

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HERCEPTIN ROCHE 150 mg tek dozlu liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir flakon 150 mg trastuzumab içerir.

Yardımcı madde(ler): Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enfüzyon konsantresi için liyofilize toz içeren flakon
Liyofilize toz, beyaz ila açık sarı renktedir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Metastatik Meme Kanseri (MMK):

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

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

Erken Evre Meme Kanseri (EEMK):

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

- 1-Lenf nodu tutulumu olan veya lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde
- 2-Lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant tedavisinde
- 3-Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, aşağıdaki bulgulardan biri olması durumunda
 - Hormon reseptörlerin negatif olması
 - Tümör büyüklüğünün 2 cm'den fazla olması
 - Grade 2 veya 3 olması
 - Yaşın 35'den küçük olması

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

HERCEPTIN tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır.

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu:

Başlangıç için önerilen 4 mg/kg vücut ağırlığı yükleme dozundaki HERCEPTIN 90 dakikalık intravenöz enfüzyon olarak uygulanır. Hastalar ateş ve üşüme veya enfüzyon ile ilişkili diğer semptomlar açısından gözlenmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Enfüzyona ara verilmesi bu tip semptomların kontrol edilmesine yardımcı olabilir. Enfüzyona semptomlar düzelince yeniden başlanabilir.

Sonraki dozlar:

Önerilen, haftalık HERCEPTIN dozu 2 mg/kg (vücut ağırlığı)'dır. Başlangıçtaki yükleme dozu iyi tolere edilirse, doz 30 dakikalık enfüzyon olarak uygulanabilir. Hastalar ateş ve üşüme veya enfüzyon ile ilişkili diğer semptomlar açısından gözlenmelidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Klinik çalışmalarda hastalar, hastalık ilerleyene kadar HERCEPTIN ile tedavi edilmiştir.

Alternatif 3 haftalık doz programı:

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 enfüzyon olarak uygulanır.

Hastalar, hastalık ilerleyene kadar tedavi edilmelidir.

Eğer hasta, bir hafta ya da daha kısa bir süre trastuzumab dozunu kaçırırsa, her zamanki trastuzumab dozu (6 mg/kg) en kısa sürede verilmelidir (Bir sonraki planlanan tarihi beklemeyiniz). Sonraki 6 mg/kg'lık trastuzumab idame dozları, önceki programa uygun olarak 3 haftada bir uygulanmaya devam edilmelidir.

Eğer hasta, bir haftadan fazla bir süre için trastuzumab dozunu kaçırırsa, trastuzumab yükleme dozu (90 dakika süresince yaklaşık 8 mg/kg) tekrar verilmelidir. Yüklemeye dozu sonrasında 6 mg/kg'lık trastuzumab idame dozları, her 3 haftada bir uygulanmaya devam edilmelidir.

Doz azaltımı:

Klinik çalışmalar sırasında HERCEPTIN dozunda hiçbir azaltma yapılmamıştır. Hastalar geri dönüşlü, kemoterapi ile endüklenen miyelosupresyon dönemlerinde HERCEPTIN 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.

Uygulama şekli:

HERCEPTIN intravenöz enfüzyon olarak uygulanmalıdır.

İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalarda HERCEPTIN'in güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

Veriler HERCEPTIN atılımının yaşa göre değişmediğini ortaya koymaktadır (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler; Hastalardaki karakteristik özellikler). Klinik çalışmalarda, yaşlı hastalarda HERCEPTIN dozu azaltılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

HERCEPTIN, trastuzumab veya ilacın içerdiği diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HERCEPTIN tedavisine, kanser hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekimin gözetiminde başlanmalıdır.

HER2 testi mutlaka uygun validasyon koşullarını sağlayan uzman laboratuvarlarda yaptırılmalıdır.

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

Kardiyomiopati: HERCEPTIN uygulaması, ventriküler disfonksiyon ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. Sol ventrikül fonksiyonları, HERCEPTIN uygulaması öncesinde gözden geçirilmelidir. Klinik olarak belirgin sol ventriküler disfonksiyon gelişen kişilerde HERCEPTIN tedavisine ara verilmesi kuvvetle düşünülmelidir. HERCEPTIN ile antrasiklinlerin veya siklofosfamidin kombine edildiği vakalarda ciddi kardiyak disfonksiyon oluşması özellikle gözlenmiştir.

Hipersensitivite Reaksiyonları: HERCEPTIN uygulaması anaflaksiyi de içeren ağır hipersensitivite reaksiyonlarına ve pulmoner olaylara yol açabilir. Nadiren ölümcül bir durumdur.

Çoğu vakada bu reaksiyonlar HERCEPTIN uygulaması sonrası ilk 24 saat içerisinde gözlenir. İnfüzyon esnasında dispne veya ağır hipotansiyon gelişen vakalarda enfüzyon hemen durdurulmalıdır. Bulgular yatışana dek hasta gözlenmelidir. Anaflaksi, anjiödem veya akut solunum zorluğu sendromu gelişen hastalarda tedavi sonlandırılmalıdır.

Eğer anafilaksi durumu söz konusu olursa tedavi için, enfüzyon hemen durdurularak solunum desteği sağlanmalı, hastaların bulgularına göre kortikosteroidler, adrenalin, difenhidramin, bronkodilatör ve oksijen tedavisi gibi uygun medikal tedavi verilmelidir.

