

## 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

CANHERA 150 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her bir flakon 150 mg trastuzumab içerir. Trastuzumab, Çin hamsteri over hücreleri süspansiyon kültüründe üretilen bir insan IgG1 monoklonal antikoru olan bir biyobenzerdir. Her 1 ml sulandırılmış CANHERA konsantre çözeltisi 21 mg trastuzumab içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Her bir flakon;

Sorbitol (E420) 115,2 mg

Sodyum hidroksit k.m. (pH ayarlayıcı olarak)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon konsantresi için liyofilize toz içeren flakon.

Liyofilize toz, beyaz ila uçuk sarı arasında renktedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme Kanseri

Metastatik Meme Kanseri (MMK):

CANHERA, 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):

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

1- Lenf nodu tutulumu olan veya lokal ileri hastalık bulguları olan hastaların neoadjuvant tedavisinde

2- Lenf nodu tutulumu olan hastaların adjuvant tedavisinde

3- Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda, aşağıdaki bulgulardan biri olması durumunda

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

İleri Evre Gastrik Kanseri

Her-2 neu pozitifliği, hem immunhistokimyasal yöntemle +2/+3 ve hem FISH-CISH ile pozitif olarak saptanan metastatik mide veya özofagogastrik bileşke yerleşimli adenokanserli ve daha önce metastatik hastalığı için kemoterapi uygulanmamış olan hastalarda sisplatin ile kapesitabin ya da 5-Florourasil içeren kemoterapi rejimleri ile kombine olarak kullanımı endikedir.

#### **4.2 Pozoloji ve uygulama şekli**

##### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

CANHERA tedavisine başlamadan önce HER2 testi yapılması şarttır. CANHERA 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 CANHERA 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanır.

Sonraki dozlar:

Önerilen, haftalık CANHERA 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 trastuzumabı takiben ve önceki trastuzumab dozu iyi tolere edilmiş ise uygulanan sonraki trastuzumab dozlarının hemen akabinde, paklitaksel veya dosetaksel uygulanmıştır.

#### Erken evre meme kanseri

Haftalık doz rejimi:

Yükleme dozu:

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

Sonraki dozlar:

Önerilen, haftalık CANHERA 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 CANHERA dozunu kaçırırsa, her zamanki CANHERA idame dozu (haftalık rejimde 2 mg/kg; 3 haftalık rejimde 6 mg/kg) en kısa sürede verilmelidir. Bir sonraki planlanan tarihi beklemeyiniz. Sonraki CANHERA 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 CANHERA dozunu kaçırırsa, CANHERA yükleme dozu (haftalık rejimde 4 mg/kg; 3 haftalık rejimde 8 mg/kg) 90 dakika süresince tekrar verilmelidir. Müteakip CANHERA idame dozları (haftalık rejimde 2 mg/kg; 3 haftalık rejimde 6 mg/kg) o noktadan itibaren (haftalık rejimde: her hafta; 3 haftalık rejimde: 3 haftada bir) uygulanmaya devam edilmelidir.

Doz azaltımı:

Klinik çalışmalar sırasında trastuzumab dozunda hiçbir azaltma yapılmamıştır. Hastalar reverzibl, kemoterapinin indüklediği miyelosupresyon dönemlerinde trastuzumab 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) için düşüş oranı, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazlasıysa ve %50'nin altına düşüyorsa, tedavi durdurulmalı ve yaklaşık 3 hafta içerisinde yeniden LVEF değerlendirmesi yapılmalıdır. LVEF değeri düzelmeyorsa veya daha da azalıyorsa, veya semptomatik kardiyak yetmezlik gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece CANHERA tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir.

**Uygulama şekli:**

CANHERA yükleme dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. İntravenöz yükleme veya bolus olarak uygulamayınız. CANHERA intravenöz infüzyonu anaflaksiyi 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. CANHERA'nın kullanımı ve saklanması hakkında bölüm 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler bölümüne bakınız.

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

Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik hastalarda CANHERA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

Pediyatrik hastalarda CANHERA'nın kullanımı yoktur.

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3 Kontrendikasyonlar**

Trastuzumab, murin proteinleri veya 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**

**CANHERA ve trastuzumab etkin maddesini içeren diğer ürünleri dönüşümlü kullanma veya bunlar arasında geçiş yapmanın güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Bu tür dönüşümlü kullanma veya geçiş yapma işlemleri dikkatli bir şekilde ve yalnızca tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir.**

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak amacıyla, uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası hasta dosyasında açık bir şekilde kaydedilmeli veya belirtilmelidir.

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

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

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

CANHERA 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 CANHERA uygulamasından sonraki 24. aya kadar tekrarlanmalıdır. CANHERA ile tedaviye karar verilmeden önce dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır.

Trastuzumabın yarılanma ömrü yaklaşık 28-38 gün olduğundan, CANHERA tedavisinin sonlandırılmasının ardından 27 haftaya kadar dolaşım sisteminde kalabilir. CANHERA tedavisinin sonlandırılmasından sonra antrasiklin tedavisi alan hastalar kardiyak fonksiyon bozukluğu bakımından yüksek risk altında olabilirler. Eğer mümkünse, hekimler CANHERA tedavisi sonlandırıldıktan sonra 27. haftaya 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 CANHERA tedavisinden klinik fayda göremiyorsa tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Kardiyak fonksiyon bozukluğu yaşayan hastalarda CANHERA kullanımına devam edilmesi veya yeniden başlanmasının güvenliliği prospektif olarak çalışılmamıştır. Eğer LVEF için düşüş oranı, başlangıç değerinden 10 birim ya da daha fazlaysa 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 kardiyak yetmezlik gelişirse, hastanın tedaviden elde edeceği fayda riskten fazla olmadığı sürece CANHERA tedavisinin sona erdirilmesi ciddi olarak düşünülmelidir. Bu gibi hastalar, bir kardiyolog tarafından değerlendirilmek üzere sevk edilmeli ve takip edilmelidir.

