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.

HERZUMA bir biyobenzer tıbbi üründür.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için 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):

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

- a) Metastatik hastalığı için bir veya daha çok kez kemoterapi gören hastaların tedavisinde tek ajan olarak.
- b) Metastatik hastalığı için kemoterapi görmemiş hastaların tedavisinde paklitaksel veya dosetaksel ile kombine olarak.

Erken Evre Meme Kanseri (EEMK):

HERZUMA, immünohistokimyasal yöntemlerle HER2 (+++) veya FISH/CISH yöntemi ile HER2 (+) meme kanserli hastaların adjuvan veya neoadjuvan tedavisinde endikedir. Bu alanda kullanımda aşağıdaki hasta özellikleri esas alınmalıdır:

- 1- Lenf nodu tutulumu olan veya lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvan tedavisinde
- 2- Lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvan 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 immünohistokimyasal 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 platin ile kapesitabin ya da 5-Flourourasil içeren kemoterapi rejimleri ile kombine olarak kullanımı endikedir. Doğru ve valide edilmiş tayin yöntemleri kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HERZUMA tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

HERZUMA tedavisi sadece sitotoksik kemoterapi uygulamalarında deneyimli klinisyen tarafından başlatılmalıdır ve yalnızca bir doktor veya hemşire tarafından uygulanmalıdır.

Metastatik meme kanseri

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu:

Başlangıç için önerilen 4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERZUMA, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Sonraki dozlar:

Önerilen, haftalık HERZUMA dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. 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 dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz 90 dakika süresince infüzyon olarak uygulanır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, doz 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

Paklitaksel veya dosetaksel ile kombine olarak uygulanması:

Pivotal çalışmalarda (H0648g, M77001), ilk doz trastuzumabın ardından bir sonraki gün ve önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise uygulanan sonraki trastuzumab dozlarının hemen akabinde, paklitaksel veya dosetaksel uygulanmıştır. Paklitaksel veya dosetaksel ile kombine kullanımında, HERZUMA taksanlardan önce kullanılmalıdır.

Erken evre meme kanseri

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu:

Başlangıç için önerilen 4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERZUMA, 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Sonraki dozlar:

Önerilen, haftalık idame HERZUMA dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. 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 dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz 90 dakika süresince infüzyon olarak uygulanır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, doz 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

İleri evre gastrik kanser:

3 haftalık doz rejimi:

Başlangıç için önerilen 8 mg/kg (vücut ağırlığı) yükleme dozu ve 3 hafta sonrasında 3 haftalık aralıklarla tekrarlanan 6 mg/kg (vücut ağırlığı) doz 90 dakika süresince infüzyon olarak uygulanır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, doz 30 dakikalık infüzyon olarak uygulanabilir.

Tedavi süresi:

Klinik çalışmalarda, metastatik meme kanserli veya ileri evre gastrik kanserli hastalar, hastalık progresyonuna kadar trastuzumab ile tedavi edilmişlerdir. Erken evre meme kanserli hastalar 1 yıl boyunca veya hastalık progresyonuna 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.

Kaçırılan dozlar:

Eğer hasta, bir hafta ya da daha kısa bir süre HERZUMA dozunu kaçırırsa, her zamanki HERZUMA idame dozu (haftalık rejimde 2 mg/kg; 3 haftalık rejimde 6 mg/kg) en kısa sürede verilmelidir. Bir sonraki planlanan tarih beklenmemelidir. Sonraki HERZUMA 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.

Eğer hasta, bir haftadan fazla bir süre için HERZUMA dozunu kaçırırsa, HERZUMA yükleme dozu (haftalık rejimde 4 mg/kg; 3 haftalık rejimde 8 mg/kg) 90 dakika süresince tekrar verilmelidir. Sonraki HERZUMA 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 trastuzumab dozunda hiçbir azaltma yapılmamıştır. Hastalar reverzibl, kemoterapinin indüklediği mielosupresyon dönemlerinde HERZUMA tedavisine devam edebilirler, fakat bu süre içerisinde hastalar, nötropeni komplikasyonlarının oluşumuna karşı dikkatle takip edilmelidirler. Kemoterapinin azaltılması veya doza ara verilmesi ile ilgili spesifik talimatlara uyulmalıdır.

Eğer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) yüzdesi, başlangıç değerinden 10 birim ya

da daha fazla düşüyorsa VE %50'nin altına düşüyorsa, tedavi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. LVEF değeri düzelmiyorsa veya daha da azalıyorsa veya semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece trastuzumab tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir.

Uygulama şekli:

HERZUMA yükleme dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulanmamalıdır. HERZUMA 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 devam eden infüzyonların başlangıcından 2 saat sonrasına kadar ateş ve titreme gibi semptomlar ve infüzyonla ilişkili diğer semptomlar için gözlemlenmelidir. 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, devam eden dozlar 30 dakikalık infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Uygulamadan önce HERZUMA'nın rekonstitüsyon talimatı için 'Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler'e bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Bir popülasyon farmakokinetik analizi, böbrek yetmezliğinin trastuzumabın atılımını etkilemediği göstermiştir.

Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda trastuzumabın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Pediyatrik hastalarda trastuzumabın kullanımı yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Bir popülasyon farmakokinetik analizi, trastuzumab atılımının yaşa göre değişmediğini göstermiştir. (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler; Hastalardaki karakteristik özellikler). Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda trastuzumab dozu azaltılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Trastuzumab, murin proteinleri veya HERZUMA'nın içerisinde bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

HER2 testi, test prosedürlerinin uygun şekilde valide edildiğini garanti edebilen uzman bir laboratuvar da yapılmalıdır (bkz. bölüm 5.1 Farmakodinamik özellikler).

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

Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Genel bilgiler

HERZUMA 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 HERZUMA alan hastalarda gözlenmiştir. Bu orta ila ileri derecede olabilir ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). İlave olarak, artmış kardiyak riski bulunan hastaların (örn. hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği (KKY), LVEF < %55, ileri yaş) tedavisi sırasında çok dikkat edilmelidir.

