

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERJETA 420 mg/ 14 mL I.V. konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Seyreltilmesinin ardından bir ml çözelti, başlangıç dozu için yaklaşık 3,36 mg pertuzumab ve idame dozu yaklaşık 1,68 mg pertuzumab içerir (bkz. bölüm 6.6).

Pertuzumab rekombinant DNA teknolojisi ile memeli (Çin hamsteri yumurtalığı) hücrelerinde üretilen bir hümanize IgG1 monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

41.1 mg/mL sukroz içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

30 mg/mL I.V. konsantre infüzyon çözeltisi içeren flakon
Berrak ila hafif opalesan, renksiz ila açık sarı arası sıvı.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PERJETA, daha önce metastatik hastalığı için sistemik kemoterapi veya trastuzumab tedavisi almamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, HER-2/neu pozitif, visseral metastazı olan metastatik meme kanserinde ilk seri tedavide trastuzumab ve dosetaksel kemoterapisi ile kombine olarak progresyona kadar kullanımı endikedir. PERJETA, daha önce erken evre meme kanseri için adjuvan veya neo-adjuvan olarak trastuzumab tedavisi almış ve sonrasında relaps gelişmiş hastalarda endike değildir. PERJETA tedavisi alırken progresyon gösteren hastalarda bir daha monoterapi veya kombinasyon tedavisinin bir parçası olarak devam edilemez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

PERJETA ile tedavi edilen hastalar, HER2 pozitif tümör durumuna sahip olmalıdır; bu durum, immünohistokimya (IHK) ile 3+ ve/veya valide edilmiş bir testle değerlendirilen in situ hibridizasyonda (ISH) ≥ 2.0 oranıyla tanımlanır.

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PERJETA için önerilen yükleme dozu, 60 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan 840 mg ve takiben 3 haftada bir 30 ila 60 dakika süreyle uygulanan 420 mg'lık idame dozudur.

PERJETA ile birlikte verildiğinde, trastuzumabın önerilen başlangıç yükleme dozu intravenöz infüzyon yoluyla 8 mg/kg vücut ağırlığıdır ve daha sonra bu dozu, üç haftada bir 6 mg/kg vücut ağırlığı şeklinde idame dozu izler.

PERJETA ile birlikte uygulandığında, dosetaksel için önerilen başlangıç dozu 75 mg/m²'dir; daha sonra 3 haftalık plana göre uygulanır. Başlangıç dozu iyi tolere edilirse, takip eden sikluslarda dosetaksel dozu 100 mg/m² değerine yükseltilebilir.

Tıbbi ürünler sıralı olarak uygulanmalıdır. PERJETA ve trastuzumab herhangi bir sırayla verilebilir. Dosetaksel hastaya PERJETA ve trastuzumabdan sonra uygulanmalıdır. Her PERJETA infüzyonundan sonra ve sonrasında herhangi bir trastuzumab ya da dosetaksel infüzyonundan önce 30 ila 60 dakikalık bir gözlem periyodu olmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Hastalık progresyonu veya yönetilemez toksisite görülene dek hastalar PERJETA ile tedavi edilmelidir.

Geciktirilen veya atlanan dozlar

İki ardışık infüzyon arasındaki süre 6 haftadan kısaysa, planlanan bir sonraki dozdan bağımsız olarak 420 mg PERJETA dozu en kısa sürede uygulanmalıdır.

İki ardışık infüzyon arasındaki süre 6 hafta veya daha uzunsa, 840 mg PERJETA başlangıç yükleme dozu 60 dakikalık intravenöz infüzyon olarak yeniden uygulanmalıdır ve takiben 3 haftada bir 30 ila 60 dakika süreyle 420 mg'lık idame dozu uygulanmalıdır.

Doz Değişikliği

PERJETA için doz azaltımı önerilmez.

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

Trastuzumab için doz azaltımı önerilmez, trastuzumab kısa ürün bilgisine bakınız (KÜB).

Trastuzumab tedavisinin kesilmesi durumunda, PERJETA ile tedavinin de kesilmesi gereklidir.

Dosetaksel tedavisi kesilirse, hastalık progresyonu veya yönetilemez toksisite görülene kadar PERJETA ve trastuzumab tedavisine devam edilebilir.

Sol ventrikül disfonksiyonu

Şu koşullardan birinin varlığında PERJETA ve trastuzumab dozlamasına en az 3 hafta süreyle ara verin:

- konjestif kalp yetmezliğini düşündüren bulgu ve belirtiler (semptomatik kalp yetmezliğinin doğrulanması durumunda PERJETA sonlandırılmalıdır.)
- sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) %40'ın altına düşmesi
- tedavi öncesi değerlerinin \geq 10 puan düşmesiyle ilişkili olarak LVEF'in %40-%45 olması.

LVEF, $>$ %45 veya %40-45 puana ulaşırsa ve tedavi öncesi değerlerinin $<$ %10 puan altındaki değerlerle ilişkilendirilirse, PERJETA ve trastuzumab tedavisine yeniden başlanabilir.

Yaklaşık 3 hafta içinde gerçekleştirilen bir tekrar değerlendirmesinin ardından LVEF değeri düzelmezse veya daha da düşerse, söz konusu hasta için faydalar risklerden ağır basmadığı sürece, PERJETA ve trastuzumab tedavilerinin kesilmesi kesinlikle düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.4).