CANHERA 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 blokeri (ARB) ve bir beta-bloker içeren standart tıbbi tedaviyle 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 CANHERA ve antrasiklinler kombinasyon halinde eş zamanlı verilmemelidir.

Daha önce antrasiklin alan metastatik meme kanserli hastalar ayrıca CANHERA tedavisi ile kardiyotoksisite riski altındadır ancak bu risk CANHERA 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 CANHERA uygulamasından itibaren 24 ay boyunca her 6 ayda bir tekrarlanmalıdır. Antrasiklin içeren kemoterapi gören hastalarda daha fazla gözlem yapılması önerilmektedir. Son CANHERA 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, uygun tıbbi tedaviyle kontrol edilen hipertansiyonu olan hastalar uygun) ve hemodinamik etkili perikardiyal efüzyon, trastuzumab ile yapılan adjuvan ve neoadjuvan EEMK pivot çalışmalarına dahil edilmemiştir ve bu sebeple bu hastalarda tedavi önerilmemektedir.

Adjuvan tedavi

CANHERA 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 sürekli artış gözlenmiştir.



Kardiyak olaylarla ilgili risk faktörleri dört büyük adjuvan çalışmada, ileri yaş (> 50 yaş), paklitaksel tedavisinin başlangıcında, tedavinin başlatılmasının önce veya sonraki düşük 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, trastuzumabtan önce veya trastuzumab ile eş zamanlı kullanılan yüksek kümülatif doz antrasiklin ve vücut kitle indeksi ile (VKI) >25 kg/m<sup>2</sup> ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Neoadjuvan-adjuvan tedavi:

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

Eğer hastalar neoadjuvan koşulda tam kür düşük doz antrasiklinlerle ve CANHERA 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<sup>2</sup>) içeren neoadjuvan kemoterapi ile eşzamanlı uygulanmıştır.

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

Pivot çalışma BO22227; eş primer farmakokinetik ve etkililik sonlanım noktaları (sırasıyla, 8. Siklus doz öncesi trastuzumab Çukur ve kesin cerrahide pCR oranı) doğrultusunda trastuzumab subkütan formülasyonu ile tedavinin, trastuzumab intravenöz formülasyonu tedavisine göre eşit etkili olduğunu göstermek üzere tasarlanmıştır. Pivot çalışma BO22227'de trastuzumab, dört siklus epirubisin (kümülatif doz 300 mg/m<sup>2</sup>) içeren neoadjuvan kemoterapiyle eşzamanlı uygulanmıştır; 40 aylık bir medyan takipte, intravenöz trastuzumab kolunda konjestif kalp yetmezliği insidansı %0.0 olarak belirlenmiştir.

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

## İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar (IRRler) 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 CANHERA 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 anti-neoplastik tedavilerle geçmişte veya eş zamanlı tedaviyi içerir. Bu olaylar infuzyonla 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 CANHERA ile tedavi edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar). Özellikle taksanlarla eş zamanlı tedavi edilmekte olan hastalarda pnömonit açısından dikkatli olunmalıdır.

CANHERA her bir flakonda 115,2 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CANHERA her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

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

Popülasyon PK analizi bulguları temelinde, klinik çalışmalarda kullanılan eş zamanlı ilaçlarla klinik açıdan anlamlı etkileşim gözlenmemiştir (HO407g, HO551g, HO649g ve H0648g).

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- $\alpha$  hidroksil-paklitaksel, POH ve doksorubisinol, DOL) maruziyetin trastuzumab varlığında (8 mg/kg veya 4 mg/kg IV yükleme dozu ardından sırasıyla 6 mg/kg 3 haftada 1 kez veya 2 mg/kg haftada 1 kez IV) değişmediğini göstermektedir.

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

HER2-pozitif metastatik meme kanserli Japon kadınlarda, trastuzumab (4 mg/kg IV yükleme dozu ve 2 mg/kg IV haftalık) ve dosetakseli (60 mg/m<sup>2</sup> 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 dosetaksel 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 çalışmalar içinde ve arasında farklılık gösterdiği fakat eş zamanlı paklitaksel uygulamasının trastuzumab farmakokinetik özellikleri üzerinde açık etkisi olmadığı gözlenmiştir. HER2-pozitif metastatik meme kanserli kadınlarda 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 çalışmalarından elde edilen farmakokinetik veriler ile, karboplatinin trastuzumabın 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 CANHERA ile tedavileri boyunca ve CANHERA tedavisi sonlandırıldıktan sonra en az 7 ay boyunca etkili bir kontrasepsiyon yöntemi kullanmaları önerilmelidir.