Kardiyotoksisite:

HERCEPTIN ve antrasiklin kombinasyonu, kardiyak gözetim altına alınmış ve klinik çalışmalara dahil edilmiş olan hastalar haricinde kullanılmamalıdır. Daha önce antrasiklin kullanmış olan hastalar da HERCEPTIN tedavisi sırasında kardiyotoksisite riski altındadır. Ancak risk, HERCEPTIN ile antrasiklinlerin birlikte kullanımından daha düşüktür.

HERCEPTIN'in ortalama terminal yarılanma ömrü 28.5 gün olduğu için (%95 güven aralığı, 25.5-32.8 gün), HERCEPTIN tedavinin durdurulmasının ardından 24 haftaya kadar dolaşım sisteminde kalabilir. Antrasiklinlerin bu süreçteki kullanımı artan bir kardiyak işlev bozukluğu ile ilişkilendirilebildiğinden, dikkatli bir kardiyak kontrole ilave olarak, riskin potansiyel faydalarla karşılaştırıldığı kapsamlı bir değerlendirme yapılması tavsiye edilmektedir.

HERCEPTIN'i tek ajan olarak veya kombinasyon halinde kullanan hastalarda semptomatik miyokardiyal işlev bozukluğu görülme sıklığında, HERCEPTIN kullanmayan hastalara göre 4-6 kat artış olmuştur.

HERCEPTIN enfüzyonu ile ilgili seyrek olarak dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, düşük oksijen saturasyonu ve solunum zorluğunu içeren ciddi advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Gözlenen bulgu sona erene kadar, HERCEPTIN enfüzyonu durdurulmalı ve hasta dikkatle izlenmelidir. Ciddi reaksiyonlar oksijen, beta agonistleri ve kortikosteroid gibi destekleyici tedavilerle başarılı bir şekilde tedavi edilmektedir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Nadir vakalarda, bu reaksiyonlar ölümcül sonuçlar doğuran klinik süreçle ilişkilendirilmektedir. İlerlemiş malignansi veya komorbidite komplikasyonlarına bağlı olarak, dinlenme esnasında dispne yaşayan hastalar, artan ölümcül enfüzyon reaksiyonu riski altındadır. Bu nedenle, bu hastalar çok dikkatli tedavi edilmeli ve fayda risk oranı her bir hastada göz önünde tutulmalıdır (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

HERCEPTIN'in pazarlama sonrası kullanımı ile birlikte nadiren şiddetli pulmoner olaylar bildirilmiştir. Bu nadir olaylar zaman zaman ölümcül sonuçlar doğurmuştur. Buna ek olarak; nadir pulmoner infiltrasyon, akut solunum zorluğu sendromu, pnömoni, pnömonit, plevral efüzyon, solunum zorluğu, akut pulmoner ödem ve solunum yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar enfüzyonla ilişkili reaksiyonların bir parçası olarak veya sonradan ortaya çıkabilmektedir. Özellikle taksanlarla kombine olarak tedavi edilmekte olan hastalarda pnömonit açısından dikkatli olunmalıdır. Dinlenme esnasında dispne ile sonuçlanan, semptomatik intrensek akciğer hastalığı ya da akciğerlerde artan tümör yayılımı olan hastalar, daha şiddetli reaksiyon riski altında olabilirler (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

HERCEPTIN tedavisini tek başına veya antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) içeren kemoterapiyi takiben paklitaksel kombinasyonu ile alan hastalarda kalp yetmezliği (New York Kalp Birliği [NYHA] sınıf II-IV) gözlenmiştir. Bu orta ila ileri derecede olabilmektedir ve ölüm ile ilişkilendirilmiştir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler).

Semptomatik kalp yetmezliği, hipertansiyon geçmişi veya belgelenmiş koroner damar hastalığı olan hastalar ve %55 veya daha az LVEF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) oranına sahip erken evre meme kanserli hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır. HERCEPTIN ile tedavi edilmeye aday hastalar, özellikle önceden antrasiklin ve siklofosfamide (AC) maruz kalanlar, anamnez ve fiziksel muayene, EKG, ekokardiyogram ve/veya MUGA-scan içeren kapsamlı temel kardiyak incelemelerine tabi tutulmalıdır. HERCEPTIN tedavisine başlamaya karar vermeden önce dikkatli bir fayda risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

Erken evre meme kanserinde, aşağıda belirtilen hastalar HERA çalışmasından çıkarılmış olduğundan fayda/risk oranı ile ilgili veri bulunmamaktadır, dolayısı ile bu hastalarda tedavi önerilmemektedir:

- Belgelenmiş konjestif kalp yetmezliği geçmişi olan hastalar
- Yüksek riskli kontrol edilemeyen aritmisi olan hastalar
- Tedavi gerektiren anjina pektorisi olan hastalar
- Klinik olarak önemli kalp kapak bozukluğu olan hastalar
- EKG'de transmral enfarktüs kanıtı bulunan hastalar
- Kontrol altına alınamayan hipertansiyonu olan hastalar

Tedavi süresince kardiyak fonksiyonlar düzenli olarak izlenmelidir (rn. her 3 ayda bir). İzleme, kardiyak bozukluğu gelişen hastaları belirlemede yardımcı olabilir.

Asemptomatik kardiyak bozukluğu gelişen hastalar, daha sık tekrarlanan izlemlerden faydalanabilmektedir (rn. 6-8 haftada bir). Eğer hastaların sol ventrikül fonksiyonunda sürekli bir azalma varsa, ama asemptomatik durum korunuyorsa, hekim HERCEPTIN tedavisinde klinik bir yarar görülmediği durumda tedaviyi sona erdirmeyi göz önünde bulundurmalıdır.