İnfüzyon reaksiyonları

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

Hipersensitivite reaksiyonları/ Anafilaksi

İnfüzyon, hastanın NCI-CTCAE derece 4 reaksiyonu (anafilaksi), bronkospazm veya akut solunum sıkıntısı sendromu yaşaması durumunda derhal kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda pertuzumab güvenliliği ve etkililiğine ilişkin veriler sınırlıdır. 65 yaş altı yetişkinler ile 65-75 yaş arası yaşlılar arasında, pertuzumab güvenliliği ve etkililiği açısından belirgin bir fark gözlenmemiştir. 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda doz ayarı gerekli görülmemiştir. 75 yaş üzeri hastalara ilişkin veriler son derece sınırlıdır.

Pediyatrik popülasyon:

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

Uygulama şekli:

PERJETA infüzyon yoluyla intravenöz olarak uygulanır. PERJETA intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır. Uygulama öncesinde PERJETA seyreltmeye ilişkin talimatlar için, bkz. bölüm 6.6.

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak amacıyla, uygulanan ürünün adı ve seri numarası, hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

Sol ventrikül disfonksiyonu (konjestif kalp yetmezliği dahil)

PERJETA dahil olmak üzere HER2 aktivitesini bloke eden tıbbi ürünlerle ilgili olarak LVEF'te düşüş bildirilmiştir. Daha önce antrasiklin veya göğüs bölgesine radyoterapi uygulanmış hastalar daha yüksek LVEF düşüşü riski taşıyabilir. Pivotal çalışma CLEOPATRA'da, PERJETA'nın trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte kullanımı, plasebonun trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte kullanımıyla kıyaslandığında yüksek insidandaki semptomatik sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (LVD) veya LVEF gerilemesi ile ilişkilendirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.8).

PERJETA önceki tedavi LVEF değeri \leq %50; geçmiş konjestif kalp yetmezliği (KKY) hikayesi; önceki trastuzumab adjuvan tedavisinde LVEF değerinin $<$ %50'ye düşmesi; veya kontrol edilemeyen hipertansiyon, yakın tarihli miyokard enfarktüsü, tedavi gerektiren ciddi kardiyak aritmi gibi sol ventrikül fonksiyonunu etkileyebilecek rahatsızlıklar veya $>$ 360 mg/m² doksorubisine veya eşdeğerine önceden kümülatif antrasiklin maruziyeti olan hastalarda incelenmemiştir.

LVEF düzeyinin kurumsal normal limitler dahilinde olduğundan emin olmak için, LVEF düzeyi, PERJETA kullanımına başlamadan önce ve tedavi sırasında her üç siklusta bir değerlendirilir. Eğer ön tedavi değerinin \geq %10 puan altında olmasıyla bağlantılı olarak LVEF, $<$ %40 veya %40-45 ise, PERJETA trastuzumab tedavisi kesilmelidir ve yaklaşık 3 hafta içinde tekrar LVEF değerlendirmesi gerçekleştirilmelidir. LVEF iyileşme göstermezse veya daha da düşerse, söz konusu hasta için faydalar risklerden ağır basmadığı takdirde PERJETA ve trastuzumab'ın kesilmesi kesinlikle düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2).

İnfüzyon reaksiyonları

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi

Hastalar, aşırı duyarlılık reaksiyonları açısından yakından izlenmelidir. PERJETA ile yapılan klinik çalışmalarda anafilaksi dahil şiddetli aşırı duyarlılık gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Acil durumda kullanılmak üzere, bu tip reaksiyonların tedavisine yönelik ilaçlar yanısıra, acil ekipmanı hazır bulunmalıdır. Ulusal Kanser Enstitüsü - Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) Derece 4 aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi), bronkospazm veya akut solunum güçlüğü sendromu oluşması durumunda PERJETA kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.2). PERJETA, pertuzumaba veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3).

Febril nötropeni

PERJETA, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalar, özellikle tedavinin ilk 3 siklusu süresince, plasebo, trastuzumab ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalara oranla daha fazla febril nötropeni riski altındadır (bkz. Bölüm 4.8). En düşük nötrofil sayıları PERJETA ile ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzer olduğu için, PERJETA ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek febril nötropeni insidansı bu hastalardaki daha yüksek mukozit ve ishal insidansı ile ilişkilendirilebilir. Semptomatik mukozit ve ishal tedavisi düşünülmelidir. Pivotal çalışma CLEOPATRA'da, dosetaksel uygulamasının kesilmesinin ardından febril nötropeni vakası bildirilmemiştir.

Bu tıbbi ürün sukroz ihtiva etmektedir. Kullanım yolu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Randomize, pivotal çalışma CLEOPATRA’da, 37 hasta üzerinde yapılan alt çalışmada PERJETA ve trastuzumab veya PERJETA ve dosetaksel arasında farmakokinetik (PK) etkileşim gözlenmemiştir. Ayrıca, popülasyon farmakokinetiği analizinde, PERJETA ve trastuzumab ve PERJETA ve dosetaksel arasında ilaç-ilaç etkileşimine dair bir kanıt ortaya konmamıştır.

Dört çalışmada, PERJETA’nın birlikte uygulanan sitotoksik ajanlar; dosetaksel, gemsitabin, erlotinib ve kapesitabin farmakokinetikleri üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. PERJETA ile bu ajanların herhangi biri arasında herhangi bir farmakokinetik etkileşimi kanıtı bulunmamıştır. Bu çalışmalarda PERJETA’nın farmakokinetiği tek ajanlı çalışmalarda gözlenenlere benzerdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

PERJETA’nın gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

PERJETA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda pertuzumab kullanımına ilişkin veriler sınırlıdır.