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

##### **Gebelik dönemi**

CANHERA anneye yönelik potansiyel fayda fetüse yönelik potansiyel riskten fazla olmadığı sürece gebelikte kullanılmamalıdır. Pazarlama sonrası deneyimde trastuzumab 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 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 CANHERA 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 immüoglobulin G'si (IgG) anne sütüne geçtiğinden ve bebeğe yönelik zarar potansiyeli bilinmediğinden CANHERA tedavisi sırasında ve tedavinin bitmesinden sonraki 6 ay süresince emzirmeden kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

### **Üreme yeteneği/Fertilite:**

CANHERA'nın üreme yeteneğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

### **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

CANHERA'nın araç ve makine kullanma becerisini etkileme potansiyeli yok veya ihmal edilebilir düzeydedir. Ancak infüzyon kaynaklı belirtiler görülen hastalara (bkz. Bölüm 4.4), bu belirtiler tamamen yok olana kadar araç ve makine kullanmamaları önerilmelidir.

### **4.8 İstenmeyen etkiler**

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

Bu bölümde advers ilaç reaksiyonları için aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılmıştır:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1,000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10,000$  ile  $< 1/1,000$ ); çok seyrek ( $< 1/10,000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle

tahmin edilemiyor). Her bir sıklık sınıfı ile birlikte, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sıralamasına göre verilmelidir.

Tablo 1’de verilen advers reaksiyonlar, pivotal klinik çalışmalarda tek başına veya kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılan trastuzumab ile ilişkili olarak rapor edilmiş olan advers reaksiyonlardır. Dahil edilen tüm terimler pivotal klinik çalışmalarda en yüksek yüzdede görülenlere dayanmaktadır.

Tablo 1 trastuzumab IV monoterapi veya kemoterapi kombinasyonu ile yapılan pivotal klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers ilaç reaksiyonları

<b>Sistem organ sınıfı</b>	<b>Advers reaksiyon*</b>	<b>Sıklık</b>
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 neoplazmalar	Malign neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
	Neoplazm progresyonu	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Febril nötropeni	Çok yaygın
	Akyuvar sayısında azalma/lökopeni	Çok yaygın
	Anemi	Çok yaygın
	Trombositopeni	Çok yaygın
	Nötropeni	Çok yaygın
	Hipoprotrombinemi	Bilinmiyor
	İmmün trombositopeni	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Hipersensitivite	Yaygın
	+Anafilaktik reaksiyon	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	Baş dönmesi	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Tremor	Çok yaygın
	Baş ağrısı	Çok yaygın
	Parestezi	Çok yaygın
	Disguzi	Çok yaygın
	Periferal nöropati	Yaygın
	Hipertoni	Yaygın
	Somnolans	Yaygın
	Ataksi	Yaygın
	Parezi	Seyrek
	Beyin ödemi	Bilinmiyor
Göz hastalıkları	Artmış lakrimasyon	Çok yaygın
	Konjonktivit	Çok yaygın
	Göz kuruluğu	Yaygın
	Papilla ödemi	Bilinmiyor
	Retinal kanama	Bilinmiyor
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Sağırılık	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıklar	<sup>1</sup> Azalan kan basıncı	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Artan kan basıncı	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Düzensiz kalp atışı	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Kardiyak flutter	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Palpitasyon	Çok yaygın
	*Ejeksiyon fraksiyonunda azalma	Çok yaygın
	<sup>+</sup> Kardiyak yetmezlik (konjestif)	Yaygın
	Kardiyomiopati	Yaygın
	<sup>+1</sup> Supraventriküler taşiaritmi	Yaygın
	Perikardiyal efüzyon	Yaygın olmayan
	Kardiyojenik şok	Bilinmiyor
	Perikardit	Bilinmiyor
	Bradikardi	Bilinmiyor
Gallop ritmi	Bilinmiyor	
Vasküler hastalıklar	Sıcak basması	Çok yaygın
	<sup>+1</sup> Hipotansiyon	Yaygın
	Vazodilatasyon	Yaygın
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	<sup>+1</sup> Hırıltı	Çok yaygın
	<sup>+</sup> Dispne	Çok yaygın
	Öksürük	Çok yaygın
	Epistaksis	Çok yaygın
	Rinore	Çok yaygın
	<sup>+</sup> 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
	İnterstisiyel akciğer hastalığı	Bilinmiyor
Gastrointestinal hastalıklar	Diyare	Çok yaygın
	Kusma	Çok yaygın
	Bulantı	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Dudaklarda şişkinlik	Çok yaygın
	Abdominal ağrı	Çok yaygın
	Dispepsi	Çok yaygın
	Kabızlık	Çok yaygın
	Stomatit	Çok yaygın
	Pankreatit	Yaygın
	Hemoroid	Yaygın
	Ağız kuruluğu	Yaygın
Hepatobilyer hastalıklar	Hepatobilyer zedelenme	Yaygın
	Hepatit	Yaygın
	Karaciğer hassasiyeti	Yaygın
	Sarılık	Seyrek
	Karaciğer yetmezliği	Bilinmiyor
Deri ve deri altı doku	Eritem	Çok yaygın
	Döküntü	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Yüzde şişkinlik	Çok yaygın
	Alopesi	Çok yaygın
	Tırnak bozukluğu	Çok yaygın
	Palmar plantar eritrodizestesi sendromu	Çok yaygın
	Akne	Yaygın
	Ekimoz	Yaygın
	Kuru cilt	Yaygın
	Hiperhidroz	Yaygın
	Makülopapüler döküntü	Yaygın
	Kaşıntı	Yaygın
	Onikoliz	Yaygın
	Dermatit	Yaygın