Eğer sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), başlangıç değerinin 10 birim altına ve/veya %50 altına düşüyorsa, HERCEPTIN tedavisi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. LVEF değeri artmıyorsa veya daha da azalıyorsa, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN'in sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir.

HERCEPTIN tedavisi sırasında semptomatik kardiyak yetmezliği gelişirse, hasta amaca yönelik standart ilaç tedavisi ile tedavi edilmelidir. Klinik olarak anlamlı kalp yetmezliği gelişen hastalarda, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece HERCEPTIN tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir.

Kardiyotoksisite yaşamış hastalarda HERCEPTIN'e devam edilmesinin veya yeniden başlanmasının güvenliliği prospektif olarak çalışılmamıştır. Ancak, pivotal çalışmalarda kalp yetmezliği gelişen çoğu hasta standart ilaç tedavisi ile iyileşmiştir. Bu tedavi, diüretikleri, kardiyak glikozitleri ve/veya anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerini içermiştir. Kardiyak semptomu olan ve HERCEPTIN tedavisinden klinik fayda gören hastaların çoğu başka klinik kardiyak olaylar yaşamadan HERCEPTIN ile haftalık tedaviye devam etmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşimi çalışmalarında, HERCEPTIN ile kombinasyon halinde uygulanan dosetaksel ve paklitakselin farmakokinetiği değişmemiştir.

Klinik çalışmalarda kullanılan başka ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir (Bkz. 5.2 Farmakokinetik özellikler).

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):

Trastuzumabın gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. HERCEPTIN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

HERCEPTIN hamile kadınlarda kullanıldığında fetüse zarar verebilir. Pazarlama sonrası vaka raporları, hamilelikte HERCEPTIN kullanımının, ikinci ve üçüncü trimesterde oligohidramniyöz riskini artırdığını ortaya koymuştur. Eğer HERCEPTIN hamilelikte kullanılıyorsa veya HERCEPTIN kullanımı sırasında hamile kalınırsa, anne HERCEPTIN'in fetüse potansiyel zararları konusunda bilgilendirilmelidir.

Pazarlama sonrası verilerde, hamilelik boyunca hem tek başına hem de kemoterapi ile kombinasyon halinde HERCEPTIN kullanan kadınlarda oligohidramniyöz rapor edilmiştir. Bu kadınların yarısında, HERCEPTIN tedavisi kesildikten sonra amniyotik sıvı içeriği artmıştır. Bir vakada amniyotik sıvı içeriği arttıktan sonra HERCEPTIN tedavisine devam edildiğinde oligohidramniyöz tekrarlamıştır.

Hamilelik sırasında HERCEPTIN kullanan kadınlar oligohidramniyöz bakımından izlenmelidir. Eğer oligohidramniyöz görülürse, hamilelik süresine ve standartlara uygun fetal testler yapılmalıdır. Diğer kemoterapi ajanlarının uygulanmasını takiben oligohidramniyöz geliştiğinde ilave intravenöz hidrasyon faydalı olmuştur, bununla birlikte HERCEPTIN tedavisine ilave intravenöz hidrasyonun etkileri bilinmemektedir.

Hayvanlarda yapılan üreme çalışmaları, insanlardaki yanıtları her zaman öngöremediği için, HERCEPTIN anneye yönelik potansiyel fayda fetusa yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Trastuzumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'si anne sütüne geçtiğinden ve bebeğe yönelik zarar potansiyeli bilinmediğinden HERCEPTIN tedavisi sırasında ve tedavinin bitmesinden sonraki 6 ay süresince emzirmeden kaçınılmalıdır (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Üreme yeteneği/Fertilite:

HERCEPTIN'in üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmalarında, fertilitenin veya fetusun zarar gördüğüne dair bir kanıt rastlanmamıştır (Bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri; Teratojenite).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HERCEPTIN'in araç ve makine kullanma becerisini etkileyip etkilemediğine ilişkin çalışma bulunmamaktadır. HERCEPTIN uygulaması sonrasında enfüzyon kaynaklı belirtiler görülen hastalara, bu belirtiler yok olana kadar araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Metastatik Meme Kanseri:

Klinik çalışmalardan elde edilen deneyimler:

İki pivotal klinik çalışmada, hastalar HERCEPTIN'i monoterapi veya paklitaksel ile kombine olarak almışlardır. Hastaların yaklaşık %50'sinin advers etki yaşamaması beklenebilir. En yaygın advers reaksiyonlar, genellikle ilk HERCEPTIN enfüzyonunu takiben görülen, ateş ve üşüme gibi enfüzyonla ilişkili semptomlardır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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).

İki pivotal klinik çalışmada, HERCEPTIN'e bağlı görülen advers reaksiyonlar aşağıdaki gibidir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Lökopeni

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anksiyete, depresyon, baş dönmesi, uykusuzluk, parestezi, uyuklama, hipertoni, periferik nöropati

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın: Vazodilatasyon, supraventriküler taşikardi, hipotansiyon, kalp yetmezliği, kardiyomyopati, çarpıntı, periferik ödem

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Astım, öksürüğün artışı, dispne, epistaksis, plevral efüzyon, farenjit, rinit, sinüzit

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Yaygın: Anoreksi, konstipasyon, dispepsi

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın: Döküntü

Yaygın: Kaşıntı, terleme, tırnak bozuklukları, cilt kuruluğu, alopesi, akne, makülopapüler döküntü

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok yaygın: Artralji, miyalji