HERZUMA ile tedavi edilmeye aday hastalar, özellikle önceden antrasikline ve siklofosfamide (AC) maruz kalanlar, anamnez ve fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA-taraması veya manyetik rezonans görüntüleme içeren kapsamlı temel kardiyak incelemelerine tabi tutulmalıdır. Monitorizasyon, kardiyak bozukluk geliştirme ihtimali olan hastaların saptanmasına yardımcı olabilir. Başlangıçta yapılan kardiyak değerlendirmeler, tedavi sırasında her 3 ayda bir, tedavinin bitiminin ardından ise her 6 ayda bir, son HERZUMA uygulamasından sonraki 24. aya kadar tekrarlanmalıdır. HERZUMA ile tedaviye karar verilmeden önce dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

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

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

Kardiyak fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalarda HERZUMA kullanımına devam edilmesi veya yeniden başlanmasının güvenliliği prospektif olarak çalışılmamıştır. Eğer LVEF yüzdesi, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazla düşüyorsa VE %50'nin altına düşüyorsa, tedavi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. LVEF değeri düzelmiyorsa veya daha da azalıyorsa veya semptomatik KKY gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı

sürece trastuzumab tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir. HERZUMA tedavisi sırasında semptomatik kardiyak yetmezlik gelişirse, kalp yetmezliği için standart tedavi seçenekleriyle tedavi edilmelidir. Pivotal çalışmalarda kalp yetmezliği veya asemptomatik, kardiyak fonksiyon bozukluğu geliştiren çoğu hasta, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokörü (ARB) ve bir beta blokör içeren standart tıbbi KKY tedavisiyle iyileşmiştir. Kardiyak semptomları olan ve trastuzumab tedavisinden klinik fayda gören hastaların çoğu, ilave klinik kardiyak olaylar yaşamaksızın trastuzumab tedavisine devam etmiştir.

Metastatik meme kanseri:

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

Daha önce antrasiklin alan metastatik meme kanserli hastalar ayrıca HERZUMA tedavisi ile kardiyotoksisite riski altındadır ancak bu risk HERZUMA ve antrasiklinlerin eş zamanlı kullanımıyla oluşan riskten 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 HERZUMA uygulamasından itibaren 24 ay boyunca her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Antrasiklin içeren kemoterapi gören hastalarda daha fazla gözlem yapılması önerilmektedir. Son HERZUMA uygulamasından itibaren 5 yıl boyunca veya LVEF'te devam eden düşüş gözleniyorsa daha uzun süre boyunca yılda bir kez gözlem yapılmalıdır.

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

Adjuvan tedavi:

HERZUMA ve antrasiklinler kombinasyon halinde adjuvan tedavide eş zamanlı verilmemelidir.

EEMK hastalarında trastuzumabın antrasiklin içeren kemoterapi sonrasında uygulanması ile, antrasiklin içermeyen dosetaksel ve karboplatinli rejimle uygulanması karşılaştırıldığında, semptomatik ve asemptomatik kardiyak olayların insidansında artış gözlenmiştir. İnsidans, trastuzumab 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 trastuzumab) yaklaşık %1 oranına kıyasla antrasiklin tedavisi ardından bir taksan ile eş zamanlı trastuzumab uygulanan hastalarda semptomatik kardiyak veya LVEF olaylarının kümülatif oranında %2.37 artış gözlenmiştir.

- Dört büyük adjuvan çalışmada saptanan kardiyak olaylarla ilgili risk faktörleri, ileri yaş (> 50 yaş), başlangıçtaki düşük LVEF (<%55) seviyesi, paklitaksel tedavisinin

başlatılmasından önceki veya sonraki düşük LVEF ($<55\%$) seviyesi, LVEF'nin 10-15 puan düşmesi ve öncesinde veya eş zamanlı anti-hipertansif tıbbi ilaçların kullanılması olarak saptanmıştır. Adjuvan kemoterapinin tamamlanmasının ardından trastuzumab alan hastalarda, kardiyak fonksiyon bozukluk riski, trastuzumab başlanmasından önce kullanılan yüksek kümülatif doz antrasiklin ve vücut kitle indeksi ile (VKİ) $>25 \text{ kg/m}^2$ ilişkilendirilmiştir.

Neoadjuvan-adjuvan tedavi:

Neoadjuvan-adjuvan tedaviye uygun EEMK hastaları için, HERZUMA antrasiklinlerle eş zamanlı olarak sadece kemoterapi-naif hastalarda ve sadece düşük doz antrasiklin rejimleri ile birlikte kullanılmalıdır (maksimum kümülatif dozlar: 180 mg/m^2 doksorubisin veya 360 mg/m^2 epirubisin).

Eğer hastalar neoadjuvan koşulda tam kür düşük doz antrasiklinlerle ve HERZUMA 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, trastuzumab, üç siklus doksorubisin (kümülatif doz 180 mg/m^2) içeren neoadjuvan kemoterapi ile eşzamanlı uygulanmıştır.

Trastuzumab kolundaki semptomatik kardiyak fonksiyon bozukluğu insidansı % 1.7'dir.

Pivot çalışma BO22227'de, trastuzumab, dört siklus epirubisin (kümülatif doz 300 mg/m^2) içeren neoadjuvan kemoterapiyle eşzamanlı uygulanmıştır; 70 ayı aşan bir medyan takipte, intravenöz trastuzumab kolunda kalp yetmezliği/konjestif kalp yetmezliği insidansı %0.3 olarak belirlenmiştir.

65 yaş üzeri hastalarda klinik deneyim sınırlıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRR'ler) ve aşırı duyarlılık:

Trastuzumab infüzyonu ile dispne, hipotansiyon, hırıltı, hipertansiyon, bronkospazm, supraventriküler taşiaritmi, düşük oksijen saturasyonu, anafilaksi, solunum zorluğu, ürtiker ve anjiyoödem de içeren infüzyonla ilişkili ciddi reaksiyonlar (IRR) raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler). 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 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 trastuzumab infüzyonları uygulanmıştır. Ciddi reaksiyonlar oksijen, beta agonistleri ve kortikosteroid gibi destekleyici tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir. Nadir vakalarda, bu reaksiyonlar ölümcül sonuçlar doğuran klinik süreçle ilişkilendirilmektedir. İlerlemiş malignansi ve komorbidite komplikasyonlarına bağlı olarak, dinlenme esnasında dispne yaşayan hastalar, artan ölümcül infüzyon reaksiyonu riski altındadır. Bu nedenle, bu hastalar HERZUMA ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

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

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

Pulmoner olaylar:

Trastuzumabın pazarlama sonrası kullanımı ile birlikte şiddetli pulmoner olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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 antineoplastik tedavilerle geçmişte veya eş zamanlı tedaviyi içerir. Bu olaylar infüzyonla ilişkili reaksiyonların bir parçası olarak veya sonradan ortaya çıkabilmektedir. İlerlemiş malignansi ve komorbidite komplikasyonlarına bağlı olarak, dinlenme esnasında dispne yaşayan hastalar pulmoner olaylar açısından yüksek risk altında olabilirler. Bu nedenle bu hastalar HERZUMA ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Özellikle taksanlarla eş zamanlı tedavi edilmekte olan hastalarda pnömonit açısından dikkatli olunmalıdır.