	Ürtiker	Yaygın olmayan
	Anjiyoödem	Bilinmiyor
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Artralji	Çok yaygın
	Miyalji	Çok yaygın
	<sup>1</sup> Kas gerginliği	Çok yaygın
	Artrit	Yaygın
	Sırt ağrısı	Yaygın
	Kemik ağrısı	Yaygın
	Kas spazmları	Yaygın
	Boyun ağrısı	Yaygın
	Ekstremitelerde ağrı	Yaygın
Böbrek ve idrar hastalıkları	Renal bozukluk	Yaygın
	Membranöz glomerülonefrit	Bilinmiyor
	Glomerülonefropati	Bilinmiyor
	Böbrek yetmezliği	Bilinmiyor
Gebelik, puerperium ve perinatal hastalıklar	Oligohidramniyoz	Bilinmiyor
	Renal hipoplazi	Bilinmiyor
	Pulmoner hipoplazi	Bilinmiyor
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Meme iltihabı/mastit	Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Asteni	Çok yaygın
	Göğüs ağrısı	Çok yaygın
	Üşüme	Çok yaygın
	Yorgunluk	Çok yaygın
	İnfluenza benzeri semptomlar	Çok yaygın
	İnfüzyon reaksiyonları	Çok yaygın
	Ağrı	Çok yaygın
	Pireksi	Çok yaygın
	Mukozal enflamasyon	Çok yaygın
	Periferik ödem	Çok yaygın
	Ödem	Yaygın
	Keyifsizlik	Yaygın
Yaralanma ve zehirlenme	Çürük	Yaygın

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

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

\*Antrasiklinler ardından ve taksanlarla kombine olarak kombinasyon tedavisiyle gözlenmiştir.

Seçilmiş advers olayların tanımı

Kardiyak fonksiyon bozukluğu

Konjestif kalp yetmezliği (NYHA Sınıf II-IV) 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 gibi kardiyak fonksiyon bozukluğu belirtileri gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

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).

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. 8 yıllık medyan takip ardından, 1 yıllık trastuzumab tedavisinden (iki trastuzumab tedavi kolunun birleşik analizi) sonra şiddetli konjestif kalp yetmezliği (KKY) (NYHA Sınıf III ve IV) insidansı %0.8 olmuş, hafif semptomatik ve asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonu oranı %4.6 olarak belirlenmiştir.

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 disfonksiyon 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 disfonksiyon 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 disfonksiyon

gelişen hastaların büyük bölümünde (%79) KKY için standart tedavi uygulanması ardından iyileşme görülmüştür.

İnfüzyon reaksiyonları, alerjik 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 evrelerinde yani birinci, ikinci ve üçüncü infüzyonlar sırasında oluşma eğilimi gösterir ve sıklığı sonraki infüzyonlarda azalır. Reaksiyonlar üşüme, ateş, dispne, hipotansiyon, hırıltı, bronkospazm, taşikardi, oksijen saturasyonunda azalma, solunum güçlüğü, döküntü, bulantı ve kusma ile baş ağrısını içerir ancak bunlarla sınırlı değildir (bkz. Bölüm 4.4). Tüm derecelerden infüzyonla ilişkili reaksiyonların oranı; endikasyona, veri toplama yöntemine ve trastuzumabın kemoterapiyle eşzamanlı veya monoterapi şeklinde verilmesine bağlı olarak çalışmalar arasında farklılık göstermiştir.

Acil ilave girişim gereken şiddetli anafilaktik reaksiyonlar genellikle birinci veya ikinci trastuzumab infüzyonu sırasında oluşabilir (bkz. Bölüm 4.4) 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).

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

### İmmünojenisite

Neoadjuvan-adjuvan erken evre meme kanseri tedavisi koşullarında, intravenöz trastuzumab tedavisi uygulanan hastaların %8.1'inde (24/296) trastuzumaba karşı antikorlar gelişmiştir (başlangıçta antikor bulunmasından bağımsız olarak). İntravenöz trastuzumab alan 24 hastadan 2'sinde, başlangıç sonrası örneklerde nötralizan anti-trastuzumab antikorları saptanmıştır.

Bu antikorların klinik önemi bilinmemektedir; bununla birlikte intravenöz trastuzumabın farmakokinetiği, etkililiği (patolojik Tam Yanıt [pCR] göre belirlenen) ve uygulamayla ilişkili reaksiyonların (ARR'ler) görülme sıklığına göre belirlenen güvenliliği, söz konusu antikorlar nedeniyle olumsuz yönde etkileniyor olarak görünmemiştir.

Mide kanserinde trastuzumab ile ilgili immünojenisite verileri bulunmamaktadır.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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. Trastuzumabın 10 mg/kg'dan yüksek tek dozları klinik çalışmalarda uygulanmamıştır; metastatik mide kanseri hastalarında yapılan bir klinik çalışmada 8 mg/kg yükleme dozu 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

Trastuzumab insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen rekombinant DNA kökenli bir humanize monoklonal antikordur. Bu antikor, insan HER2'sine bağlanan murin anti-p185 HER2 antikorunun kompleman-belirleyici bölgeleri ile insan bölgelerini içeren bir IgG<sub>1</sub> izotipidir.

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 % 20-30'unda ve ileri evre gastrik kanserli hastaların % 6.8 -34'ü (IHC) ve %7.1 – 42.6'sında (FISH) 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 meme kanserli hastaların hastalısız sağkalımlarının, 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 sitotoksisite (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 ekspresyonunun veya HER2 gen amplifikasyonu tespiti*

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

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

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 ona eşitse veya kromozom 17 kontrolü kullanılmadıysa tümör hücresi başına HER2 geninden 4 kopyadan daha fazla varsa, FISH pozitif olarak değerlendirilir.

