

სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქცია

ჰერცეპტინი® ტრასტუზუმაბი

1. აღწერა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ანტინეოპლასტიური აგენტი

ATC კოდი: L01 XC03

1.2 დოზირების ფორმა

ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად

1.3 მოხმარების გზა

ინტრავენური ინფუზია

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური ნივთიერებების შემცველობა

სტერილური პროდუქტი

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ტრასტუზუმაბი

440 მგ მრავალჯერადი დოზირების ფლაკონი ინფუზიური ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად. მომზადებული ხსნარი შეიცავს ტრასტუზუმაბის 21 მგ/მლ-ს.

2. კლინიკური ასპექტები

2.1 ჩვენებები

ძუძუს კიბო

მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC)

ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობა, რომლებსაც აღენიშნებათ სიმსივნის HER2 ჰიპერექსპრესია:

- მონოთერაპიის სახით პაციენტებში, რომლებსაც მეტასტაზური კიბოს გამო უკვე მიღებული აქვთ ქიმიოთერაპიის ერთი ან მეტი სქემა.
- პაკლიტაქსელთან ან დოცეტაქსელთან კომბინაციაში მეტასტაზური კიბოს გამო არანამკურნალე პაციენტებში
- არომატაზას ინჰიბიტორთან კომბინაციაში იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ პორმონ-რეცეპტორ დადებითი ძუძუს მეტასტაზური კიბო.

ძუძუს ადრეული კიბო (EBC)

ჰერცეპტინი ნაჩვენებია HER2 დადებითი ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ ოპერაციის, ქიმიოთერაპიის (არა ადიუვანტური ან ადიუვანტური) და სხივური თერაპიის (თუ საჭიროა) შემდეგ.

კუჭის შორსწასული კიბო

ჰერცეპტინი კაპეციტაბინთან ან ინტრავენურ ფტორურაცილთან და პლატინის აგენტთან ერთად ნაჩვენებია HER2 დადებითი კუჭის და გასტროეზოფაგური შეერთების შორსწასული ადენოკარცინომის მქონე არანამკურნალებ პაციენტებში.

2.2 ღოზირება და მოხმარება

ჰერცეპტინით მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია HER2 ტესტირება. ჰერცეპტინი გამოყენებული უნდა იქნას ინტრავენური ინფუზიის სახით. პრეპარატის გამოყენება არ შეიძლება ნაკადურად ან ბოლუსის სახით.

ყოველკვირეული რეჟიმი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს (MBC) დროს:

შემდეგი დარტყმითი და მომდევნო შემანარჩუნებელი დოზებია რეკომენდებული მონოთერაპიისათვის და პაკლიტაქსელთან ან დოცეტაქსელთან კომბინაციაში.

დარტყმითი დოზა: რეკომენდებული საწყისი დარტყმითი დოზაა 4 მგ/კგ 90-წუთიანი ინფუზიის სახით. პაციენტებს უნდა დააკვირდნენ ცხელების, შემცივნების ან სხვა ინფუზიური რეაქციების გამოვლენის მხრივ (იხ. თავი 2.6 არასასურველი მოვლენები). ამ სიმპტომების კონტროლი შესაძლებელია ინფუზიის შეჩერებით. სიმპტომების კუპირების შემდეგ შესაძლოა ინფუზიის განახლება.

შემანარჩუნებელი დოზა: ჰერცეპტინის ყოველკვირეული შემანარჩუნებელი დოზაა 2 მგ/კგ. თუ პაციენტმა წინა დოზა კარგად აიტანა, მაშინ მომდევნო დოზების შეყვანა შესაძლებელია 30-წუთიანი ინფუზიების სახით. პაციენტებს უნდა დააკვირდნენ ცხელების, შემცივნების ან სხვა ინფუზიური რეაქციების გამოვლენის მხრივ (იხ. თავი 2.6 არასასურველი მოვლენები).

კლინიკურ კვლევებში პაციენტებს ჰერცეპტინით მკურნალობდნენ დაავადების პროგრესირებამდე.