Biyobenzer 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 HERZUMA 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 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 artırabilir. D7D'nin biyoaktivitesi ve bu metabolitin artmasının klinik etkisi bilinmemektedir.

HER2-pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda, trastuzumab (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, trastuzumabın 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, trastuzumabla birlikte veya trastuzumab 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 trastuzumab ile eş zamanlı kullanımından etkilenmediğini ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, trastuzumab ile kombine edildiğinde kapesitabinin kendisi daha yüksek konsantrasyonlar ve daha uzun bir yarılanma ömrü göstermiştir. Veriler ayrıca sisplatinin farmakokinetiğinin, kapesitabin veya kapesitabin artı

trastuzumab 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:

Trastuzumab 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, eş zamanlı dozetaksel uygulamasının, trastuzumab farmakokinetiği üzerinde PK etkisine ilişkin kanıt belirlenmemiştir.

HER2 pozitif MMK olan kadınlarda, iki Faz II çalışmanın (BO15935 ve M77004) ve hastalara eş zamanlı trastuzumab ve paklitaksel uygulanan bir Faz III çalışmanın (H0648g) ve trastuzumabın monoterapi olarak uygulandığı iki Faz II çalışmanın (W016229 ve MO16982) PK bulguları karşılaştırıldığında, ayrı ve ortalama trastuzumab 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 trastuzumab, paklitaksel ve doksorubisin ile tedavi edildiği M77004 çalışmasına ait trastuzumab farmakokinetik verileri ile trastuzumabın 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 çalışmasından 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 HERZUMA ile tedavileri boyunca ve HERZUMA tedavisi sonlandırıldıktan sonra en az 7 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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

Gebelik dönemi

HERZUMA'nın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. HERZUMA anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde HERZUMA 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 intravenöz trastuzumabın 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 trastuzumab gebelikte kesinlikle kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Haftalık insan idame dozu 2mg/kg trastuzumabın 25 katı doz uygulanan sinomolgus maymunlarla yürütülen çalışma, trastuzumabın 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 geçtiğinden ve bebeğe yönelik zarar potansiyeli bilinmediğinden HERZUMA tedavisi sırasında ve tedavinin bitmesinden sonraki 7 ay süresince emzirmeden kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

Üreme yeteneği/Fertilite:

Trastuzumabın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HERZUMA'nın araç ve makine kullanma becerisi üzerine çok küçük bir etkisi olabilir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler. İnfüzyon kaynaklı belirtiler (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) görülen hastalara, bu belirtiler tamamen yok olana kadar araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Trastuzumab kullanımıyla bugüne kadar bildirilen en ciddi ve/veya yaygın advers reaksiyonlar arasında kardiyak fonksiyon bozukluğu, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, hematolojik toksisite (özellikle nötropeni), enfeksiyonlar ve pulmoner advers olaylar 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 verilmiştir.

Tablo 1'de verilen advers reaksiyonlar, pivotal klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyim esnasında tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan intravenöz trastuzumab ile ilişkili olarak rapor edilmiş olan advers reaksiyonlardır.

Dahil edilen tüm terimler pivotal klinik çalışmalarda en yüksek yüzdede görülenlere dayanmaktadır.

Tablo 1. İntravenöz trastuzumab monoterapisi veya kemoterapi kombinasyonu ile yapılan pivotal klinik çalışmalardan (n=8386) ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkiler

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon*	Sıklık
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Enfeksiyon	Çok yaygın
	Nazofarenjit	Çok yaygın
	Nötropenik sepsis	Yaygın
	Sistit	Yaygın
	Herpes zoster	Yaygın
	İnfluenza	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) iyi huylu, kötü huylu ve belirlenmemiş neoplazmlar	Malign neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
	Neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni	Çok yaygın
	Anemi	Çok yaygın
	Nötropeni	Çok yaygın
	Akyuvar sayısında azalma/lökopeni	Çok yaygın
	Trombositopeni	Çok yaygın
	Hipoprotrombinemi	Bilinmiyor
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	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
	Anksiyete	Yaygın
	Depresyon	Yaygın
	Anormal düşünme	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	¹ Tremor	Çok yaygın
	Baş dönmesi	Çok yaygın
	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi	Çok yaygın
	Disguzi	Çok yaygın
	Periferik nöropati	Yaygın
	Hipertoni	Yaygın
	Somnolans	Yaygın

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon*	Sıklık
	Ataksi	Yaygın
	Parezi	Seyrek
	Beyin ödemi	Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Konjonktivit	Çok yaygın
	Artmış lakrimasyon	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 Palpitasyon	Çok yaygın
	¹ Kardiyak flutter	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
	Gallop ritmi	Bilinmiyor
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması	Çok yaygın
	⁺ Hipotansiyon	Yaygın
	Vazodilatasyon	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	⁺ 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 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
	Laringeal ödem	Bilinmiyor
	Ortopne	Bilinmiyor
	Pulmoner ödem	Bilinmiyor

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon*	Sıklık
	İntersitisyel akciğer hastalığı	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın
	Kusma	Çok yaygın
	Bulantı	Çok yaygın
	¹ Dudaklarda şişkinlik	Çok yaygın
	Abdominal ağrı	Çok yaygın
	Dispepsi	Çok yaygın
	Kabızlık	Çok yaygın
	Stomatit	Çok yaygın
	Hemoroid	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın
Hepatobiliyer hastalıklar	Hepatobiliyer zedelenme	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
	Kuru cilt	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 gerginliği	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	Renal bozukluk	Yaygın
	Membranöz glomerülonefrit	Bilinmiyor
	Glomerülonefropati	Bilinmiyor
	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor
Gebelik, puerperium ve perinatal hastalıklar	Oligohidramniyoz	Bilinmiyor
	Renal hipoplazi	Bilinmiyor
	Pulmoner hipoplazi	Bilinmiyor