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

Analiz performansı ve yorumlama hakkında tüm talimatlar için doğrulanmış FISH ve CISH analizlerinin prospektüslerine başvurun. HER2 testi hakkındaki resmi öneriler de uygulanabilir. HER2 proteinin veya gen ekspresyonunun değerlendirmesi için kullanılacak başka herhangi bir metot, yalnızca doğrulanmış metotlara dair uygun ve en gelişmiş performansı sağlayan laboratuvarlar tarafından yapılmalıdır. Bu tür metotlar, yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu göstermeye yetecek kadar açık bir biçimde kesin ve doğru olmalıdır ve orta seviye yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu ile (2+ ile uyumlu) kuvvetli (3+ ile uyumlu) yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunu ayırt edebilmelidir.

*Gastrik Kanserde yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu veya HER2 gen amplifikasyonunun tespiti*

Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonunun veya HER2 gen amplifikasyonunun tespitinde yalnızca kesin ve valide edilmiş bir analiz kullanılmalıdır. İlk test yöntemi olarak IHC önerilmektedir, HER2 gen amplifikasyon durumu da gerektiğinde ya gümüşlü *in situ* hibridizasyon (SISH) ya da bir FISH tekniği uygulanmalıdır. Bununla beraber, tümör histolojisinin ve morfolojisinin paralel değerlendirmesine imkan sağlaması açısından SISH teknolojisi önerilmektedir. Test prosedürlerinin validasyonunu ve doğru ve tekrarlanabilir sonuçların elde edilmesinin sağlanabilmesi için HER2 testi eğitimli personel istihdam eden bir laboratuvarında yapılmalıdır. Miktar tayini hakkında tüm talimatlar ve sonuç yorumlaması kullanılan HER2 test analizleri ile verilmiş ürün bilgi broşürlerinden alınmalıdır. ToGA (BO18255) denemesinde, tümörleri IHC3+ veya FISH pozitif olan hastalar HER2 pozitif olarak tanımlanmış ve bu nedenle denemeye dahil edilmiştir. Klinik çalışma sonuçlarına dayanarak, yararlı etkiler, IHC skoru +3 veya IHC skoru +2 ve bir pozitif FISH sonucu olanlar şeklinde tanımlanan en yüksek seviye HER2 protein aşırı ekspresyonu hastalarıyla sınırlı tutulmuştur.

Bir metot karşılaştırma çalışmasında (çalışma D008548) gastrik kanser hastalarında HER2 gen amplifikasyonunun tespitinde SISH ve FISH teknikleri için yüksek derece uygunluk (>% 95) gözlemlenmiştir. Yüksek düzeyde HER2 ekspresyonu, sabit tümör bloklarının immünohistokimya (IHC)-bazlı değerlendirmesi kullanarak tespit edilmelidir; HER 2 gen amplifikasyonu sabit tümör bloklarında SISH veya FISH kullanılarak *in situ* hibridizasyon yoluyla tespit edilmelidir.

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

Tablo 3 Gastrik Kanserde IHC Boyanma Paternlerini Değerlendirmede Önerilen Skor Sistemi

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



	bazolateral veya lateral membranöz reaktivite	zayıftan orta seviyeye tam, bazolateral veya lateral membranöz reaktiviteli tümör hücre dizisi	
3+	Tümör hücrelerinin $\geq 10\%$ 'unda kuvvetli, tamamlanmış basolateral veya lateral membranöz reaktivite	Boyanmış tümör hücresi yüzdesinden bağımsız olarak, kuvvetli tam, bazolateral veya lateral membranöz reaktiviteli tümör hücre dizisi	Pozitif

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

Klinik/Etkililik Çalışmaları:

Etkililik:

Meme Kanseri

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.

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

Önceden antrasiklin temelli adjuvan kemoterapi gören hastalar, trastuzumab ile beraber veya trastuzumab olmadan paklitaksel (3 saat süreyle infüzyonla verilen  $175 \text{ mg/m}^2$ ) tedavisi görmüşlerdir. Hastalar, hastalık progresyonuna kadar trastuzumab ile tedavi edilebilmişlerdir.

Trastuzumab 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.

Trastuzumab, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden metastatik meme kanseri olan kadınların birinci basamak tedavisinde paklitaksel ile kombine olarak kullanıldığında, tek başına paklitaksel ile tedavi edilen hastalara kıyasla, hastalık progresyonuna kadar geçen medyan zamanı anlamlı bir biçimde uzatır. Trastuzumab ve paklitaksel ile tedavi edilen hastalarda hastalık progresyonuna kadar geçen medyan sürede artış 3.9 aydır (6.9 ay'a kıyasla

3.0 ay). Tek başına paklitaksel kullanımına kıyasla, trastuzumabın paklitaksel ile kombinasyonunda tümör yanıtı ve bir yıllık sağkalım oranı artmıştır.

Ayrıca trastuzumab, randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, metastatik meme kanserli kadınların birinci basamak tedavisinde dosetaksel ile kombine edilerek araştırılmıştır. Trastuzumab ve dosetaksel kombinasyonu, tek başına dosetaksel ile tedavi edilen hastalara kıyasla, yanıt oranını anlamlı bir şekilde arttırmış (%61'e kıyasla %34) ve hastalık progresyonuna 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 durumda trastuzumab, 4 büyük çok merkezli, randomize çalışmada araştırılmıştır:

HERA çalışması (BO16348), HER2-pozitif erken evre meme kanserli hastalarda, cerrahi, standart kemoterapi ve radyoterapiyi (eğer uygulanabiliyorsa) takiben, bir ve iki yıl boyunca 3 haftada bir verilen trastuzumab tedavisi ile gözlem grubunu karşılaştırmak 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, operabl, primer, memenin invaziv adenokarsinomu ile sınırlıydı.