Yaygın: Kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Çok yaygın: Karın ağrısı, asteni, göğüs ağrısı, üşüme, ateş, baş ağrısı, ağrı

Yaygın: Sirt ağrısı, grip benzeri hastalık, enfeksiyon, boyun ağrısı, kırıklık, hipersensitivite reaksiyonu, ödem

Başka bir randomize klinik çalışmada, metastatik meme kanserli hastalara dosetaksel, HERCEPTIN ile veya HERCEPTIN olmaksızın uygulanmıştır. Çalışma tedavisinde hastaların çok yaygın olarak bildirilen, tek başına dosetaksel uygulanan hastalara kıyasla HERCEPTIN ve dosetaksel uygulanan hastalarda daha sık görülen, hematolojik olmayan advers olaylar aşağıdaki gibidir:

Tablo 1 Çalışma Tedavisinde Hastalarda Çok Yaygın Olarak Bildirilen Hematolojik Olmayan Genel Advers Etkiler

Vücut Sistemi	Advers Olay	HERCEPTIN + dosetaksel N = 92 (%)	dosetaksel N = 94 (%)
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	nazofarenjit	15	6
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	anoreksi kilo artışı	22 15	13 6
Psikiyatrik hastalıklar	uykusuzluk	11	4
Sinir sistemi hastalıkları	parestezi baş ağrısı tat alamama hipoestezi	32 21 14 11	21 18 12 5

Göz hastalıkları	gözyaşı salgısında artış	21	10
	konjunktivit	12	7
Vasküler hastalıklar	lenfödem	11	6
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	öksürük	13	16
	dispne	14	15
	faringolaringeal ağrı	16	9
	epistaksis	18	5
	burun akıntısı	12	1
Gastrointestinal hastalıklar	bulantı	43	41
	diyare	43	36
	kusma	29	22
	konstipasyon	27	23
	stomatit	20	14
	karın ağrısı	12	12
	dispepsi	14	5
Deri ve deri altı doku hastalıkları	alopeci	67	54
	tırnak bozukluğu	17	21
	döküntü	24	12
	eritem	23	11
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	miyalji	27	26
	artralji	27	20
	kol-bacak ağrısı	16	16
	sırt ağrısı	10	14
	kemik ağrısı	14	6
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	asteni	45	41
	periferik ödem	40	35
	yorgunluk	24	21
	mukozal iltihap	23	22
	ateş	29	15
	ağrı	12	9
	letarji	7	11
	göğüs ağrısı	11	5
	grip benzeri hastalık	12	2
	katılık	11	1
	tırnak enfeksiyonu	11	7

Erken Evre Meme Kanseri:

HERA çalışması, HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarla açık olarak gerçekleştirilen randomize bir çalışmadır (Bkz. 5.1 Farmakodinamik özellikler). Tablo 2, çalışma tedavisinde 1 yılda hastalarda yaygın olarak bildirilen advers olayları göstermektedir.

Tablo 2 Çalışma tedavisinde 1 yılda hastalarda yaygın olarak bildirilen advers olaylar

Vücut Sistemi	Advers Olay	Yalnızca Gözlem N = 1708 No. (%)	HERCEPTİN 1 yıl N = 1678 No. (%)
	En az bir advers olay yaşamış hasta Toplam advers olay sayısı	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	nazofarenjit	43 (3)	135 (8)
	grip*	9 (<1)	69 (4)
	üst solunum yolu enfeksiyonu*	20 (1)	46 (3)
	idrar yolu enfeksiyonu	13 (<1)	39 (2)
	rinit	6 (<1)	36 (2)
	sinüzit	5 (<1)	26 (2)
	sistit	11 (<1)	19 (1)
	farenjit	9 (<1)	20 (1)
	bronşit	9 (<1)	18 (1)
	herpes zoster enfeksiyonu	9 (<1)	17 (1)
Psikiyatrik hastalıklar	uykusuzluk	31 (2)	58 (3)
	depresyon	34 (2)	51 (3)
	anksiyete	19 (1)	39 (2)
Sinir sistemi hastalıkları	baş ağrısı*	49 (3)	161 (10)
	sersemlik*	29 (2)	60 (4)
	parestezi	11 (<1)	29 (2)
	baş dönmesi	7 (<1)	25 (1)
Kardiyak hastalıklar	palpitasyonlar*	12 (<1)	48 (3)
	konjestif kalp yetmezliği	5 (<1)	30 (2)
	taşikardi	5 (<1)	20 (1)
Vasküler hastalıklar	sıcak basması	84 (5)	98 (6)
	hipertansiyon*	35 (2)	64 (4)
	lenfödem	40 (2)	42 (3)
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	öksürük*	34 (2)	81 (5)
	dispne	26 (2)	56 (3)
	faringolaringeal ağrı	8 (<1)	32 (2)
	eforlu dispne	15 (<1)	21 (1)
	burun akıntısı	5 (<1)	24 (1)
	epistaksis	1 (<1)	24 (1)
Gastrointestinal hastalıklar	diyare*	16 (<1)	123 (7)
	bulantı*	19 (1)	108 (6)
	kusma*	10 (<1)	58 (3)
	karın ağrısı	16 (<1)	40 (2)
	konstipasyon	17 (<1)	33 (2)
	üst abdominal ağrı	15 (<1)	29 (2)
	dispepsi	9 (<1)	30 (2)
	gastrit	11 (<1)	20 (1)
	stomatit	1 (<1)	26 (2)