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

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

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bildirilen advers reaksiyonlar temelinde, PERJETA'nın araç ya da makine kullanma kapasitesini etkilemesi beklenmemektedir. İnfüzyon reaksiyonları oluşan hastalara, semptomlar ortadan kalkana kadar araç ya da makine kullanmamaları tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

PERJETA güvenliliği, çeşitli maligniteleri olan ve diğer antineoplastik ajanlarla kombinasyon halinde ağırlıklı olarak PERJETA ile tedavi edilen hastalarda gerçekleştirilen CLEOPATRA pivotal çalışmasında veya faz I ve faz II çalışmalarda 1400'den fazla hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Pivotal klinik alışma CLEOPATRA'da, 408 hastaya trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte en az bir doz PERJETA verilmiştir. En yaygın advers ilaç reaksiyonları (AİR'ler) ($\geq 50\%$) ishal, alopesi ve nötropenidir. En yaygın NCI-CTCAE (versiyon 3) derece 3-4 AİR'ler ($> 10\%$) ise nötropeni, febril nötropeni ve lökopeni, en yaygın ciddi advers olaylar ise febril nötropeni, nötropeni ve ishaldir. Tedavi ile ilişkili ölümler PERJETA ile tedavi edilen gruptaki hastalarda %1.2, plasebo ile tedavi edilen gruptaki hastalarda ise %1.5 oranında olmuş ve ölümler başlıca febril nötropeni ve/veya enfeksiyon nedeniyle meydana gelmiştir.

Advers reaksiyon tablosu

Tablo 1'de PERJETA tedavisinin dosetaksel ve trastuzumab ile kombinasyon halinde uygulandığı CLEOPATRA pivotal klinik çalışmasından elde edilen AİR'ler özetlenmiştir. PERJETA trastuzumab ve dosetaksel ile birlikte kullanıldığından, advers olayın belirli bir tıbbi ürün ile nedensel ilişkisinin belirlenmesi güçtür. Faz I ve Faz II çalışmalarda, insidans ve en yaygın AİR'ler, PERJETA'nın monoterapi veya eşzamanlı anti-neoplastik ajanlarla birlikte uygulanmasına bağlı olarak değişiklik gösterse de, PERJETA'nın güvenliliği, CLEOPATRA çalışmasında gözlenenle genel olarak tutarlıdır.

AİR'ler, MedDRA sistem organ sınıfına (SOS) ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$)

Çok seyrek ($< 1/10000$)

Bilinmiyor (mevcut verilerden tahmin edilememektedir)

Her bir frekans grubu ve SOS dahilinde, advers reaksiyonlar azalan şiddet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1 CLEOPATRA pivotal klinik çalışmasındaki klinik olarak anlamlı AİR'lerin özeti

Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Üst solunum yolu enfeksiyonu Nazofarenjit	Paronişya (dolama)	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni* Nötropeni Lökopeni Anemi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık/ Anafilaktik reaksiyon ^o İnfüzyon reaksiyonları/sitokin salınım sendromu ^{oo}		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	İştah azalması [†]		
Psikiyatrik hastalıklar	Uykusuzluk		
Sinir sistemi hastalıkları	Periferel nöropati Periferel duyuşal nöropati Baş ağrısı [†] Baş dönmesi Tat alma duyusunda bozukluk		
Göz hastalıkları	Lakrimasyon artışı		
Kardiyak hastalıklar		Sol ventrikül disfonksiyonu [†] (konjestif kalp yetmezliği dahil)	
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Dispne [†] Öksürük [†]	Plevral efüzyon	İnterstisiyel akciğer hastalığı
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare Kusma [†] Stomatit Bulantı [†] Konstipasyon [†]		

Sistem organ sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın Olmayan
	Dispepsi		
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Alopesi Döküntü [†] Tırnak bozukluğu Kaşıntı Cilt kuruluğu		
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Miyalji Artralji		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Mukozit/mukozal inflamasyon Ağrı [†] Ödem [†] Pireksi Yorgunluk [†] Asteni [†]	Üşüme	

* Ölümle sonuçlanan advers reaksiyonlar dahil.

† Febril nötropeni, nötropeni, lökopeni, lakrimasyon artışı, interstisyel akciğer hastalığı, paronişi ve alopesi hariç bu tablodaki tüm vakalar, araştırmacı tarafından PERJETA ile nedensellik ilişkisi kurulmamış olmasına karşın PERJETA monoterapi çalışmalarına katılan hastaların en az %1'i için bildirilmiştir. Çok yaygın görülen olaylar (PERJETA monoterapi ile tedavi edilen hastaların ≥ 10 'unda bildirilmiştir) tabloda † ile belirtilmiştir.

° Aşırı duyarlılık/anafilaktik reaksiyon bir grup terime dayanmaktadır.

°° İnfüzyon reaksiyonları/sitokin salınım sendromu bir zaman çerçevesi içerisindeki farklı terimleri içermektedir, aşağıdaki "Seçilmiş advers reaksiyonlar hakkında açıklama" başlığına bakınız.

Dosetaksel tedavisi kesildikten sonra PERJETA ve trastuzumab tedavisi uygulanan hastalarda bildirilen AİR'ler

CLEOPATRA pivotal çalışmasında AİR'ler, dosetaksel tedavisinin sonlandırılması ardından daha düşük sıklıkta bildirilmiştir. Dosetakselin sonlandırılması ardından PERJETA ve trastuzumab uygulanan grupta ishal (%28.1), üst solunum yolu enfeksiyonu (%18.3), döküntü (%18.3), baş ağrısı (%17.0), yorgunluk (%13.4), nazofarenjit (%17.0), asteni (%13.4), kaşıntı (%13.7), artralji (%11.4), bulantı (%12.7), ekstremitte ağrısı (%13.4), sırt ağrısı (%12.1) ve öksürük (%12.1) dışında AİR'ler, hastaların < 10 'unda meydana gelmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlar hakkında açıklama

Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, plasebo uygulanan grupta çalışma tedavisi sırasında LVD insidansı PERJETA uygulanan gruba göre daha yüksek olmuştur (sırasıyla %8.6 ve %6.6). Semptomatik LVD insidansı da PERJETA uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (plasebo uygulanan grupta %1.8'e karşı PERJETA uygulanan grupta %1.5) (bkz. bölüm 4.4).