HERA çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 4 HERA Çalışmasından Elde Edilen 12 aylık\* ve 8 yıllık\*\* 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***
Hastaliksız sağkalım				
-Olay görülen hasta sayısı	219 (%12.9)	127 (%7.5)	570 (%33.6)	471 (%27.7)
-Olay görülmeyen hasta sayısı	1474(%87.1)	1566 (%92.5)	1127 (%66.4)	1231 (%72.3)
Gözleme göre p değeri	< 0.0001		< 0.0001	
Hastaliksız sağkalım	0.54		0.76	

Rekürensiz sağkalım				
- Olay görülen hasta sayısı	208 (%12.3)	113 (%6.7)	506 (%29.8)	399 (%23.4)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1485(%87.7)	1580 (%93.3)	1191 (%70.2)	1303 (%76.6)
Gözleme göre p değeri	< 0.0001		< 0.0001	
Gözleme göre risk oranı	0.51		0.73	
Uzak hastalısız sağkalım				
- Olay görülen hasta sayısı	184 (%10.9)	99 (%5.8)	488 (%28.8)	399 (%23.4)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1508(%89.1)	1594 (%94.6)	1209 (%71.2)	1303 (%76.6)
Gözleme göre p değeri	< 0.0001		< 0.0001	
Gözleme göre risk oranı	0.50		0.76	
Genel sağkalım (ölüm)				
- Olay görülen hasta sayısı	40 (%2.4)	31 (%1.8)	350 (%20.6)	278 (%16.3)
- Olay görülmeyen hasta sayısı	1653(%97.6)	1662 (%98.2)	1347 (%79.4)	1424 (%83.7)
Gözleme göre p değeri	0.24		0.0005	
Gözleme göre risk oranı	0.75		0.76	

\* ko-primer sonlanım noktası olarak gözleme karşı 1 yıllık 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,

Birleşik analiz oluşturan NCCTG N9831 ve NSAPB B31 çalışmaları AC kemoterapisi sonrası paklitaksel ile trastuzumab uygulamasının 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.

NCCTG N9831 ve NSAPB B31 çalışmalarının birleşik analizinde, erken evre meme kanseri yüksek riskli operabl kadınlarla sınırlandırılmıştı (HER2-pozitif ve aksillar lenf nodları pozitif ya da HER2-pozitif ve lenf nodları negatif, yüksek risk özellikli [tümör boyutu >1 cm ve ER negatif ya da hormonal durumdan bağımsız tümör boyutu >2 cm] hastalar yüksek riskli tanımlanmaktadır).

Primer sonlanım noktası olan DFS açısından, paklitaksel kemoterapisine trastuzumab ilavesi hastalığın tekrarlama riskinde %52'lik bir azalma ile sonuçlanmıştır (risk oranı: 0.48 [95% GA: 0.39, 0.59]; p < 0.0001). 3 yıllık hastalısız sağkalım oranı bakımından risk oranı,

AC→PH (trastuzumab) kolu lehine, %11.8'lik farkla (%87.2'ye karşılık %75.4) mutlak bir faydaya dönüşür.

Planlanan ilk ara etkililik analizi sonuçları: ikincil sonlanım noktası genel sağkalım için NSABP B-31 ve NCCTG N9831 çalışmalarının birleşik etkililik analizinde trastuzumab uygulanan hastalar için OS süresinde istatistiksel olarak anlamlı bir gelişme görülmüştür. Trastuzumabın AC→P'ye eklenmesi ölüm riskini %33 azaltmıştır.

BCIRG 006 çalışmasında HER2-pozitif erken evre meme kanseri, lenf nodları pozitif ya da yüksek riskli nod negatif hastalar negatif (pN0) lenf nodu tutulumu olarak tanımlanmıştır ve en az aşağıda verilen faktörlerden biri ile sınırlandırıldı: tümör boyutu 2 cm'den büyük, östrojen reseptör ve progesteron reseptör negatif, histolojik ve/veya nükleer derece 2-3, ya da yaş < 35.

BCIRG 006 çalışması, HER2-pozitif erken evre meme kanserli kadınlarda cerrahiye takiben verilen AC kemoterapisinin ardından trastuzumabın dozetaksel ile kombinasyonu ile cerrahiye takiben verilen trastuzumab, dozetaksel ve karboplatin kombinasyonunu karşılaştırmak üzere tasarlanmıştır.

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 5.8 yüzde puanlık (%86.7'ye karşılık %80.9) ve DKarbH (trastuzumab) kolu lehine 4.6 yüzde puanlık (%85.5'e karşılık %80.9) mutlak bir faydaya dönüşür.

Sekonder sonlanım noktası genel sağkalım için, AC→DH uygulaması AC→D ile karşılaştırıldığında ölüm riskini %42 oranında düşürmüştür (risk oranı 0.58 [95% GA: 0.40, 0.83] p=0.0024, log-rank testi) ve ölüm riski DKarbH ile tedavi edilen hastalarda AC→D ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında %34 oranında azalmıştır (risk oranı 0.66 [95% GA: 0.47, 0.93]; p = 0,0182). BCIRG 006 çalışmasında ikinci ara analizde, randomize edilen 185 hasta ölmüştür: AC→D kolunda 80 hasta (%7.5), AC→DH kolunda 49 hasta (%4.6) ve DKarbH kolunda 56 hasta (%5.2). Medyan takip süresi AC→D kolunda 2.9 yıl ve AC→DH ve DKarbH kollarında 3 yıldır.