Deri ve deri altı doku hastalıkları	döküntü*	10 (<1)	70 (4)
	kaşıntı	10 (<1)	40 (2)
	tırnak bozukluğu*	-	43 (3)
	onikoreksis	1 (<1)	36 (2)
	eritem	7 (<1)	24 (1)
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	artralji*	98 (6)	137 (8)
	sırt ağrısı*	59 (3)	91 (5)
	kol-bacak ağrısı	45 (3)	60 (4)
	miyalji*	17 (<1)	63 (4)
	kemik ağrısı	26 (2)	49 (3)
	omuz ağrısı	29 (2)	30 (2)
	göğüs duvarı ağrısı	24 (1)	26 (2)
	kas spazmları*	3 (<1)	45 (3)
	kas-iskelet ağrısı	11 (<1)	17 (1)
Böbrek ve idrar hastalıkları	dizüri	2 (<1)	17 (1)
Gebelik, puerperiyum durumları ve perinatal hastalıklar	meme ağrısı	19 (1)	24 (1)
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	yorgunluk*	44 (3)	128 (8)
	periferik ödem	38 (2)	79 (5)
	ateş*	6 (<1)	100 (6)
	asteni*	30 (2)	75 (4)
	üşüme*	-	85 (5)
	göğüs ağrısı*	22 (1)	45 (3)
	grip hastalığı	3 (<1)	40 (2)
	ödem	7 (<1)	18 (1)
göğüste rahatsızlık	2 (<1)	20 (1)	
Araştırmalar	kilo artışı	17 (<1)	29 (2)
	ejeksiyon fraksiyonunda azalma*	11 (<1)	58 (3)

* HERCEPTIN grubunda gözlem grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek sıklıkta ($\geq 2\%$ farkla) bildirilmiş olan advers olayların, HERCEPTIN tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülebilir.

Aşağıda verilen bilgiler tüm endikasyonlar ile ilgilidir:

Enfüzyon ile ilgili semptomlar:

İlk HERCEPTIN enfüzyonu sırasında hastalarda çoğunlukla titreme ve/veya ateş gözlenmektedir. Diğer belirtiler ve/veya bulgular bulantı, kusma, ağrı, katılık, baş ağrısı, öksürük, baş dönmesi, döküntü, asteni ve hipertansiyondur. Bu bulgular genelde hafif-orta şiddettedir ve sonraki HERCEPTIN enfüzyonlarında ender olarak oluşmaktadır. Bu bulgular meperidin gibi bir opioid, parasetamol gibi bir analjezik/antipiretik veya difenhidramin gibi bir antihistaminikle tedavi edilebilir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). HERCEPTIN enfüzyonu ile ilgili dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, düşük oksijen saturasyonu ve solunum zorluğunu içeren bazı advers reaksiyonlar ciddi ve ölümcül olabilmektedir (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Hipersensitivite reaksiyonu:

İzole olgularda anafilaktoid reaksiyonlar gözlenmiştir.

Kardiyak toksisite:

HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarla yapılan klinik çalışmalarda, dispne, ortopne, şiddetli öksürük, pulmoner ödem, S₃ galop ritmi veya düşük ejeksiyon fraksiyonu gibi kardiyak işlev bozukluğu belirtileri ve bulguları gözlenmiştir (*Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri*). Kardiyak işlev bozukluğunu tanımlamak üzere kullanılan kriterlere bağlı olarak, pivotal metastatik çalışmalarda hastalığın görülme oranı HERCEPTIN + paklitaksel alt grubunda %9 ila %12 arasında değişirken, yalnızca paklitakselin yer aldığı alt grupta %1 ila %4 arasında değişmiştir. HERCEPTIN monoterapisi için oran %6 ila %9 arasında değişmiştir. En yüksek kardiyak işlev bozukluk oranı HERCEPTIN + antrasiklin/siklofosfamid (%27–%28) uygulanan hastalarda görülmüştür ve sadece antrasiklin/siklofosfamid alan alt grup oranından (%7–%10) daha yüksek olmuştur. Kardiyak fonksiyonun prospektif olarak izlendiği sonraki bir çalışmada, semptomatik kalp rahatsızlığının sıklık oranı HERCEPTIN ve dosetaksel alan hastalarda %2.2 olurken yalnızca dosetaksel alan hastalarda %0 olmuştur.

HERA çalışmasında, bir yıllık çalışma kolundaki hastaların %0.6'sında NYHA sınıf III-IV kalp yetmezliği görülmüştür.

Hematolojik toksisite:

Metastatik koşullarda monoterapi olarak HERCEPTIN uygulandıktan sonra hematolojik toksisite enderdir ve WHO evre 3 lökopeni, trombositopeni ve anemi hastalarının %1'inden azında görülmüştür. WHO evre 4 toksisiteler gözlenmemiştir. Tek başına paklitaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında, HERCEPTIN ve paklitaksel kombinasyonu ile tedavi edilen hastalarda WHO Evre 3 ya da 4 hematolojik toksisitede artış görülmüştür (%21'e kıyasla %34). Hematolojik toksisite, tek başına dosetaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında, HERCEPTIN ve dosetaksel alan hastalarda artmıştır (NCI-CTC kriterleri kullanılarak, %32 evre 3/4 nötropeniye kıyasla %22). Febril nötropeni/nötropenik sepsis görülme sıklığı da HERCEPTIN ve dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda artmıştır (%23'e kıyasla tek başına dosetaksel ile tedavi edilen hastalarda %17).