3 კვირაში ერთხელ რეჟიმი ძუძუს ადრეული კიბოს (EBC) შემთხვევაში:

საწყისი დარტყმითი დოზა 8 მგ/კგ, მომდევნო დოზა 3 კვირის შემდეგ 6 მგ/კგ და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში 6 მგ/კგ 90 წუთიანი ინფუზიის სახით. თუ პაციენტმა წინა დოზა კარგად აიტანა, მაშინ მომდევნო დოზების შეყვანა შესაძლებელია 30-წუთიანი ინფუზიების სახით.

თუ პაციენტი გამოტოვებს ტრასტუმამაბის დოზას ერთი კვირით ან უფრო ნაკლებით, მაშინ მას პრეპარატის ჩვეულებრივი დოზა - 6 მგ/კგ - უნდა მიეცეს რაც შეიძლება სწრაფად (არ უნდა დაველოდოთ შემდეგ დაგეგმილ

ციკლს). ტრასტუზუმაბის შემდეგი შემანარჩუნებელი დოზები -6 მგ/კგ - პაციენტმა უნდა უნდა მიიღოს ყოველ 3 კვირაში წინა განრიგის მიხედვით.

თუ პაციენტი გამოტოვებს ტრასტუზუმაბის დოზას ერთ კვირაზე მეტი ხნით, მაშინ მას უნდა მიეცეთ პრეპარატის განმეორებითი დარტყმითი დოზა (8 მგ/კგ დაახლოებით 90 წუთის განმავლობაში). ტრასტუზუმაბის შემდეგი შემანარჩუნებელი დოზები -6 მგ/კგ - პაციენტმა უნდა უნდა მიიღოს ამ დღიდან ყოველ 3 კვირაში.

კლინიკურ კვლევებში ძუძუს მეტასტაზური კიბოს ან კუჭის შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტები მკურნალობდნენ ჰერცეპტინით დაავადების პროგრესირებამდე. ძუძუს ადრეული კიბოს შემთხვევაში მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 1 წლის განმავლობაში ან დაავადების რეციდივამდე.

დოზის შემცირება

კლინიკური კვლევების დროს ჰერცეპტინის დოზის შემცირებას ადგილი არ ჰქონია. პაციენტებმა შეიძლება გააგრძელონ ჰერცეპტინით მკურნალობა შექცევადი, ქიმიოთერაპიით გამოწვეული მიელოსუპრესიის დროს, მაგრამ ამ დროს ისინი უნდა იმყოფებოდნენ მკაცრი მეთვალყურეობის ქვეშ ნეიტროპენიის გართულებების მხრივ. გათვალისწინებული უნდა იქნას სპეციალური ინსტრუქციები ქიმიოთერაპიის დოზის შესამცირებლად ან ერთ დონეზე შესაჩერებლად.

2.2.1 დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები

ხანშიშესულები

მონაცემების მიხედვით, ჰერცეპტინის დოზა არ იცვლება ასაკის მიხედვით (იხ. პარაგრაფი 3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში). კლინიკურ კვლევებში ხანშიშესულ პაციენტებში ჰერცეპტინის დოზა არ შემცირებულა.

ბავშვები

ჰერცეპტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებში არ არის დადგენილი.

2.3 უპუჩვენება

ჰერცეპტინი უკუნაჩვენებია პაციენტებში რომელთაც აქვთ ჰიპერმგრძობელობა ტრასტუზუმაბის ან პრეპარატის ნებისმიერი სხვა კომპონენტის მიმართ.

2.4 სიფრთხილის ზომები

2.4.1. ზოგადი

ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა ჩატარდეს მხოლოდ ონკოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ.