Neoadjuvan-adjuvan durumda yapılmış çok merkezli randomize bir çalışma olan MO16432 çalışması, trastuzumabın bir antrasiklin ve bir taksan içeren neoadjuvan kemoterapi ile eş

zamanlı olarak uygulanmasının klinik faydasını araştırmak üzere dizayn edilmiştir (AP+H takiben P+H, takiben CMF+H, takiben adjuvan trastuzumab, toplam tedavi süresi 1 yıla kadar). Çalışmaya teşhisi yeni konulmuş lokal ileri (Evre III) ya da inflamatuvar 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 10 siklus neoadjuvan kemoterapi ile eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

MO16432 çalışmasından elde edilen etkililik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. Trastuzumab kolunda medyan takip süresi 3.8 yıldır.

Tablo 5: MO16432 Etkililik Analizi'ne Genel Bakış

Parametre	Kemoterapi + trastuzumab (n=115)	Kemoterapi (n=116)	Risk Oranı (95% GA)
Olaysız sağkalım (EFS) 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) Olaysız 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, kemoterapiye karşılık, kemoterapi ile kombinasyon şeklinde kullanılarak randomize, açık etiketli, faz III alışma olan ToGA (BO18255) alışmasında araştırılmıştır. HER2-pozitif, inoperabl lokal ileri veya tekrarlayan ve/veya metastatik, küratif tedaviye uygun olmayan gastrik veya özofagogastrik bileşke adenokarsinomu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Primer sonlanım noktası genel sağkalımdır. Genel sağkalım, randomizasyon tarihinden herhangi bir nedenden ötürü

gerçekleşen ölüme kadar geçen süre olarak tanımlanmaktadır. Ölümlerin büyük çoğunluğu alta yatan kanser nedeniyledir.

Trastuzumab + kapesitabin/5-FU ve sisplatin kolunda genel sağkalım, kapesitabin/5-FU ve sisplatin koluna göre anlamlı ölçüde artmıştır (p = 0.0046, Log-Rank testi). Kapesitabin/5-FU ve sisplatin ile tedavide ortalama sağkalım süresi 11.1 ay, trastuzumab + kapesitabin/5-FU ve sisplatin ile tedavide ortalama sağkalım süresi 13.8 ay olmuştur. Ölüm riski trastuzumab kolunda, kapesitabin/5-FU kolu ile karşılaştırıldığında % 26 azalmıştır (Risk Oranı [HR] 0.74, %95 GA [0.60-0.91]). BO18225 çalışmasının etkinlik sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Tablo 6: BO18225'den Etkinlik Sonuçları

Parametre	FP N = 290	FP + T N = 294	HR (%95 CI)	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
Zamana karşı hastalığın ilerleyişi, Medyan ay	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Toplam Yanıt Oranı, %	%34.5	%47.3	1.70 <sup>a</sup> (1.22, 2.38)	0.0017
Yanıt Süresi, Medyan ay	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP + T: Floropirimidin/sisplatin + Trastuzumab

FP: Floropirimidin/sisplatin

<sup>a</sup> Risk oranı

Post-hoc alt grup analizleri, daha yüksek seviyede HER2 proteini (IHC 2+/FISH+ ve IHC 3+/FISH durumundan bağımsız) içeren hedef tümörlerde tedavinin daha etkili olduğunu göstermiştir. Yüksek düzeyde HER2 eksprese eden grupta medyan genel sağkalım trastuzumab + kapesitabin/5-FU + sisplatin ve kapesitabin/5-FU + sisplatin için sırasıyla 16 aya karşın 11.8 ay, risk oranı 0.65 (%95 GA 0.51-0.83) ve medyan progresyonsuz sağkalım 7.6 aya karşın 5.5 ay, risk oranı 0.64'tür (% 95 GA 0.51-0.79). Metod karşılaştırma çalışmasında, gastrik kanser hastalarında HER2 geni amplifikasyonunu saptamak üzere kullanılan SISH ve FISH teknikleri arasında yüksek derecede uyum (> %95) gözlemlenmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

#### Emilim:

Santral bölme hacmi, metastatik ve erken 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 meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastaları için klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda farmakokinetik parametre değerleri Tablo 7’de (1. siklus), Tablo 8’de (kararlı durum) ve Tablo 9’da (PK parametreleri) gösterilmektedir.

Tablo 7: Metastatik meme kanseri, erken meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında trastuzumab IV doz rejimleri için popülasyona bağlı birinci siklus farmakokinetik değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	C <sub>min</sub> (µg/mL)	C <sub>maks</sub> (µg/mL)	EAA <sub>0-21 gün</sub> (µg.gün/mL)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	Metastatik meme kanseri	805	28,7 (2,9-46,3)	182 (134-280)	1376 (728-1998)
	Erken meme kanseri	390	30,9 (18,7-45,5)	176 (127-227)	1390 (1039-1895)
	Atipik glandüler hücre	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 mg/kg + 2mg/kg qw	Metastatik meme kanseri	805	37,4 (8,7-58,9)	76,5 (49,4-114)	1073 (597-1584)
	Erken meme kanseri	390	38,9 (25,3-58,8)	76,0 (54,7-104)	1074 (783-1502)