NCI-CTC kriterleri kullanılarak yapılan HERA çalışmasında, HERCEPTIN ile tedavi edilen hastaların %0.4'ü başlangıç değerinden 3 ya da 4 evre kayma yaşarken, gözlem kolundaki hastaların %0.6'sı başlangıç değerinden 3 ya da 4 evre kayma yaşamıştır.

Hepatik ve renal toksisite:

Metastatik koşullarda tek ajan olarak HERCEPTIN uygulandıktan sonra hastaların %12'sinde WHO evre 3 veya 4 hepatik toksisite gözlenmiştir. Bu toksisite hastaların %60'ında karaciğer hastalığının ilerlemesi ile ilişkilendirilmiştir.

Paklitakseli tek başına alan hastalara kıyasla, HERCEPTIN ve paklitaksel alan hastalarda WHO evre 3 veya 4 hepatik toksisite daha az sıklıkta gözlenmiştir (%15'e kıyasla %7). WHO evre 3 veya 4 renal toksisite gözlenmemiştir.

Diyare:

Metastatik koşullarda HERCEPTIN monoterapisi ile tedavi edilen hastaların %27'sinde diyare gelişmiştir. Tek başına paklitaksel alan hastalarla karşılaştırıldığında, HERCEPTIN'i paklitaksel ile kombine olarak alan hastalarda diyare sıklığında şiddeti hafif ila orta arasında değişen artış görülmüştür.

HERA çalışmasında, HERCEPTIN ile tedavi edilen hastaların %7'sinde diyare görülmüştür.

Enfeksiyon:

HERCEPTIN ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla minör klinik öneme sahip hafif üst solunum yolu enfeksiyonlarının veya kateter enfeksiyonlarının oluşmasında artış gözlenmiştir.

Ciddi advers olaylar:

Aşağıdaki advers olaylar, klinik çalışmalarda kemoterapi ile kombine olarak veya tek başına HERCEPTIN ile tedavi edilen en az bir hastada görülmüştür:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar: Sellülit, erizipel

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Lösemi, febril nütropeni, nütropeni, trombositopeni

Kardiyak hastalıklar: Kardiyomiyopati, konjestif kalp yetmezliği, artan konjestif kalp yetmezliği, azalan ejeksiyon fraksiyonu, hipotansiyon, perikardiyal efüzyon, bradikardi

Vasküler hastalıklar: Serebrovasküler bozukluk

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Bronkospazm, solunum zorluğu, akut pulmoner ödem, solunum yetmezliği

Gastrointestinal hastalıklar: Karaciğer hücre hasarı, diyare, bulantı ve kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Hipersensitivite reaksiyonu, anafilaksi ve anaflaktik şok, ataksi, sepsis, titreme ve ateş, asteni, ateş, katılık, baş ağrısı, kısmi felç, göğüs ağrısı, yorgunluk

Pazarlama sonrası deneyim:

Aşağıda verilen ilave ciddi advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası deneyim sırasında en az bir hastada bildirilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Anemi, hipoprotrombinemi

Psikiyatrik hastalıklar: Düşünce bozuklukları

Göz hastalıkları: Retina arteri oklüzyonu

Kulak ve iç kulak hastalıkları: Sağırılık

Kardiyak hastalıklar: Kardiyak yetmezlik, kardiyojenik şok, perikardit, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları: Dispne, hipoksi, larinks ödemi, akut solunum yetmezliği, yetişkin solunum yetmezliği sendromu, plevral efüzyon, pulmoner infiltrasyon, pnömoni, pnömonit, pulmoner fibrozis

Gastrointestinal hastalıklar: Pankreatit, karaciğer yetmezliği, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Dermatit, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları: Miyalji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları: Glomerulonefropati, renal yetmezlik

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Enfüzyon ile ilişkili semptomlar, periferik ödem, kemik ağrısı, koma, menenjit, serebral ödem

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnsanlarla yapılan klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim yoktur. 10 mg/kg'dan yüksek tek dozlar test edilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastik ajan
ATC kodu: L01XC03

Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli bir humanize monoklonal antikordur. Bu antikor, HER2'ye bağlanan murin anti-p185 HER2 antikorunun kompleman-belirleyici bölgeleri ile insan iskeletinin yapısını içeren bir IgG₁'dir.

HER2 proto-onkogeni veya c-erbB2, yapısal olarak epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen, transmembran uzanımlı, 185 kDa'lık reseptör benzeri tek bir protein kodlar. Meme kanserli hastaların % 25-30'unda HER2 yüksek miktarlarda eksprese edilir. HER2 gen amplifikasyonu nedeniyle, tümör hücrelerinin yüzeyinde HER2 reseptörünün sürekli aktivasyonu ile sonuçlanan, HER2 protein ekspresyonunda artış meydana gelir.

Çalışmalar, tümörlerinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya amplifikasyonu olan hastaların hastaliksız sağlıklımlarının, tümörlerinde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya amplifikasyonu olmayan hastalara kıyasla daha kısa olduğunu göstermektedir.

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 sitotoksinite (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.

Klinik/Etkinlik Çalışmaları:

Etkinlik:

Metastatik Meme Kanseri

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

Ayrıca HERCEPTIN, yüksek düzeyde HER2 eksprese eden metastatik meme kanserli hastalarda, paklitaksel veya bir antrasiklin (doksorubisin veya epirubisin) + siklofosamid ile ilk tedavi seçeneği olarak klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

Önceden antrasikline dayalı adjuvan kemoterapi gören hastalar, HERCEPTIN ile beraber veya HERCEPTIN olmadan paklitaksel (3 saat süreyle enfüzyonla verilen 175 mg/m²) tedavisi görmüşlerdir. Hastalar, hastalığın ilerlemesine kadar HERCEPTIN ile tedavi edilebilmişlerdir.