İnfüzyon reaksiyonları

CLEOPATRA pivotal çalışmasında infüzyon reaksiyonu; infüzyonla aynı günde ya da infüzyon sırasında meydana gelen aşırı duyarlılık, anafilaktik reaksiyon, akut infüzyon reaksiyonu veya sitokin salınım sendromu olarak bildirilen herhangi bir olay olarak tanımlanmıştır. CLEOPATRA pivotal çalışmasında, PERJETA ile ilişkili reaksiyonların incelenmesine olanak tanımak için PERJETA başlangıç dozu, trastuzumab ve dosetakselden bir gün önce verilmiştir. Yalnızca PERJETA uygulanan ilk günde, infüzyonla ilişkili reaksiyonların genel sıklığı, plaseboyla tedavi uygulanan grup için %9.8 ve PERJETA tedavisi uygulanan grupta %13.2'dir; infüzyonla ilişkili reaksiyonların büyük kısmı hafif veya orta şiddetlidir. PERJETA tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyon reaksiyonları (\geq %1.0) bulantı, pireksi, ishal, ürperme, bitkinlik ve baş ağrılarıdır. PERJETA ile tedavi edilen grupta pireksi, üşüme, yorgunluk, baş ağrısı, asteni, aşırı duyarlılık ve kusma görülmüştür.

Tüm tıbbi ürünlerin aynı gün uygulandığı ikinci siklus sırasında, PERJETA tedavisi uygulanan gruptaki en yaygın infüzyon reaksiyonları (\geq %1.0) bitkinlik, tat alma duyusunda bozukluk, aşırı duyarlılık, miyalji ve kusmadır (bkz. bölüm 4.4).

Aşırı duyarlılık reaksiyonları/anafilaksi

CLEOPATRA pivotal çalışmasında, tedavi periyodunun tamamı süresince meydana gelen araştırmacının raporladığı aşırı duyarlılık/anafilaksi olaylarının genel sıklığı plasebo tedavisi uygulanan hastalarda %9.3 iken PERJETA tedavisi uygulanan hastalarda %11.3'dür; bu oranın sırasıyla %2.5'i ve %2.0'ı 3-4. derece NCI-CTCAE'dir. Genel olarak, plasebo tedavisi uygulanan grupta 2 hasta ve PERJETA tedavisi uygulanan grupta 4 hasta, araştırmacılar tarafından anafilaksi olarak tanımlanan olaylar yaşamıştır (bkz. bölüm 4.4).

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

Febril nötropeni

Pivotal çalışma CLEOPATRA'da, her iki tedavi grubundaki hastaların büyük bölümünde, çoğunu nötropeni olayların oluşturduğu en az bir lökopeni vakası meydana gelmiştir (PERJETA ile tedavi edilen hastaların %63'ü, plasebo ile tedavi edilen hastaların %58.3'ü). PERJETA ile tedavi edilen hastaların %13.7'sinde , plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %7.6'sında febril nötropeni meydana gelmiştir. Her iki tedavi grubunda, febril nötropeni oluşan hastaların oranı tedavinin ilk siklusunda en yüksek seviyede olmuş, devamında ise adım adım gerilemiştir. Her iki tedavi grubundaki Asyalı hastalarda, diğer ırklardan olan ve başka coğrafi bölgelerden hastalara oranla daha yüksek oranda febril nötropeni meydana geldiği gözlenmiştir. Asyalı hastalar arasında, PERJETA ile tedavi edilen grupta febril nötropenin meydana gelme oranı (%25.8) plasebo ile tedavi edilen gruba (%11.3) göre daha yüksektir.

Diyare

Pivotal çalışma CLEOPATRA'da, PERJETA ile tedavi edilen hastaların %68.4'ünde , plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %48.7'sinde diyare meydana gelmiştir. Olayların çoğu hafif-orta şiddette olmuş ve tedavinin ilk birkaç siklusunda görülmüştür. NCI-

CTCAE Derece 3-4 diyare vakası PERJETA ile tedavi edilen hastaların %9.3'ünde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %5.1'inde gözlenmiştir. En uzun epizodun ortanca süresi PERJETA ile tedavi edilen hastalarda 18 gün, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise 8 gün olmuştur. Diyare olayları diyare önleyici maddelerle yapılan proaktif tedaviye iyi yanıt vermiştir.

Döküntü

PERJETA ile tedavi edilen hastaların %51.7'sinde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise %38.9'unda döküntü meydana gelmiştir. Çoğu olayın şiddet derecesi 1 veya 2 olmuştur, ilk iki siklusta meydana gelmiştir ve topikal veya oral akne tedavisi gibi standart tedavilere yanıt vermiştir.