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon*	Sıklık
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
	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonları	Çok yaygın
	Ağrı	Çok yaygın
	Pireksi	Çok yaygın
	Mukozal enflamasyon	Çok yaygın
	Periferik ödem	Çok yaygın
	Keyifsizlik	Yaygın
	Ödem	Yaygın
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	Çürük	Yaygın

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

¹ Genellikle infüzyon ile ilişkili reaksiyonlar 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) trastuzumab kullanımı ile ilişkili yaygın bir advers reaksiyondur ve ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Trastuzumab ile tedavi edilen hastalarda, dispne, nefes darlığı, öksürük artışı, pulmoner ödem, S3 gallop veya ventriküler ejeksiyon fraksiyonu azalması gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu işaret ve belirtileri gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Trastuzumabın adjuvan olarak kemoterapi ile kombinasyon halinde verildiği 3 pivotal klinik çalışmada, derece 3/4 kardiyak işlev bozukluğu (özellikle semptomatik konjestif kalp yetmezliği) insidansı, sadece kemoterapi uygulanan (yani trastuzumab almayan) hastalar ve bir taksanı takiben trastuzumab uygulanan hastalarda benzer olmuştur (%0.3-0.4). Oran trastuzumabın bir taksan ile eş zamanlı uygulandığı hastalarda en yüksektir (%2.0). Neoadjuvan koşulda trastuzumab ile düşük doz antrasiklin rejiminin eş zamanlı uygulanması ile ilgili deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Trastuzumab adjuvan kemoterapinin tamamlanması ardından uygulandığında, bir yıllık koldaki hastaların %0.6'sında medyan 12 aylık takipten sonra NYHA Sınıf III-IV kalp yetmezliği gözlenmiştir. BO16348 çalışmasında, 8 yıllık medyan takip ardından, 1 yıllık trastuzumab tedavisi kolundaki şiddetli konjestif kalp yetmezliği (KKY) (NYHA Sınıf III ve IV) insidansı %0.8 olmuştur ve hafif semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu oranı %4.6 olarak belirlenmiştir.

Trastuzumab uygulanan hastaların %71.4'ünde, 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 dönebilme (reversibilite) hastaların %79.5'inde gösterilmiştir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olayların yaklaşık % 17'si trastuzumab tedavisinin tamamlanması ardından oluşmuştur.

İntravenöz trastuzumab 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 trastuzumab alan hastalarda (%27) görülmüş ve tek başına antrasiklin/siklofosfamide (%7 - %10) kıyasla anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Kardiyak fonksiyon için prospektif izlem yapılan sonraki bir çalışmada semptomatik KKY insidansı, trastuzumab 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

Trastuzumab 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 aşamasında 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 zorluğu, döküntü, bulantı, kusma, ve baş ağrısını içerir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 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 gerektiren şiddetli anafilaktik reaksiyonlar genellikle birinci veya ikinci trastuzumab infüzyonu sırasında oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) ve ölümcül sonuçla ilişkilendirilmiştir.

İzole olgularda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir.

Hematolojik toksisite

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

Trastuzumab 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 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Risk Yönetimi Planı ile uyumlu risk minimizasyonu tedbirlerinin detayları 'Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri'nde sunulmaktadır.

İmmünojenisite

Neoadjuvan-adjuvan erken evre meme kanseri çalışmasında (BO22227) 70 ayı aşan bir medyan takipte, intravenöz trastuzumab tedavisi uygulanan hastaların %10.1'inde (30/296) trastuzumaba karşı antikorlar gelişmiştir. İntravenöz trastuzumab alan 30 hastadan 2'sinde, başlangıç sonrası örneklerde nötralizan anti-trastuzumab antikorları saptanmıştır.

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

Mide kanserinde trastuzumab ile ilgili immunojenisite 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 Farmakovijlans 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. HERZUMA'nın 10 mg/kg'dan yüksek tek dozları klinik çalışmalarda uygulanmamıştır; metastatik mide kanseri 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
ATC kodu: L01XC03

HERZUMA bir biyobenzer tıbbi üründür.

Trastuzumab, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 (HER2)'ye karşı olan 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 veya amplifikasyonu olan meme kanserli hastaların hastalıksız sağkalımlarının, tümörlerinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya amplifikasyonu 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 juksta-membran bölgesi olan alt-alan IV'e bağlanır. Trastuzumabın HER2'ye bağlanması ligandan 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 ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti

HERZUMA yalnızca tümörlerinde, doğru ve valide edilmiş bir test ile belirlenmiş, yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya amplifikasyonu olan hastalarda, kullanılmalıdır. Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu, sabit tümör bloklarının immünohistokimya (IHC)-bazlı değerlendirmesi kullanılarak tespit edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). HER2 gen amplifikasyonu sabit tümör bloklarının floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) veya 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 HERZUMA tedavisi için uygundurlar.

Kesin ve tekrarlanabilir sonuçların sağlanabilmesi için testler, test prosedürlerinin valide edildiğini garanti edebilen uzman bir laboratuvarla yapılmalıdır.

IHC boyanma paternlerini değerlendirmek 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 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 valide edilmiş FISH ve CISH tayinlerinin kullanma talimatlarına başvurulmalıdır. HER2 testi hakkındaki resmi öneriler de uygulanabilir.

HER2 proteinin veya gen ekspresyonunun değerlendirilmesi için kullanılabilecek başka herhangi bir metot, yalnızca valide edilmiş 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 tayin yöntemi 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 validasyonunun ve kesin ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilmesinin sağlanabilmesi için HER2 testi eğitilmiş personel istihdam eden bir laboratuvarda yapılmalıdır. Miktar tayini hakkında tüm talimatlar ve sonuç yorumlaması kullanılan HER2 test analizleri ile verilmiş ürün bilgi broşürlerinden alınmalıdır.

ToGA (BO18255) çalışmasında, tümörleri IHC3+ veya FISH pozitif olan hastalar HER2 pozitif olarak tanımlanmış ve bu nedenle çalışmaya dahil edilmiştir. Klinik çalışma sonuçlarına göre, yararlı etkiler, sadece IHC skoru +3 veya IHC skoru +2 ve bir pozitif FISH sonucu olanlar şeklinde tanımlanan HER2 proteinini en yüksek düzeyde eksprese eden hastalar ile sınırlanmıştır.