HERCEPTIN monoterapisi, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanseri olan kadınların tedavisinde ikinci ya da üçüncü basamak tedavi olarak kullanıldığında, toplam tümör yanıt oranı % 15 ve medyan hayatta kalma süresi 13 aydır.

HERCEPTIN, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanseri olan kadınların tedavisinde birinci basamak tedavisinde paklitaksel ile kombine olarak kullanıldığında, tek başına paklitaksel ile tedavi edilen hastalara kıyasla, hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan zamanı anlamlı bir biçimde uzatır. Tek başına paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda hastalığın ilerlemesine kadar geçen sürenin medyan uzama miktarı 3.9 aydır (6.9 ay'a kıyasla 3.0 ay). Tek başına paklitaksel kullanımına kıyasla, HERCEPTIN'in paklitaksel ile kombinasyonunda tümör yanıtı ve bir yıllık sağkalım oranı artmıştır.

Ayrıca HERCEPTIN, metastatik meme kanserli kadınların birinci basamak tedavisinde, dosetaksel ile kombine olarak randomize ve kontrollü bir şekilde çalışılmıştır. HERCEPTIN ve dosetaksel kombinasyonu, tek başına dosetaksel ile tedavi edilen hastalara kıyasla, yanıt oranını anlamlı bir şekilde arttırmış (%61'e kıyasla %34) ve hastalığın ilerlemesine kadar geçen medyan süreyi uzatmıştır (5.6 ay). Kombinasyon uygulanan hastalarda, tek başına dosetaksel alan hastalara kıyasla, medyan hayatta kalma oranı istatistiksel olarak anlamlı artmıştır (31.2 aya kıyasla 22.7 ay).

Erken Evre Meme Kanseri

Adjuvan koşullarda HERCEPTIN, HER2 pozitif erken evre meme kanserli hastalarda, cerrahi müdahaleyi, kemoterapi ve radyoterapiyi (eğer uygulanabiliyorsa) takiben, 1 yıl boyunca 3 haftada bir verilen HERCEPTIN tedavisini ve gözlem grubunu karşılaştırmak üzere tasarlanmış çok merkezli, randomize bir çalışmada (HERA) incelenmiştir. HERCEPTIN tedavisi görmelerine karar verilmiş hastalara, 8 mg/kg'lık başlangıç yükleme dozunu takiben bir yıl boyunca her 3 haftada bir 6 mg/kg'lık idame dozu uygulanmıştır.

HERA çalışmasından elde edilen etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 3 HERA Çalışmasından Elde Edilen Bir Yıllık Etkinlik Sonuçları

Parametre	Gözlem N = 1693	HERCEPTIN 1 yıl N = 1693	Gözlem koluyla karşılaştırıldığında P-değeri	Gözlem koluyla karşılaştırıldığında Risk Oranı (HR)
Hastaliksız sağkalım -Olay görülen hasta sayısı -Olay görülmeyen hasta sayısı	219 (%12.9) 1474 (%87.1)	127 (%7.5) 1566 (%92.5)	<0.0001	0.54
Rekürensiz sağkalım -Olay görülen hasta sayısı -Olay görülmeyen hasta sayısı	208 (%12.2) 1485 (%87.7)	113 (%6.7) 1580 (%93.3)	<0.0001	0.51
Uzak hastaliksız sağkalım -Olay görülen hasta sayısı -Olay görülmeyen hasta sayısı	184 (%10.9) 1508 (%89.1)	99 (%5.8) 1594 (%94.6)	<0.0001	0.50
Genel sağkalım (ölüm) -Olay görülen hasta sayısı -Olay görülmeyen hasta sayısı	40 (%2.4) 1653(%97.65)	31 (%1.8) 1662 (%98.2)	0.24	0.75

Primer bitiş noktası olan hastaliksız sağkalım (DFS) için, % 7.6 değerindeki 2 yıllık mutlak hastaliksız sağkalım oranı ile (%85.8'e karşılık %78.2) HERCEPTIN tedavisi mutlak bir fayda teşkil etmiştir.

İmmünojenite

İnsan anti-trastuzumab antikorları 903 hastadan bir hastada saptanmış ve alerjik belirtiler görülmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Trastuzumabın farmakokinetiği metastatik ve erken evre meme kanserli hastalarda çalışılmıştır. Faz I çalışmalarında, hastalara haftada bir yapılan kısa süreli 10, 50, 100, 250 ve 500 mg'lık trastuzumab intravenöz enfüzyonları, doza bağımlı bir farmakokinetik göstermiştir. Doz düzeyi arttıkça ortalama yarı-ömür artmakta ve klerens azalmaktadır.

Kararlı Hal Farmakokinetiği:

Faz I, Faz II ve pivotal Faz III çalışmaları kullanılarak elde edilen populasyon farmakokinetik yöntemi, 4 mg/kg'lık yükleme dozunu takiben haftalık 2 mg/kg'lık idame trastuzumab dozunun uygulandığı metastatik meme kanserli hastalardaki kararlı hal farmakokinetiğini belirlemek için kullanılmıştır. Bu çalışmada tipik trastuzumab klerensi 0.225 L/gün olmuş ve tipik dağılım hacmi 2.95 L, terminal yarılanma ömrü 28.5 gün olmuştur. Kararlı hal, haftalık 578 mg*gün/L eğri altı alan değerine, 110 mg/L pik konsantrasyonlarına ve 66 mg/L dalgalı konsantrasyonlarına 143 gün ya da yaklaşık 20 hafta içerisinde ulaşmalıdır. HERCEPTIN tedavisinin kesilmesinin ardından trastuzumab eliminasyonu için de aynı zaman aralığı öngörülebilir.