Laboratuvar Anormallikleri

NCI-CTCAE (versiyon 3) Derece 3-4 nötrojeni insidansı her iki tedavi grubunda dengeli olmuştur (PERJETA ile tedavi edilen hastalarda %86.3, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise %86.6, sırasıyla %60.7 ve %64.8 derece 4 nötrojeni dahil)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajan, monoklonal antikor
ATC kodu: L01XC13

Etki Mekanizması

PERJETA, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 proteininin (HER2) ekstrasellüler dimerizasyon alanını (alt alan II) spesifik olarak hedefleyen ve bu sayede HER2'nin ve EGFR, HER3 ve HER4 gibi diğer HER ailesi üyelerinin ligand bağımlı heterodimerizasyonunu bloke eden bir rekombinant hümanize monoklonal antikorudur. Sonuç olarak, PERJETA iki temel sinyal yolu (mitojenle aktive edilen protein (MAP) kinaz ve fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)) aracılığıyla ligand tarafından başlatılan

intrasellüler sinyali inhibe eder. Bu sinyal yollarının inhibisyonu, sırasıyla hücre büyümesinin durmasına ve apoptoza neden olabilir. Buna ek olarak, PERJETA antikör bağımlı hücre aracılı sitotoksositeye (ADCC) aracılık eder.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

PERJETA'nın HER2 pozitif meme kanserinde etkililiği, metastatik meme kanserinde randomize, karşılaştırmalı bir faz III çalışma ve iki faz II çalışma ile (bir metastatik meme kanseri tek kollu çalışma ve bir neoadjuvan ortamda randomize, karşılaştırmalı çalışma) desteklenmektedir.

Metastatik meme kanseri

Trastuzumab ve dosetaksel ile kombinasyon halinde PERJETA

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

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

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

Her tedavi grubunda hastaların yaklaşık olarak yarısında hormon reseptörü pozitif hastalık (östrojen reseptörü pozitif ve/veya progesteron reseptörü pozitif) vardır ve her tedavi grubundaki hastaların yaklaşık yarısı daha önce adjuvan veya neoadjuvan tedavi almıştır. Bu hastaların çoğu daha önce antrasiklin tedavisi, tüm hastaların ise %11'i daha önce trastuzumab tedavisi almıştır. Her iki tedavi grubundaki hastaların toplam

%43'ü önceden radyoterapi almış hastalardır. Her iki grupta da hastaların başlangıçtaki medyan LVEF değeri %65.0 olmuştur (aralık %50 - %88).

CLEOPATRA çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları Tablo2'de özetlenmiştir. Plaseboyla tedavi edilen gruba kıyasla, PERJETA ile tedavi edilen grupta, IRF tarafından değerlendirilen PFS düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme olmuştur. Araştırmacı tarafından değerlendirilen PFS sonuçları, IRF tarafından değerlendirilen PFS sonuçlarıyla benzerdir.

Tablo 2: CLEOPATRA çalışmasının etkililik özeti

Parametre	Plasebo + trastuzumab + dosetaksel n=406	PERJETA + trastuzumab + dosetaksel n=402	HR (%95 CI)	p değeri
Progresyonsuz Sağkalım (bağımsız değerlendirme) Birincil sonlanım noktası*				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	242 (%59)	191 (%47.5)	0.62	<0.0001
Medyan ay	12.4	18.5	[0.51;0.75]	
Genel Sağkalım Sekonder sonlanım noktası**				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	221 (%54.4)	168 (%41.8)	0.68	0.0002
Medyan ay	40.8	56.5	[0.56;0.84]	
Objektif Yanıt Oranı (ORR)^ Sekonder sonlanım noktası				
Ölçülebilir hastalığı olan hasta sayısı	336	343	ORR'deki	0.0011
Yanıt verenler***	233 (%69.3)	275 (%80.2)	değişiklik:	
ORR için %95 CI	[64.1; 74.2]	[75.6; 84.3]	%10.8	
Tam yanıt (TY)	14 (%4.2)	19 (%5.5)	%[4.2, 17.5]	
Kısmi Yanıt (KY)	219 (%65.2)	256 (%74.6)		
Stabil hastalık (SH)	70 (%20.8)	50 (%14.6)		
Progresif hastalık (PH)	28 (%8.3)	13 (%3.8)		
Yanıt Süresi †^				
n=	233	275		
Medyan hafta	54.1	87.6		
Medyan için %95 GA	[46;64]	[71;106]		

* Primer progresyonsuz sağkalım analizi, veri kesim tarihi 13 Mayıs 2011.