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 değerlendirilmesi
0	Tümör hücrelerinin < %10'unda hiçbir reaktivite veya membranöz reaktivite yoktur	Hiçbir tümör hücresinde reaktivite veya membranöz reaktivite yoktur	Negatif
1+	Tümör hücrelerinin ≥ %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 ≥ %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 ≥ %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 eşitse, SISH veya FISH pozitif olarak değerlendirilir.

Klinik etkililik ve güvenlik çalışmaları:

Metastatik Meme Kanseri

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

Trastuzumab, ayrıca, metastatik meme kanser için kemoterapi almamış hastaların tedavisinde paklitaksel veya dosetaksel ile birlikte kullanılmıştır. Önceden antrasiklin temelli adjuvan kemoterapi gören hastalar, trastuzumab ile beraber veya trastuzumab olmadan paklitaksel (3 saat süreyle infüzyonla verilen 175 mg/m²) tedavisi görmüşlerdir. Trastuzumab ile beraber veya trastuzumab 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 trastuzumab ile tedavi edilmişlerdir.

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

Pivotal trastuzumab monoterapisi ve trastuzumab artı paklitaksel klinik çalışmalarında hastaların uygunluğunu belirlemede kullanılan HER2 yüksek düzeyde ekspresyonu için kullanılan test yönteminde fare monoklonal antikorları CB11 ve 4D5 kullanılarak meme tümörlerinden sabitlenmiş materyalin HER2'si için immunohistokimyasal boyama kullanılmıştır. Bu dokular formalin veya Bouin sabitleyicisinde fiks 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+ seviyesinde yüksek düzeyde ekspresyon göstermiştir. Veriler faydalı etkilerin HER2 aşırı ekspresyon düzeyleri daha yüksek olan (3+) hastalarda daha fazla olduğunu düşündürmektedir.

Dosetaksele ilişkin pivotal çalışmada, trastuzumab varlığında veya trastuzumab olmadan, HER2 pozitifliğini belirlemede kullanılan başlıca test yöntemi immunohistokimya olmuştur. Hastaların küçük bir kısmı floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) kullanılarak test edilmiştir. Bu çalışmada, katılan hastaların %87'sinde IHC3+ hastalık varken, katılan 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			
	Trastuzumab¹	Trastuzumab artı paklitaksel²	Paklitaksel²	Trastuzumab artı dosetaksel³	Dosetaksel³
	N=172	N=68	N=77	N=92	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)	$\frac{3.2}{(2.6 - 3.5)}$	$\frac{7.1}{(6.2 - 12.0)}$	$\frac{3.0}{(2.0 - 4.4)}$	$\frac{11.7}{(9.2 - 13.5)}$	$\frac{6.1}{(5.4 - 7.2)}$
Medyan Sağkalım (ay) (%95 GA)	$\frac{16.4}{(12.3 - ne)}$	$\frac{24.8}{(18.6 - 33.7)}$	$\frac{17.9}{(11.2 - 23.8)}$	$\frac{31.2}{(27.3 - 40.8)}$	$\frac{22.74}{(19.1 - 30.8)}$

TTP = progresyona kadar geçen süre; “ne” 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

Trastuzumab ve anastrozol ile kombinasyon tedavisi

Trastuzumab, 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 trastuzumab artı anastrozol kolunda iki katına çıkmıştır (2.4 aya karşı 4.8 ay). Diğer parametrelerde kombinasyon tedavisi ile genel yanıtta (%6.7’ye karşı %16.5); klinik fayda oranında (%27.9’a karşı %427); 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 trastuzumab içeren rejime çapraz geçiş yapmıştır.

Metastatik meme kanserinde üç haftalık doz rejimi

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

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

<u>Parametre</u>	<u>Monoterapi</u>		<u>Kombinasyon Tedavisi</u>	
	<u>Trastuzumab¹</u>	<u>Trastuzumab²</u>	<u>Trastuzumab artı paklitaksel³</u>	<u>Trastuzumab artı dosetaksel⁴</u>
	<u>N=105</u>	<u>N=72</u>	<u>N=32</u>	<u>N=110</u>
<u>Yanıt oranı (%95 GA)</u>	$\frac{\%24}{(15 - 35)}$	$\frac{\%27}{(14 - 43)}$	$\frac{\%59}{(41 - 76)}$	$\frac{\%73}{(63 - 81)}$
<u>Medyan yanıt süresi (ay) (aralık)</u>	$\frac{10.1}{(2.8 - 35.6)}$	$\frac{7.9}{(2.1 - 18.8)}$	$\frac{10.5}{(1.8 - 21)}$	$\frac{13.4}{(2.1 - 55.1)}$
<u>Medyan TTP (ay) (%95 GA)</u>	$\frac{3.4}{(2.8 - 4.1)}$	$\frac{7.7}{(4.2 - 8.3)}$	$\frac{12.2}{(6.2 - ne)}$	$\frac{13.6}{(11 - 16)}$
<u>Medyan sağkalım (ay) (%95 GA)</u>	<u>ne</u>	<u>ne</u>	<u>ne</u>	$\frac{47.3}{(32 - ne)}$

TTP = progresyona kadar geçen süre; “ne” 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 paklitaksel ile kıyasla trastuzumab 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 trastuzumab 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 karsinomu olarak tanımlanır.

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

- BO16348 çalışması, HER2-pozitif erken evre meme kanserli hastalarda, cerrahi, standart kemoterapi ve radyoterapiyi (eğer uygulanabiliyorsa) takiben, bir ve iki yıl boyunca 3 haftada bir verilen trastuzumab tedavisi ile gözlem grubunu karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır. Ayrıca, trastuzumab tedavisinin 2 yıl uygulanması ile 1 yıl uygulanması karşılaştırılmıştır. Hastalara başlangıçta yükleme dozu olarak 8 mg/kg, ardından 1 ya da 2 yıl boyunca her üç haftada bir 6 mg/kg trastuzumab verilmiştir.
- Birleşik analiz oluşturan NCCTG N9831 ve NSAPB B31 çalışmaları AC kemoterapisini takiben paklitaksel ile trastuzumab 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 trastuzumab eklenmesi araştırılmıştır.
- BCIRG 006 çalışması, HER2-pozitif erken evre meme kanserli kadınlarda cerrahi sonrası trastuzumab tedavisinin AC kemoterapisini takiben dosetaksel ile kombinasyonunu veya dosetaksel ve karboplatin ile kombinasyon şeklinde kullanımını 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; HER2-pozitif ve aksillar lenf nodları pozitif ya da HER2-pozitif ve yüksek risk özellikli 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.