ჰერცეპტინის ინფუზიასთან დაკავშირებული სერიოზული გვერდითი მოვლენები, როგორცაა დისპნეა, ჰიპოტენზია, ობსტრუქციული დაავადება,

ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, ჟანგბადით გაჯერების შემცირება და რესპირატორული დისტრესი ხშირად არ გვხვდება. ნებისმიერი სიმპტომის გამოვლენისას ჰერცეპტინის ინფუზია უნდა შეწყდეს და პაციენტს უნდა დავაკვირდეთ სიმპტომის გაქრობამდე. გვერდითი მოვლენები წარმატებით იკურნება დამხმარე საშუალებებით როგორცაა ჟანგბადი, ბეტა-აგონისტები და კორტიკოსტეროიდები (იხ. პარაგრაფი 2.6 არასასურველი მოვლენები). იშვიათ შემთხვევებში ეს მოვლენები დაკავშირებულია კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რაც ფატალური გამოსავლით მთავრდება. პაციენტები, რომელთაც შორსწასული კიბოს გამო ქოშინი აღენიშნებათ მოსვენებულ მდგომარეობაში, მეტი რისკის ქვეშ იმყოფებიან ინფუზიასთან დაკავშირებული ფატალური რეაქციების მხრივ. ამ პაციენტების მკურნალობა განსაკუთრებულ სიფრთხილეს საჭიროებს და ყოველი პაციენტის შემთხვევაში გათვალისწინებული უნდა იყოს სარგებლის და რისკის თანაფარდობა (იხ. პარაგრაფი 2.6 არასასურველი მოვლენები).

პოსტმარკეტინგულ სივრცეში იშვიათად აღწერილია ფილტვებთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები ჰერცეპტინით მკურნალობისას. ეს იშვიათი შემთხვევები დასრულდა ფატალური გამოსავლით. აღწერილია ასევე ფილტვში ინფილტრატის შემთხვევები, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, პნევმონია, პნევმონიტი, სითხის დაგროვება პლევრის ღრუში, რესპირატორული დისტრესი, მწვავე ფილტვისმიერი შეშუპება და სუნთქვის უკმარისობა. ეს მოვლენები შეიძლება განვითარდეს როგორც ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ან განვითარდეს მოგვიანებით. პაციენტები, რომელთაც აქვთ ფილტვის დაავადებები ან სიმსივნეები, რომლებიც მოიცავენ ფილტვებს, რაც იწვევს ქოშინს მოსვენებულ მდგომარეობაში შეიძლება მეტი რისკის ქვეშ იყვნენ სერიოზული რეაქციების მხრივ (იხ. პარაგრაფი 2.6 არასასურველი მოვლენები).

პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ მხოლოდ ჰერცეპტინს ან ჰერცეპტინს პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში და შემდეგ ანთრაციკლინის (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) შემცველ პრეპარატებს აღწერილია გულის უკმარისობა (ნიუ-იორკის გულის ასოციაცია [NYHA] II-IV კლასი). ეს მოვლენა შეიძლება იყოს მსუბუქიდან მძიმემდე და დაკავშირებულია სიკვდილთან (იხ. პარაგრაფი 2.6 არასასურველი მოვლენები).

განსაკუთრებული სიფრთხილეა საჭირო პაციენტების მკურნალობისას, რომელთაც აქვთ გულის სიმპტომური უკმარისობა, ჰიპერტენზიის ისტორია ან დადასტურებული კორონარული არტერიის დაავადება და ასევე ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF) აქვთ 55% ან ნაკლები. ჰერცეპტინით მკურნალობის კანდიდატებმა, განსაკუთრებით იმათმა, ვინც მკურნალობდა ანთრაციკლინით და ციკლოფოსფამიდით (AC) უნდა გაიარონ საგულდაგულო კარდიოლოგიური გამოკვლევა, რომელიც უნდა მოიცავდეს ანამნეზის შეგროვებას, ფიზიკალურ გასინჯვას და ქვემოთ მოყვანილიდან ერთ ან მეტ ინსტრუმენტალურ გამოკვლევას – ელექტროკარდიოგრაფია, ექოკარდიოგრაფია, MUGA სკანირება. ჰერცეპტინით მკურნალობის გადაწყვეტამდე გათვალისწინებული უნდა იქნას სარგებლის და რისკის თანაფარდობა.