** Final genel sağ kalım analizi veri kesim tarihi 11 Şubat 2014.

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

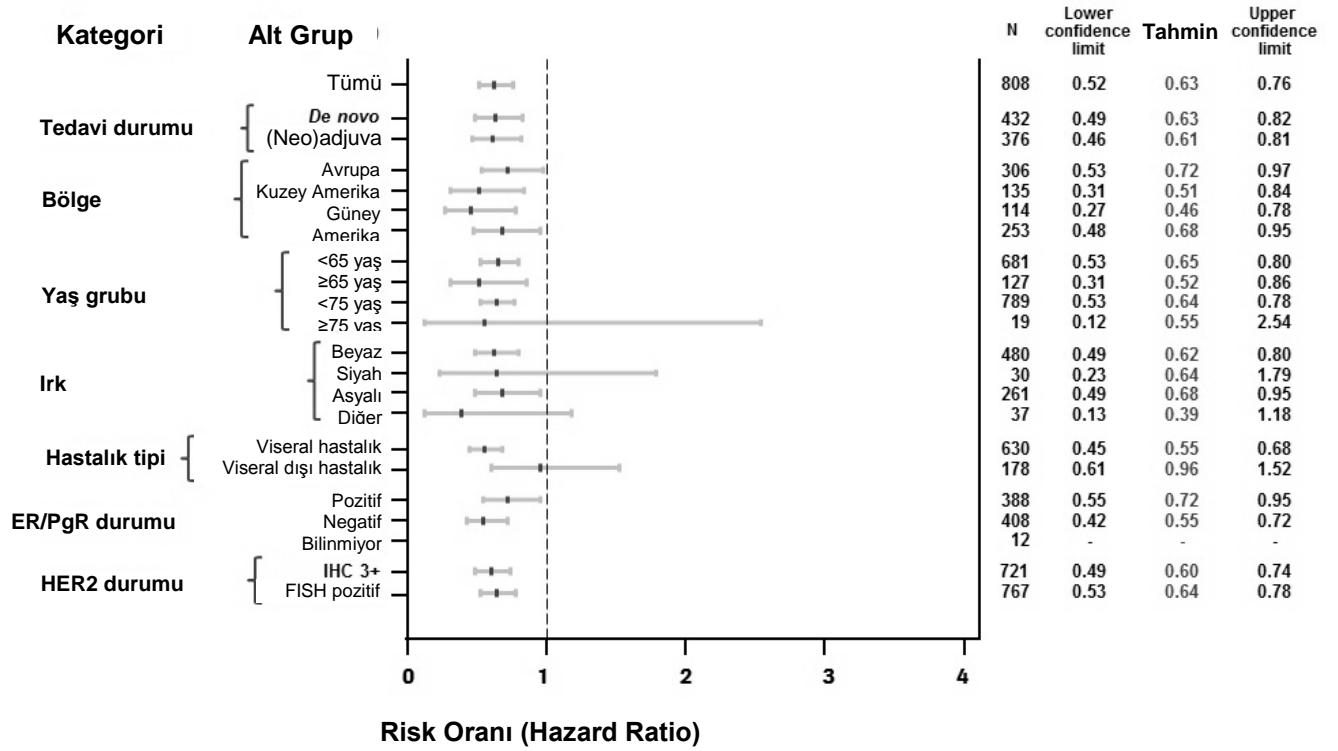
† TY veya KY için En İyi Genel Yanıtta sahip hastalarda değerlendirilmiştir.

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

Coğrafi bölge ve geçmiş adjuvan/neoadjuvan tedavi veya de novo metastatik meme kanseri sınıflandırma faktörlerine dayalı alt grupları içeren önceden belirlenmiş hasta alt

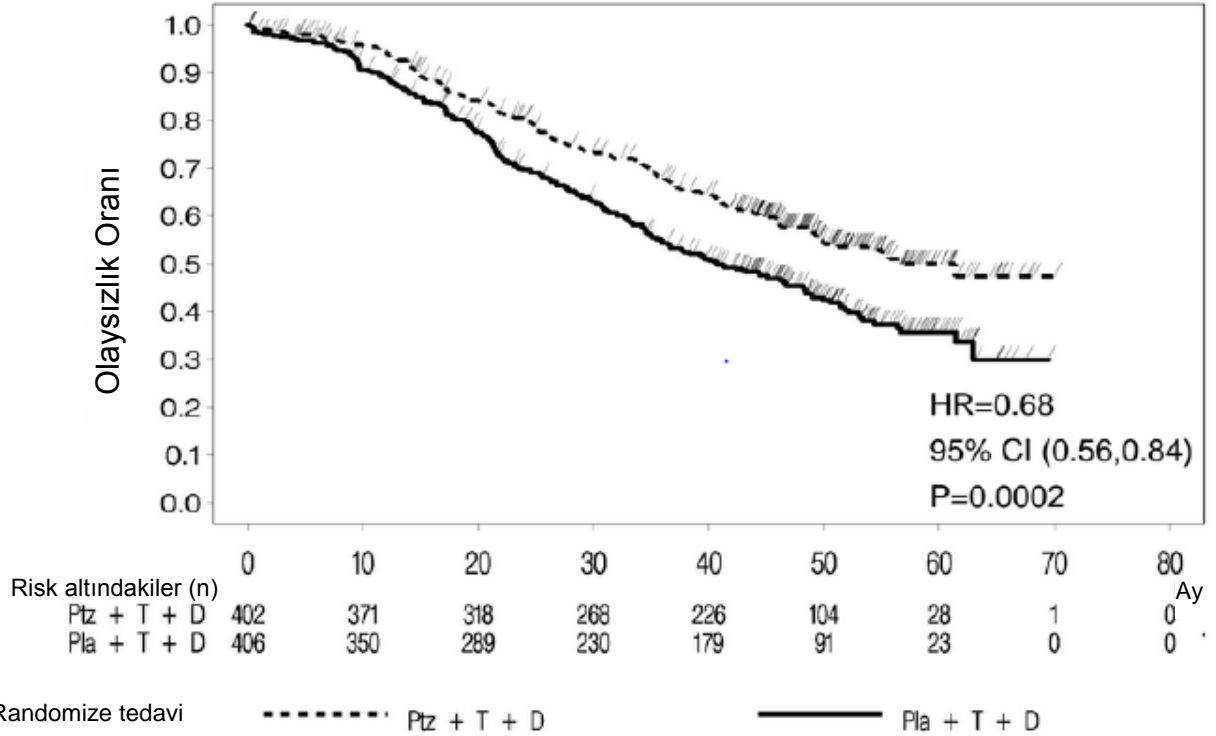
gruplarında tutarlı bulgular gözlenmiştir (bkz. Şekil 1). Bir post hoc inceleme veri analizi, önceden trastuzumab verilen hastalarda (n=88), IRF ile değerlendirilen PFS için risk (hazard) oranının 0.62 (%95 CI 0.35, 1.07), önceden trastuzumab içermeyen tedavi gören hastalarda ise (n=288) 0.60 (%95 CI 0.43, 0.83) olduğunu ortaya koymuştur.