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	Trastuzumab 1 Yıl N = 1693	Gözlem N= 1697***	Trastuzumab 1 Yıl N = 1702***
Hastalıksız sağkalım				
-Olay görülen hasta sayısı	<u>219 (%12.9)</u>	<u>127 (%7.5)</u>	<u>570 (%33.6)</u>	<u>471 (%27.7)</u>
-Olay görülmeyen hasta sayısı	<u>1474 (%87.1)</u>	<u>1566 (%92.5)</u>	<u>1127 (%66.4)</u>	<u>1231 (%72.3)</u>
Gözleme göre p-değeri	<u>< 0.0001</u>		<u>< 0.0001</u>	
Gözleme göre risk oranı	<u>0.54</u>		<u>0.76</u>	
Rekürensiz sağkalım				
-Olay görülen hasta sayısı	<u>208 (%12.3)</u>	<u>113 (%6.7)</u>	<u>506 (%29.8)</u>	<u>399 (%23.4)</u>
-Olay görülmeyen hasta sayısı	<u>1485 (%87.7)</u>	<u>1580 (%93.3)</u>	<u>1191 (%70.2)</u>	<u>1303 (%76.6)</u>
Gözleme göre p-değeri	<u>< 0.0001</u>		<u>< 0.0001</u>	
Gözleme göre risk oranı	<u>0.51</u>		<u>0.73</u>	
Uzak hastalıksız sağkalım				
-Olay görülen hasta sayısı	<u>184 (%10.9)</u>	<u>99 (%5.8)</u>	<u>488 (%28.8)</u>	<u>399 (%23.4)</u>
-Olay görülmeyen hasta sayısı	<u>1508 (%89.1)</u>	<u>1594 (%94.6)</u>	<u>1209 (%71.2)</u>	<u>1303 (%76.6)</u>
Gözleme göre p-değeri	<u>< 0.0001</u>		<u>< 0.0001</u>	
Gözleme göre risk oranı	<u>0.50</u>		<u>0.76</u>	
Genel sağkalım (ölüm)				
-Olay görülen hasta sayısı	<u>40 (%2.4)</u>	<u>31 (%1.8)</u>	<u>350 (%20.6)</u>	<u>278 (%16.3)</u>
-Olay görülmeyen hasta sayısı	<u>1653 (%97.6)</u>	<u>1662 (%98.2)</u>	<u>1347 (%79.4)</u>	<u>1424 (%83.7)</u>
Gözleme göre p-değeri	<u>0.24</u>		<u>0.0005</u>	
Gözleme göre risk oranı	<u>0.75</u>		<u>0.76</u>	

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

**Final analiz (gözlem kolundan trastuzumab 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 trastuzumab değerlendirilmesinde protokolde önceden belirlenmiş istatistiksel sınırı geçmiştir. 12 aylık medyan takip sonrasında hastalıksız sağkalım (DFS) için risk oranı (HR) 0.54 olup (%95 GA 0.44, 0.67), bu 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı açısından trastuzumab 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 trastuzumab tedavisinin sadece gözleme kıyasla %24 risk azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (HR=0.76, %95 GA 0.67, 0.86). Bu, 8 yıllık hastalıksız sağkalım oranı açısından 1 yıllık trastuzumab tedavisi lehine yüzde 6.4 puanlık bir mutlak fayda anlamına gelmektedir.

Bu final analizde, trastuzumab tedavisinin iki yıla uzatılması 1 yıllık tedaviye karşı ilave fayda göstermemiştir [1 yıla karşı 2 yıllık tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda DFS HR=0.99 (%95 GA: 0.87, 1.13), p-değeri=0.90 ve OS HR=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, trastuzumab 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.

Trastuzumab 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.

DFS* 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 2.0 yıldır.

Tablo 7- DFS 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)	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001
Uzak Nüks Olay görülen hasta sayısı (%)	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p<0.0001
Ölüm (OS 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 2.0 yıla varan medyan takip süresinde

**OS için p değeri AC→P’ye karşı AC→PH karşılaştırması için önceden belirlenmiş istatistiksel sınırı geçmemiştir

Primer sonlanım noktası olan DFS açısından, paklitaksel kemoterapisine trastuzumab ilavesi hastalığın tekrarlama riskinde %52’lik bir azalma ile sonuçlanmıştır. 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı bakımından risk oranı, AC→PH (trastuzumab) kolu lehine, %11.8’lik farkla (%87.2’ye karşılık %75.4) mutlak bir faydaya dönüşür.

Medyan 3.5-3.8 yıllık takipten sonra güvenlik güncellemesi zamanında, bir DFS analizi, DFS tanımlayıcı analizinde gösterilen faydanın büyüklüğünü doğrulamıştır. Kontrol kolunda trastuzumaba çapraz geçişe rağmen paklitaksel kemoterapisine trastuzumab ilavesi hastalık nüksü riskinde %52 azalma ile sonuçlanmıştır. Paklitaksel kemoterapisine trastuzumab ilavesi aynı zamanda ölüm riskinde %37 azalma ile sonuçlanmıştır.

NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen önceden planlanmış nihai OS analizi, 707 ölüm meydana geldiğinde gerçekleştirilmiştir (AC→PH grubunda medyan takip 8.3 yıl). AC→PH ile tedavi AC→P’ye kıyasla OS’de istatistiksel

olarak anlamlı bir iyileşme görülmüştür (sınıflandırılmış HR=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 OS bulguları 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 (OS 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

DFS analizi, NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik analizinden elde edilen nihai OS analizinde yapılmıştır. Güncellenmiş DFS analizi bulguları (sınıflandırılmış HR = 0.61; %95 GA [0.54, 0.69]), trastuzumab çapraz geçiş yapmış AC→P kolundaki %24.8 hastaya rağmen tanımlayıcı birincil DFS analizine kıyasla benzer DFS 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 trastuzumab 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 – toplam altı siklus boyunca her 3 haftada bir tekrar edilen 30-60 dakikada intravenöz infüzyon ile uygulanan hedef EAA = 6 mg/mL/dakika