EBC-ს შემთხვევაში შემდეგი პაციენტები გამოირიცხა HERA კვლევიდან. შესაბამისად არ არსებობს მონაცემები სარგებელი:რისკი თანაფარდობის შესახებ და მკურნალობა ასეთ პაციენტებში ვერ იქნება რეკომენდებული:

- დადასტურებული გულის მწვავე უკმარისობის ისტორია
- მაღალი რისკის არაკონტროლირებადი არითმიები
- სტენოკარდია, რომელიც საჭიროებს მკურნალობას
- კლინიკურად მნიშვნელოვანი სარქველების დაავადება
- ეკგ-ზე ტრანსმურული ინფარქტი
- ცუდად კონტროლირებადი ჰიპერტენზია

გულის ფუნქციონირება უნდა კონტროლირდებოდეს მკურნალობის დროს (ყოველ 3 თვეში). მონიტორინგი ხელს შეუწყობს პაციენტების გამოვლენას, რომელთაც უვითარდებათ გულის დისფუნქცია.

პაციენტებისათვის, რომელთაც უვითარდებათ გულის ასიმპტომური დისფუნქცია უმჯობესია უფრო ხშირი მონიტორინგი (ყოველ 6-8 კვირაში). თუ პაციენტს მუდმივად აღენიშნება მარცხენა ვენტრიკულური ფუნქციის დაქვეითება, მაგრამ რჩება ასიმპტომური, ექიმმა უნდა იფიქროს ჰერცეპტინით მკურნალობის შეწყვეტაზე თუ არ არის კლინიკური სარგებელი.

თუ LVEF ეცემა საწყისი მაჩვენებლიდან 10 ერთეულით და 50%-ზე დაბალია, ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს და დაახლოებით 3 კვირაში განმეორებით უნდა შეფასდეს LVEF. თუ LVEF არ გაუმჯობესდა ან კიდევ უფრო გაუარესდა ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა ჰერცეპტინით მკურნალობის სარგებელი აღემატება მასთან დაკავშირებულ რისკს.

ჰერცეპტინით მკურნალობის დროს განვითარებულ გულის სიმპტომურ უკმარისობას მკურნალობენ ასეთი შემთხვევებისათვის განკუთვნილი სტანდარტული მედიკამენტებით. ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს პაციენტებში, რომელთაც უვითარდებათ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულის მწვავე უკმარისობა გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა ჰერცეპტინით მკურნალობის სარგებელი აღემატება მასთან დაკავშირებულ რისკს.

ჰერცეპტინით მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის უსაფრთხოება პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ პრეპარატთან დაკავშირებული კარდიოტოქსიურობა არ არის შესწავლილი პროსპექტიულად. თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ პაციენტების უმრავლესობაში ბაზისურ კლინიკურ კვლევებში, რომელთაც განუვითარდათ გულის უკმარისობა, სტანდარტული მკურნალობა ეფექტური იყო. მკურნალობა მოიცავდა შარდმდენებს, საგულე გლიკოზიდებს და/ან ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორებს. გულის მხრივ სიმპტომების მქონე პაციენტების უმრავლესობამ, რომლებშიც ჰერცეპტინი კლინიკურად ეფექტური იყო გააგრძელეს ჰერცეპტინით მკურნალობა გულის მხრივ დამატებითი პრობლემების განვითარების გარეშე.

ბენზილის სპირტი, რომელიც კონსერვანტის სახით შედის 440 მგ-იანი ფლაკონის ბაქტერიოსტატიკური წყლის შემადგენლობაში, ტოქსიკურ ზემოქმედებას ახდენს ახალშობილებსა და 3 წლამდე ბავშვებში. ბენზილის სპირტის მიმართ ჰიპერმგრძობელობის მქონე პაციენტებისათვის გამსწვლად გამოყენებული უნდა იქნეს წყალი ინექციებისათვის, ამასთან თითოეული ფლაკონიდან გამოყენებული უნდა იყოს მხოლოდ ერთი დოზა. დარჩენილი პრეპარატი უნდა იქნეს გადაგდებული. საინექციო სტერილური წყალი 150 მგ-იანი დოზის გასახსნელად არ შეიცავს ბენზილის სპირტს.