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



Nihai OS analizi, 389 hasta öldüğünde (plasebo uygulanan grupta 221 ve PERJETA uygulanan grupta 168) gerçekleştirilmiştir. Daha önce ara OS analizinde (primer analizden bir yıl sonra yapılmıştır) gözlenen, PERJETA uygulanan grup lehine istatistiksel anlamlı OS yararı korunmuştur (HR 0.68, p=0.0002 log-sıra testi). Ölüme kadar geçen medyan süre, plasebo uygulanan grupta 40.8 ay ve Perjeta uygulanan grupta 56.5 ay olmuştur (bkz. Tablo 2, Şekil 2).

Şekil 2 Kaplan-Meier Eğrisi Genel Sağkalım



Hr: Risk oranı; CI: Güven aralığı; Pla: Plasebo; Ptz: Pertuzumab; T: Trastuzumab (Herceptin); D: Dosetaksel

FACT-B TOI-PFB skorlarıyla değerlendirilen Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesinde yer alan iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir.

Ek Destekleyici Klinik Çalışma Bilgileri

B017929 – Metastatik meme kanseri tek kollu klinik çalışma

B017929 faz II, randomize olmayan bir çalışmadır ve tümörleri trastuzumab tedavisi sırasında ilerleyen metastatik meme kanserli hastalarda yapılmıştır. PERJETA ve trastuzumab ile tedavi, %24.2’lik bir yanıt sağlamış, hastaların %25.8’inde en az 6 ay süreyle hastalık stabilizasyonu elde edilmiştir; bu bulgu trastuzumab sırasında progresyonu takiben PERJETA’nın aktif olduğunu göstermiştir.

WO20697 – neoadjuvan kurulumda randomize karşılaştırmalı çalışma

NeoSphere (WO20697), PERJETA ile yürütülen bir faz II, çok merkezli, uluslararası bir çalışmadır ve tanısı yeni konan, erken, enflamatuvar, lokal olarak ilerlemiş HER2

pozitif meme kanseri olan ve daha önce trastuzumab tedavisi almamış 417 hastada gerçekleştirilmiştir. Cerrahi öncesinde, hastalar Tablo 3'te açıklanan şekilde dört tedavi grubundan birine randomize edilmiştir. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, neoadjuvan tedaviyi takiben patolojik tam yanıt (pTY) oranıdır. Etkililik sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3 WO20697 Çalışması: Birincil Etkililik – pTY Oranı Özeti (Tedavisi Amaçlanan Popülasyon)

	Grup A trastuzumab +doksetaksel ¹ (N=107)	Grup B PERJETA + trastuzumab +doksetaksel ¹ (N=107)	Grup C PERJETA + trastuzumab ¹ (N=107)	Grup D PERJETA + doksetaksel ¹ (N=96)
pTY oranları ² pTY oranları için %95 CI ³	31 (%29.0) [20.6; 38.5]	49 (%45.8) [36.1; 55.7]	18 (%16.8) [10.3; 25.3]	23 (%24.0) [15.8; 33.7]
pTY oranları farkı ⁴ pTY oranları farkı için %95 CI ⁵		+%16.8 [3.5; 30.1]	-%12.2 [-23.8; -0.5]	-%21.8 [-35.1; -8.5]
p değeri (CMH Testi için Simes Düzeltmesi) ⁶		0.0141	0.0198	0.0030

1 PERJETA ve/veya trastuzumab 4 siklus için 3 haftalık rejimle standart dozlarda verilmiştir. Doksetaksel: 75 mg/m²; tolere edilirse 4 siklus için 3 haftada bir intravenöz 100 mg/m²'ye artırmıştır.

2 pTY memedeki tüm invazif hastalığın yok edilmesi olarak tanımlanmıştır.

3 Pearson-Clopper yöntemi kullanarak bir numune binomu için %95 CI.

4 Tedavi Grubu B ve C, Grup A ile; Grup D ise Grup B ile karşılaştırılmıştır.

5 Hauck-Anderson yöntemini kullanarak iki yanıt oranı farkı için yaklaşık %95 CI.

6 Cochran-Mantel-Haenszel testinin p değeri, Simes multiplicity ayarlaması

İmmünojenisite

CLEOPATRA pivotal çalışmasındaki hastalar, çoklu zaman noktalarında PERJETA'ya karşı anti-terapötik antikolar (ATA) açısından test edilmiştir. PERJETA ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %2.8'i (11/386 hasta) ve plaseboyla tedavi edilen hastaların yaklaşık %6.2'si (23/372 hasta) ATA'lar açısından pozitif sonuç vermiştir. Bu 34 hastanın hiçbirinde, ATA ile doğrudan ilişkilendirilen ciddi (NCI-CTCAE derece 4) infüzyon veya aşırı duyarlılık reaksiyon (anafilaksi) görülmemiştir. Ancak Derece 3 aşırı duyarlılık reaksiyonları, faz I ve faz II çalışmalarda PERJETA ile tedavi edilen 366 hastanın 2'sinde (%0.5) meydana gelen, tespit edilebilir ATA'lar ile ilişkilendirilmiştir. Mevcut veriler, ATA'nın PERJETA'nın trastuzumab ve doksetaksel ile kombinasyonunun etkinliği üzerindeki etkisini değerlendirmek için yetersizdir.