Tablo 8: Metastatik meme kanseri, erken meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında trastuzumab IV doz rejimleri için popülasyona bağlı kararlı durum farmakokinetik maruziyeti parametre değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)

Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	C <sub>min,ss*</sub> (µg/mL)	C <sub>maks,ss*</sub> (µg/mL)	EAA <sub>ss,0-21 gün</sub> (µg.gün/mL)	Kararlı duruma dek olan süre*** (hafta)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	Metastatik meme kanseri	805	44,2 (1,8-85,4)	179 (123-266)	1736 (618-2756)	12
	Erken meme kanseri	390	53,8 (28,7-85,8)	184 (132-247)	1927 (1332-2771)	15
	Atipik glandüler hücre	274	32,9 (6,1-88,9)	131 (72,5-251)	1338 (557-2875)	9
4 mg/kg + 2mg/kg qw	Metastatik meme kanseri	805	63,1 (11,7-107)	107 (54,2-164)	1710 (581-2715)	12
	Erken meme kanseri	390	72,6 (46-109)	115 (82,6-160)	1893 (1309-2734)	14

C<sub>min,ss\*</sub>: Kararlı durumda C<sub>min</sub>

C<sub>maks,ss\*</sub>: Kararlı durumda C<sub>maks</sub>

\*\*\*: kararlı durumun %90'ına dek olan süre

Tablo 9: Metastatik meme kanseri, erken meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastalarında trastuzumab IV doz rejimleri için popülasyona bağlı kararlı durum farmakokinetik parametre değerleri (5. ve 95. Persantiller ile medyan)



Doz rejimi	Primer tümör tipi	N	$C_{maks,ss}$ 'den $C_{min,ss}$ 'ye toplam klerens aralığı (L/gün)	$C_{maks,ss}$ 'den $C_{min,ss}$ 'ye yarılanma ömrü aralığı (gün)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	Metastatik meme kanseri	805	0,183-0,302	15,1-23,3
	Erken meme kanseri	390	0,158-0,253	17,5-26,6
	Atipik glandüler hücre	274	0,189-0,337	12,6-20,6
4 mg/kg + 2mg/kg qw	Metastatik meme kanseri	805	0,213-0,259	17,2-20,4
	Erken 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 belirlenememektedir. Yarılanma ömrü, bir doz aralığı içinde konsantrasyonun azalmasıyla azalmaktadır (Tablo 9). 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 meme kanseri için 0,112 L/gün ve atipik glandüler hücre için 0,176 L/gün olmuştur. Lineer olmayan eliminasyon parameter değerleri maksimum eliminasyon hızı ( $V_{maks}$ ) için 8,81 mg/gün ve metastatik meme kanseri, erken meme kanseri ve atipik glandüler hücre hastaları için Michaelis-Menten sabiti ( $K_M$ ) için 8,92  $\mu$ g/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 ay itibari ile <1  $\mu$ g/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:****Geriyatrik 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 güvenlilik verileri****Teratojenite:**

Haftalık insan idame dozu 2 mg/kg trastuzumabın 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 bulundurmak önemlidir. Maymunlarda erken (gebeliğin 20-50'inci günlerinde) ve geç (gebeliğin 120-150'inci günlerinde) fetal gelişim periyodu sırasında, trastuzumabın plasental transferi gözlenmiştir.

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 olaya sebep olmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

L-Histidin

L-Histidin hidroklorür monohidrat

PEG 3350

Sorbitol (E420)

Gerekirse pH ayarlayıcı olarak sodyum hidroksit (k.m.) ve hidroklorik asit (k.m.) kullanılır.

### **6.2 Geçimsizlikler**

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

% 5'lik dekstroz çözeltisi, protein agregasyonuna yol açtığından kullanılmalıdır.

CANHERA diğer ilaçlarla karıştırılmamalı veya seyreltilmemelidir.

### **6.3 Raf ömrü**

48 ay

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

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

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

Mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan çözelti hemen seyreltilmelidir. Çözelti 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 infüzyon çözeltisi (% 0.9 sodyum klorür infüzyon çözeltisi) 30°C'yi geçmeyen sıcaklıklarda saklandığında fiziksel ve kimyasal olarak 24 saat süreyle dayanıklıdır.

Mikrobiyolojik açıdan, CANHERA 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**

Klorobütil kauçuk tıpalı 15 mL’lik şeffaf Tip I cam flakon.

Her bir kutu bir flakon içermektedir.

### **6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Uygun aseptik teknik kullanılmalıdır.

Her CANHERA flakonu 7.2 mL steril enjeksiyonluk su ile hazırlanır.

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

#### Hazırlama talimatları:

1. Steril enjektör kullanarak, 7.2 mL enjeksiyonluk steril suyu liyofilize CANHERA 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 CANHERA, renksiz ila uçuk 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:

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

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

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

Uygun çözelti volümü flakondan çekilmeli ve 250 mL %0.9 sodyum klorür içeren infüzyon torbasına eklenmelidir. Dekstroz çözeltisi (%5) kullanılmamalıdır (Bkz. 6.2 Geçimsizlikler). Köpüklenmenin önlenmesi için, torba yavaşça ters döndürülerek çözelti karıştırılmalıdır. Uygulamadan önce, parenteral ilaç ürünleri partikül ve renk değişiklikleri açısından gözle incelenmelidir. İnfüzyon 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.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No: 4

34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul

Tel: (0212) 366 84 00

Faks: (0212) 276 20 20

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/97

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 28.02.2018

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**