

29 Mayıs 2009  
SMMDI/2009/002

**HERCEPTIN'in (trastuzumab) Oligohidramniyoz ile ilişkisi ve gebelik kategorisinin "D" olarak değiştirilmesi**

Sayın Sağlık Mesleği Mensubu,

Firmamız, HERCEPTIN'in (trastuzumab) hamilelik sırasında kullanımıyla ilgili yeni ve önemli bir güvenlik bilgisi hakkında sizleri bilgilendirmek istemektedir.

HERCEPTIN, insan epidermal büyüme faktörü reseptör 2 proteininin (HER2) ekstraselüler bölgesini seçici olarak hedefleyen, rekombinant DNA kökenli bir insan monoklonal antikorudur. Meme kanserli hastaların % 25-30'unda, HER2 yüksek miktarlarda eksprese edilir. İn vitro deneyler ve hayvanlardaki çalışmalar, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden insan tümör hücrelerinin proliferasyonunun trastuzumab ile inhibe olduğunu göstermiştir.

HERCEPTIN, HER2'yi yüksek düzeyde eksprese eden 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 taksanlarla kombine olarak.

HERCEPTIN kullanan hamile kadınlarda, pazarlama sonrası verilerde, ikinci ve üçüncü trimesterde oligohidramniyoz vakaları bildirilmiştir.

2004 ile 2008 yılının Ağustos ayı arasında raporlanan 6 adet oligohidramniyoz vakası hakkındaki inceleme bir süre önce tamamlanmıştır. Raporlardan 4 adedi literatür kaynaklıdır<sup>(1-4)</sup>. 2 adet spontan rapor ise ikiz bir hamileliğe aittir.

Literatür vakaları (4):

- Hamilelik sırasında tüm kadın hastalar trastuzumaba ve en az bir adet kemoterapötik ajana maruz kalmıştır. Tüm kadın hastalar, trastuzumab kullanmadan önce kemoterapi de almışlardır.

- Tüm kadın hastalar, uzun dönem etkisi olmayan az sayıda hamilelik sonrası komplikasyona rağmen, beş yaşına kadar normal gelişim gösteren bebekler doğurmuşlardır.
- 3 vakada trastuzumaba başlandıktan 7 hafta sonra amniyotik sıvıda azalma teşhis edilmiştir.
- Trastuzumab ile nedensel ilişki göz ardı edilemez.

Spontan vakalar (ikiz):

- Vakada trastuzumab ile nedensel ilişkinin değerlendirilmesi için yeterli bilgi sağlanmamıştır. Mevcut bilgiler dahilinde, trastuzumab ile kurulabilecek potansiyel nedensellik dışlanamaz.

Bununla birlikte, trastuzumaba maruz kalan toplam 5 kadında görülen oligohidramniyoz vakalarından elde edilen sınırlı bilgiye dayanarak, fetal sonucun trastuzumaba maruz kalmayan kadınlardakinden farklı olmadığı sonucuna varılmıştır.

Trastuzumab hamilelik sırasında uygulanırsa, amniyotik sıvının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Sağlık Bakanlığı tarafından 1 Ağustos 2008 tarihinde ürünün kısa ürün bilgisi/prospektüsünün Gebelik ve Laktasyon bölümünde gebelik kategorisinin “B” iken “D” olarak değiştirilmesi ve aşağıdaki bilgilerin eklenmesi istenmiştir:

**“Gebelik kategorisi: D**

**Gebelik dönemi:**

HERCEPTIN hamile kadınlarda kullanıldığında fetüse zarar verebilir. Pazarlama sonrası vaka raporları, hamilelikte HERCEPTIN kullanımının, ikinci ve üçüncü trimesterde oligohidramniyoz riskini artırdığını ortaya koymuştur. Eğer HERCEPTIN hamilelikte kullanılıyorsa veya HERCEPTIN kullanımı sırasında hamile kalırsa, 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 oligohidramniyoz rapor edilmiştir. Bu kadınların yarısında, HERCEPTIN tedavisi kesildikten sonra amniyotik sıvı içeriği artmıştır. Bir vakada amniyotik sıvı içeriği arttıktan sonra HERCEPTIN tedavisine devam edildiğinde oligohidramniyoz tekrarlamıştır.

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

İlaçlarla ilişkili advers reaksiyonların kontrolü, sağlık mesleği mensuplarına ve bu reaksiyonları bildiren tüketicilere bağlıdır. Bildirim oranları, pazarlama sonrası spontan

bildirilen advers reaksiyonlar esas alınarak belirlenir ve bu oranların, genellikle, ilaçlarla ilişkili riskleri olduğundan düşük tahmin ettiği varsayılır. Herceptin uygulanan hastalarda, ciddi oligohidramniyoz veya ciddi ve/veya beklenmeyen herhangi bir advers reaksiyon görülmesi halinde, aşağıdaki adreste bulunan firmamıza bildirilmelidir:

Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.  
Eski Büyükdere Asfaltı No: 17/A 34398 Maslak/İSTANBUL

Ayrıca her türlü şüpheli advers reaksiyon Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (e-posta: [tufam@iegm.gov.tr](mailto:tufam@iegm.gov.tr); faks 0 312 309 71 18; tel: 0 312 309 11 41/1192) bildirilmelidir.

Herceptin kullanımına ilişkin herhangi bir sorunuz olursa ya da daha fazla bilgi almak isterseniz lütfen Roche Müstahzarları Sanayi A.Ş.'den Ecz. Zeynep Yardımcı ile temas kurunuz (Tel:0212 366 92 59 e-mail: [zeynep.yardimci@roche.com](mailto:zeynep.yardimci@roche.com)).

Saygılarımızla,

ROCHE MÜSTAHZARLARI  
SANAYİ ANONİM ŞİRKETİ



Dr. Elif Arıbal  
Ruhsatlandırma ve  
Resmî İlişkiler Direktörü



Ecz. Zeynep Yardımcı  
Ürün Güvenliği Uzmanı

#### Referanslar:

1. Fanale MA *et al.* Treatment of metastatic breast cancer with trastuzumab and vinorelbine during pregnancy. *Clinical Breast Cancer*: Vol. 6 (4), 2005; 354-356.
2. Pant *et al.* Treatment of breast cancer with trastuzumab during pregnancy. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, {J-Clin-Oncol}*, 20 Mar 2008; Vol. 26 (9); 1567-9.
3. Bader AA *et al.* Anhydramnios associated with administration of trastuzumab and paclitaxel for metastatic breast cancer during pregnancy. *Lancet Oncol* 2007; 8: 79-81.
4. Sekar *et al.* Trastuzumab use for metastatic breast cancer in pregnancy (Report). *Obstetrics & Gynecology*, 2007; 110 (2{2}) (Supplement); 507-510.