Pediyatrik popülasyon

Meme kanserinde pediyatrik popülasyonun tüm alt kümelerinde gerçekleştirilen PERJETA ile ilgili çalışmaların sonuçlarının sunulması zorunluluğu bulunmamaktadır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

PERJETA intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. Diğer uygulama şekilleri ile gerçekleştirilmiş çalışma bulunmamaktadır.

Dağılım:

Tüm klinik çalışmalar genelinde, tipik bir hastada santral (Vc) ve periferik (Vp) kompartmanda dağılım hacmi sırasıyla 3.11 litre ve 2.46 litre olmuştur.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

PERJETA'nın medyan klirensi (CL) 0.235 litre/gün, medyan yarılanma ömrü ise 18 gün olmuştur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

PERJETA, önerilen doz aralığı dahilinde doğrusal farmakokinetik sergilemiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

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

Böbrek yetmezliği olan hastalar:

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

Diğer özel popülasyonlar:

Popülasyon farmakokinetik analizi, yaş, cinsiyet ve etnik kökene (Japon ve Japon olmayanlar karşılaştırıldığında) bağlı herhangi bir farmakokinetik farkını ortaya koymamıştır. Başlangıç albümin ve yağsız vücut ağırlığı klerensi etkileyen en önemli kovaryantlardır. Medyan klerens daha yüksek başlangıç albümin konsantrasyonları olan hastalarda düşerken, daha yüksek yağsız vücut ağırlığı olan hastalarda artmıştır. Ancak, önerilen PERJETA dozu ve planında gerçekleştirilen duyarlılık analizleri, bu iki

kovaryantın uç değerlerinde, klinik öncesi tümör ksenograft modellerinde, belirlenen hedef kararlı durum konsantrasyonlarına ulaşma kapasitesinin anlamlı düzeyde etkilenmediğini göstermiştir. Bu nedenle, bu kovaryantlara dayanarak PERJETA dozajının ayarlanması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Üreme toksikolojisi çalışmaları, 30 ila 150 mg/kg başlangıç dozlarında ve ardından iki haftada bir verilen 10 – 100 mg/kg dozlarda, gebe sinomolgus maymunları üzerinde (gestasyon günü (GD) 19'dan 50'ye) yürütülmüştür. Bu doz seviyeleri, C_{maks} temel alındığında insanlar için önerilen dozun klinik açıdan 2.5 ila 20 kat fazlasına maruziyet ile sonuçlanmıştır. Pertuzumabın GD 19 – GD 50 aralığında (organogenez dönemi) intravenöz uygulanması embriyotoksik olmuş, GD 25 – GD 70 arasında embriyon-fetüs ölümü doza bağlı olarak artmıştır. 2 haftalık 10, 30 ve 100 mg/kg pertuzumab dozlarıyla (C_{maks} temel alındığında insanlar için önerilen dozun 2.5 ila 20 kat fazlası) tedavi edilen gebe dişi maymunların embriyon-fetüs ölümü sırasıyla %33, 50 ve 85 olmuştur. GD100'deki sezaryen doğumda, tüm pertuzumab doz gruplarında oligohidramniyoz, rölatif akciğer ve böbrek ağırlığında azalma ve renal gelişim geriliği ile tutarlı mikroskobik böbrek hipoplazisi kanıtı saptanmıştır. Bunlara ek olarak, oligohidramniyoza sekonder fetüs büyümesinin kısıtlanmasıyla tutarlı şekilde akciğer hipoplazisi (30 mg/kg grubunda 1/6 ve 100 mg/kg grubunda 1/2), ventriküler septal defektler (30 mg/kg grubunda 1/6), ventrikül duvarında incelme (100 mg/kg grubunda 1/2) ve minör iskelet defektleri (eksternal – 30 mg/kg grubunda 3/6) tespit edilmiştir. Pertuzumab maruziyeti tüm tedavi gruplarının yavrularında GD100'deki %29-40'luk maternal serum seviyesinde rapor edilmiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit, glasiyal
L-Histidin
Sukroz
Polisorbat 20
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

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

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon
24 ay

Seyreltilmiş çözelti kullanım sırasındaki kimyasal ve fiziksel stabilite, 30°C'de 24 saat için kanıtlanmıştır. Mikrobiyolojik açıdan, ürün hemen kullanılmalıdır. Ürün hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama süreleri ile kullanım öncesi koşullar kullanıcının sorumluluğundadır ve dilüsyon, kontrollü ve valide aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece, normalde 2 ila 8°C'de, 24 saatten uzun olmayacaktır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C-8°C).

Dondurmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için karton kutusunda saklayınız.

Flakonu çalkalamayınız.

Tıbbi ürünün seyreltikten sonra saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Her bir kutu 1 adet flakon içermektedir.

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

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

PERJETA tek kullanımlıktır ve intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Flakon çalkalanmamalıdır. Flakondaki PERJETA konsantrasyonunun 14ml'si flakondan çekilmeli ve %0.9'luk sodyum klorür içeren (9 mg/ml) 250 mL PVC veya PVC olmayan polyolefin infüzyon torbalarında çözelti hazırlanmalıdır. Seyreltmenin ardından çözeltinin 1 ml'si, iki adet flakon gerektiren başlangıç dozu için yaklaşık 3.36 mg (840mg/250mL) pertuzumab; bir adet flakon gerektiren idame dozu için ise yaklaşık 1.68 mg pertuzumab içermelidir (420mg/250mL).

Torba, çözeltiliyi karıştırmak üzere köpük oluşumunu önlemek için hafifçe baş aşağı çevrilmelidir.

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

Kullanılmamış ürün veya atık materyal, yerel gerekliliklere uygun olarak atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul
Ayazağa Cad. No.4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer-İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

2016/96

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

18.02.2016

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