Trastuzumab, 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 3.0 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 nüks Olay görülen hasta sayısı	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p<0.0001
Ölüm (OS olayı) Olay görülen 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 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) p-değeri
Hastalıksız sağkalım Olay görülen hasta sayısı	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Uzak nüks Olay görülen hasta sayısı	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Ölüm (OS 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 hastalıksız sağkalım (DFS) için risk oranı, 3 yıllık hastalıksız sağkalım oranı açısından, AC→D kolu ile karşılaştırıldığında, AC→DH (trastuzumab) kolu lehine yüzde 5.8 puanlık (%86.7' ye karşılık %80.9) ve DCarbH (trastuzumab) 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 hastalıksız sağkalım (DFS) 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 DFS olayları ve semptomatik kardiyak olayları birleştiren post-hoc açıklayıcı analiz yürütülmüş olup, Tablo 11'de özetlenmektedir:

Tablo 11- NSABP B-31/NCCTH N831* ve BCIG006 Klinik Çalışmalarının Birleşik Analizinden Elde Edilen DFS Olayları ve Semptomatik Kardiyak Olayları Birleştiren Post-Hoc Açıklayıcı Analiz Bulguları

Parametre	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 DFS 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** DFS 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
DFS 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 DFS analizi zamanında. Medyan takip süresi AC→P kolunda 1.8 yıl ve AC→PH kolunda 2.0 yıldır.

** Klinik çalışmaların birleşik analiz 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)

Şu ana kadar, adjuvan tedavide kemoterapi ile uygulanan trastuzumabın etkililiğini neoadjuvan/adjuvan tedavide elde edilenle karşılaştıran sonuçlar mevcut değildir.

Neoadjuvan-adjuvan durumda yapılmış çok merkezli randomize bir çalışma olan MO16432 çalışması, toplam tedavi süresi 1 yıla kadar olacak şekilde, trastuzumabın bir antrasiklin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmasının ve ardından adjuvan trastuzumab uygulamasının klinik faydasını araştırmak üzere dizayn edilmiştir. Çalışmaya teşhisi yeni konulmuş lokal ileri (Evre III) ya da inflamatuvar erken evre meme kanserli hastalar alınmıştır. HER2+ tümörlü hastalar neoadjuvan-adjuvan trastuzumab ile eş zamanlı neoadjuvan kemoterapi veya yalnızca neoadjuvan kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir.

MO16432 çalışmasında, trastuzumab (8 mg/kg yükleme dozu ardından her 3 haftada bir 6 mg/kg idame) 10 siklus neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak aşağıdaki şekilde 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 trastuzumab siklusları (1 yıllık tedaviyi tamamlamak için)

MO16432 çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları Tablo 12’de özetlenmiştir. Trastuzumab kolunda medyan takip süresi 3.8 yıldır.

Tablo 12- MO16432 Etkililik Sonuçları

Parametre	Kemoterapi + trastuzumab (n=115)	Yalnızca kemoterapi (n=116)	
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 (31.0, 49.6)	%20.7 (13.7, 29.2)	p=0.0014
Genel sağkalım (OS)			Risk oranı (%95 GA)
Olaylı hasta sayısı	22	33	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 trastuzumab kolu lehine tahmini yüzde 13’lük (%65’e karşılık %52) mutlak bir faydaya dönüşür.

İleri Evre Gastrik Kanser

İleri evre gastrik kanserde trastuzumab, yalnızca 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/m² (her siklusun ilk gününün akşamından 15. günün sabahına kadar)

veya

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

İkisi de aşağıdakilerle uygulanmıştır:

- sisplatin – 6 siklus boyunca her 3 haftada bir, her bir siklusun 1. gününde 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	HR (%95 GA)	p-değeri
Genel sağkalım, medyan ay	11.1	13.8	0.74 (0.60 - 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	0.70 (0.58 - 0.85)	0.0003
Genel yanıt oranı, %	%34.5	%47.3	1.70 ^a (1.22 - 2.38)	0.0017
Yanıt süresi, medyan ay	4.8	6.9	0.54 (0.40 - 0.73)	< 0.0001

FP + H: Floropirimidin/sisplatin + trastuzumab

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). Ölümünün çoğu altta yatan kanserle ilişkili olaylardan kaynaklanmıştır.

Post-hoc alt grup analizleri, pozitif tedavi etkilerinin, daha yüksek seviyede HER2 proteini (IHC 2+/FISH+ ve IHC 3+) içeren hedef tümörler ile sınırlı olduğunu göstermiştir. Yüksek düzeyde HER2 eksprese eden grupta medyan genel sağkalım floropirimidin/sisplatin + trastuzumab ve floropirimidin/sisplatin için sırasıyla 16 aya karşın 11.8 ay olmuştur, risk oranı (HR) 0.65’dir (%95 GA 0.51-0.83) ve medyan progresyonsuz sağkalım floropirimidin/sisplatin + trastuzumab için 7.6 aya karşın floropirimidin/sisplatin için 5.5 ay olmuştur, risk oranı 0.64’tür (% 95 GA 0.51-0.79). Genel sağkalım için risk oranı, IHC 2+/FISH+ grubunda 0.75 (%95 GA 0.51-1.11) ve IHC 3+/FISH+ grubunda 0.58 (%95 GA 0.41-0.81) olmuştur.

TOGA (BO18255) çalışmasında yürütülen açıklayıcı alt grup analizinde, başlangıçta ECOG performans durumu 2 olan hastalarda trastuzumab ilavesi ile genel sağkalım üzerinde belirgin bir fayda görülmemiştir [HR 0.96 (%95 GA 0.51-1.79)], ölçülebilir olmayan [HR 1.78 (%95 GA 0.87-3.66)] ve lokal ileri hastalık [HR 1.20 (%95 GA 0.29-4.97)].

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Trastuzumabın farmakokinetiği, 18 adet Faz I, II ve III çalışmada intravenöz trastuzumab kullanan HER2 pozitif metastatik meme kanseri, erken evre 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 lineer ve lineer 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 (FK parametreleri) gösterilmektedir.