8 mg/kg başlangıç yükleme dozunu takiben 3 haftada bir 6 mg/kg idame HERCEPTIN dozunun uygulandığı erken evre meme kanserli hastalarda gerçekleştirilen bir çalışmada, siklus 13 itibariyle 63 mg/L'lik kararlı hal konsantrasyonları elde edilmiştir. Konsantrasyonlar daha önce metastatik meme kanserinde raporlanan hasta konsantrasyonlarına benzer olmuştur.

Eş zamanlı uygulanan kemoterapinin (antrasiklin / siklofosamid, paklitaksel veya dosetaksel) trastuzumabın farmakokinetiğini etkilemediği belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Trastuzumabın dağılımında yaşın herhangi bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Böbrek/Karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olanlarda detaylı farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Teratojenite:

Haftalık insan idame dozu 2 mg/kg HERCEPTIN'in 25 katı doz uygulanan sinomolgus maymunlarla yürütülen üreme çalışmalarında, üremenin veya fetusun zarar gördüğüne dair herhangi bir kanıt rastlanmamıştır. Fakat bununla birlikte kardiyak ve nöral dokuları da içeren birçok embriyonik dokuda, HER2 protein ekspresyonu yüksektir.

İnsanlar için üreme toksisite riski çalışılırken, HER2 reseptörünün rodent formunun normal embriyonik gelişimdeki rolünü ve bu reseptörün olmadığı mutant farelerde, hamileliğin erken döneminde görülen embriyonik ölümün anlamını göz önünde bulundurmamak önemlidir. Maymunlarda erken (gebeliğin 20-50'inci günlerinde) ve geç (gebeliğin 120-150'inci günlerinde) fetal gelişim periyodu sırasında, trastuzumabın plasental transferi gözlenmiştir.

Diğer

Laktasyon:

Haftalık insan idame dozu 2mg/kg HERCEPTIN'in 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 olaya sebep olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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



6.2 Geçimsizlikler

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

% 5'lik dekstroz solüsyonu, protein agregasyonuna yol açtığından kullanılmamalıdır. HERCEPTIN diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

48 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Steril enjeksiyonluk su ile çözüldükten sonra hazırlanan HERCEPTIN solüsyonu, fiziksel ve kimyasal olarak 2°-8°C'de saklandığında 48 saat süreyle dayanıklıdır. Hazırlanan solüsyonu dondurmuyunuz.

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan solüsyon hemen seyreltilmelidir. Solüsyon hazırlığı kontrollü ve onaylanmış 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.

Seyreltilen ürünü içeren enfüzyon solüsyonu (%0.9 sodyum klorür enfüzyon solüsyonu) 30°C' yi geçmeyen sıcaklıklarda saklandığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süreyle dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, HERCEPTIN enfüzyon solüsyonu hemen kullanılmalıdır. Solüsyon 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

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

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

Uygun aseptik teknik kullanılmalıdır.

Her HERCEPTIN flakonu 7.2 mL steril enjeksiyonluk su ile hazırlanır.

HERCEPTIN'in solüsyonu hazırlanırken dikkatli olunmalıdır. Hazırlama sırasında aşırı köpüklenme ya da hazırlanmış ilacın çalkalanması, flakondan çekilecek HERCEPTIN miktarıyla ilgili problemlere yol açabilir.

Hazırlama talimatları:

- 1) Steril enjektör kullanarak, 7.2 mL enjeksiyonluk steril suyu, liyofilize HERCEPTIN içeren flakona yavaşça enjekte ediniz. Bunu yaparken steril suyu (iğneyi) liyofilize maddenin içine yönlendiriniz.
- 2) Çözünmeye yardımcı olmak üzere flakonu yavaşça çeviriniz. ÇALKALAMAYINIZ! Hazırlama sırasında ürünün hafifçe köpüklenmesi normaldir. Flakonu sarsmadan 5 dakika bekletiniz. Hazırlanmış HERCEPTIN, renksiz ya da açık sarı saydam bir solüsyondur ve görülebilir partikül içermemesi gerekir.

Seyreltme için talimatlar:

Gereken solüsyonun hacmi;

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

$$\text{Vücut ağırlığı (kg)} \times \text{doz (yükleme dozu için 4 mg/kg veya idame için 2mg/kg)}$$

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

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

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

Uygun solüsyon volümü flakondan çekilmeli ve 250 mL %0.9 sodyum klorür içeren enfüzyon torbasına eklenmelidir. Dekstroz solüsyonu (%5) kullanılmamalıdır (Bkz. 6.2 Geçimsizlikler). Köpüklenmenin önlenmesi için, torba yavaşça ters döndürülerek solüsyon karıştırılmalıdır. Uygulamadan önce, parenteral ilaç ürünleri partikül ve renk değişiklikleri açısından gözle incelenmelidir. Enfüzyon hazırlandığında hemen uygulanması gerekir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı, No:17/A 34398
Maslak/İstanbul
Tel: (0212) 366 9000
Faks: (0212) 285 2200

8. RUHSAT NUMARASI

114/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.08.2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-