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

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	C_{min} (mcg/mL)	C_{maks} (mcg/mL)	EAA _{0-21 gün} (mcg.gün/mL)
8mg/kg + 6mg/kg 3 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)
4mg/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)	76.0 (54.7 - 104)	1074 (783 - 1502)

Tablo 15- Metastatik meme kanseri, erken evre meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında intravenöz trastuzumab 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^*} (mcg/mL)	$C_{maks, ss^{**}}$ (mcg/mL)	EAA _{0-21 gün} (mcg.gün/mL)	Kararlı duruma dek olan süre*** (hafta)
8mg/kg + 6mg/kg	Metastatik meme kanseri	805	44.2 (1.8 - 85.4)	179 (123 - 266)	1736 (618 - 2756)	12

3 haftada bir	Erken evre meme kanseri	390	53.8 (28.7 - 85.8)	184 (134 - 247)	1927 (1332 - 2771)	15
	Atipik grandüler hücre	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9
4mg/kg + 2mg/kg haftada bir	Metastatik meme kanseri	805	63.1 (11.7 - 107)	107 (54.2 - 164)	1710 (581 - 2715)	12
	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 intravenöz trastuzumab 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 ömrü (t _{1/2}) aralığı (gün)
8mg/kg + 6mg/kg 3 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 grandüler hücre	274	0.189 - 0.337	12.6 - 20.6
4mg/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:

Lineer olmayan eliminasyon nedeniyle, konsantrasyonun azalması ile toplam klerens artmıştır. Bu nedenle, trastuzumab için kararlı bir yarılanma ömrü değeri belirlenmemektedir. Yarılanma ömrü (t_{1/2}), bir doz aralığı içinde konsantrasyonun azalmasıyla azalmaktadır (bkz. Tablo 16). Metastatik ve erken evre meme kanseri hastaları benzer farmakokinetik (PK) parametreleri (örneğin: klerens (CL)), santral bölme hacmi (V_c) ve popülasyona bağlı kararlı durum maruziyeti (C_{min}, C_{maks} ve EAA) göstermiştir. Lineer 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. Lineer 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 mcg/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 mcg/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.

Metastatik gastrik kanseri hastalarında görülen artık HER2-ECD'nin başlangıç seviyeleri metastatik ve erken 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 Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik Öncesi güvenlik verileri

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. HERZUMA genotoksik değildir. Formülasyonda önemli bir yardımcı madde olan trehaloz ile ilgili yapılan çalışmada, herhangi bir toksisite ortaya konulmamıştır.

HERZUMA'nın 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

Bu ürün 'Bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler'de bahsedilen tıbbi ürünler dışında diğer ilaçlar ile karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

HERZUMA ile polivinilklorür, polietilen veya polipropilen torbalar arasında hiçbir

geçimsizlik gözlenmemiştir.

% 5'lik dekstroz solüsyonu, protein agregasyonuna yol açtığından kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Sulandırıldıktan sonra

Steril enjeksiyonluk su ile çözüldükten sonra hazırlanan HERZUMA çözeltisi, fiziksel ve kimyasal olarak 2°-8°C'de saklandığında 48 saat süreyle dayanıklıdır. Hazırlanan çözeltiyi dondurmayınız. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen seyreltilmelidir. Çözelti hazırlığı kontrollü ve valide edilmiş aseptik koşullarda yapılmadığı sürece, eğer hemen seyreltme yapılmazsa ürünün uygun saklama süresi ve koşullarında seyreltilmesinden kullanıcı sorumludur ve bu süre 2°-8°C'de 24 saati geçmemelidir.

Seyreltildikten sonra

Intravenöz infüzyon için hazırlanan HERZUMA çözeltisi, 9 mg/mL sodyum klorür (%0.9) infüzyon çözeltisi içeren polivinilklorür, polietilen veya polipropilen torbalarda 30°C'yi geçmeyen sıcaklıklarda saklandığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süreyle dayanıklıdır.

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

FluroTec kaplı butil kauçuk tıpalı 20 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

Uygun aseptik teknik kullanılmalıdır.

Her HERZUMA flakonu 7.2 mL steril enjeksiyonluk su ile hazırlanır. Diğer sulandırma çözücülerinin kullanımından kaçınılmalıdır. Bu, yaklaşık 6.0 pH'da, yaklaşık 21 mg/mL trastuzumab içeren 7.4 mL'lik tek kullanımlık bir çözelti elde edilmesini sağlar. %4'lük hacim fazlalığı, her flakondan, etikette belirtilmiş olan 150 mg'lık dozun çekilmesini garantiler.

HERZUMA'nın çözeltisi hazırlanırken dikkatli olunmalıdır. Hazırlama sırasında aşırı köpüklenme ya da hazırlanmış ilacın çalkalanması, flakondan çekilecek HERZUMA miktarıyla ilgili problemlere yol açabilir.

Hazırlanan çözeltiyi dondurmayınız.

Hazırlama talimatları:

- 1) Steril enjektör kullanarak, 7.2 mL enjeksiyonluk steril suyu, liyofilize HERZUMA içeren flakona yavaşça enjekte ediniz. Bunu yaparken steril suyu (iğneyi) liyofilize maddenin içine yönlendiriniz.
- 2) Çözünmeye yardımcı olmak üzere flakonu yavaşça çeviriniz. ÇALKALAMAYINIZ!

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

Seyreltme için talimatlar:

Gereken çözeltinin hacmi;

- 4 mg/kg (vücut ağırlığı) trastuzumab yükleme dozuna veya 2 mg/kg (vücut ağırlığı) trastuzumab 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.

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

Uygun çözelti hacmi flakondan çekilmeli ve 250 mL %0.9 sodyum klorür çözeltisi içeren polivinilklorür, polietilen veya polipropilen infüzyon torbasına eklenmelidir. Dekstroz çözeltisi (%5) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 6.2 Geçimsizlikler). Köpüklenmenin önlenmesi için, torba yavaşça ters döndürülerek çözelti karıştırılmalıdır. İnfüzyon hazırlandığında hemen uygulanması gerekir. Eğer aseptik şartlarda seyreltildiyse 30°C'yi geçmeyen sıcaklıklarda 24 saat saklanabilir.

Uygulamadan önce, parenteral ilaç ürünleri partikül ve renk değişiklikleri açısından gözle incelenmelidir. Uygulama öncesinde partikül veya renk değişimi farkederseniz HERZUMA'yı kullanmayınız.

HERZUMA herhangi bir koruyucu içermediği için tek kullanımlık bir üründür.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Eski Büyükdere Caddesi No:14 Park Plaza Kat:7 Bağımsız Bölüm 19-D Maslak, Sarıyer/İstanbul

Tel: 0212 347 70 59

Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI

2021/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11.02.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