2.4.2 ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და სხვა სახის ურთიერთქმედება

ადამიანებში ჰერცეპტინის სხვა პრეპარატებთან ურთიერთქმედების შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა. კლინიკურ კვლევებში ჰერცეპტინსა და ერთდროულად გამოყენებულ სხვა პრეპარატებს შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი რაიმე ურთიერთქმედება არ აღნიშნულა. (იხ. პარაგრაფი 3.2 ფარმაკოკინეტიკა).

2.5 ბამოყენება ბანსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულები

თუ თერაპიის პოტენციური სარგებელი დედისათვის არ გადაჭონის შესაძლო რისკს ბავშვისათვის, ჰერცეპტინის გამოყენებას ორსულობის დროს უნდა მოვერიდოთ. პოსტმარკეტინგულ სივრცეში ორსულებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს აღწერილია სანაყოფე წყლების სიმცირის შემთხვევები. უცნობია შეუძლია თუ არა ჰერცეპტინს დამაზიანებელი ზეგავლენა იქონიოს ნაყოფზე ან რეპროდუქტიულობაზე. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში რეპროდუქტიულობის დარღვევის ან ნაყოფის დაზიანების შემთხვევები არ დაფიქსირებულა (იხ. პარაგრაფი 3.3.1 ტერატოგენურობა).

2.5.2 მეძუძური დედები

გადადის თუ არა ტრასტუზუმაბი ქალის რძეში უცნობია. ვინაიდან ადამიანის IgG სეკრეტირებს დედის რძეში, ხოლო შესაძლო დამაზიანებელი მოქმედება ბავშვზე უცნობია, უმჯობესია პაციენტები მოერიდონ ძუძუთი კვებას ჰერცეპტინით მკურნალობის დროს. (იხ. პარაგრაფი 3.3.2 სხვა)

2.6 არასასურველი მოვლენები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ძუძუს კიბო

ძუძუს მეტასტაზური კიბო (MBC)

2 ბაზისურ კლინიკურ კვლევაში პაციენტებმა მიიღეს ჰერცეპტინი მონოთერაპიის სახით და პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში. პაციენტების დაახლოებით 50%-ს შეიძლება განუვითარდეს გვერდითი მოვლენები.

ყველაზე ხშირია ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომები, როგორცაა ცხელება და შემცივნება, რომელიც ძირითადად მოხდევს ჰერცეპტინის პირველ ინფუზიას. ჰერცეპტინთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები, რომლებიც 2 კლინიკურ კვლევაში გამოუვლინდა პაციენტების 15%-ზე მეტს იყო შემდეგი:

მთლიანი ორგანიზმი: ტკივილი მუცლის არეში, ასთენია, ტკივილი გულმკერდის არეში, შემცივნება, სიცხე, თავის ტკივილი, ტკივილი

საჭმლის მომნელებელი სისტემა: დიარეა, გულისრევა, ღებინება

საყრდენ მამოძრავებელი სისტემა: სახსრების ტკივილი, კუნთების ტკივილი

კანი და კანის დანამატები: გამონაყარი

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც 2 კლინიკურ კვლევაში გამოუვლინდა პაციენტების >1% და <10% იყო შემდეგი:

მთლიანი ორგანიზმი: ზურგის ტკივილი, გრიპის მსგავსი სიმპტომები, ინფექცია, კისრის ტკივილი, დისკომფორტის შეგრძნება, ჰიპერმგრძობლობის რეაქციები

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: ვაზოდilatაცია, სუპრავენტრიკულური ტაქიარითმია, ჰიპოტენზია, გულის უკმარისობა, კარდიომიოპათია, გულისცემის გახშირება

საჭმლის მომნელებელი სისტემა: უმადობა, შეკრულობა, დისპეპსია

სისხლი და ლიმფური სისტემა: ლეიკოპენია

მეტაბოლიზმი: პერიფერიული შეშუპება, შეშუპება

საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა: ძვლების ტკივილი

ნერვული სისტემა: შფოთვა, დეპრესია, თავბრუსხვევა, უძილობა, პარესთეზია, ძილიანობა, ჰიპერტონია, პერიფერიული ნეიროპათია

სასუნთქი სისტემა: ასთმა, ხველა, სუნთქვის გაძნელება, ეპისტაქსისი, ფილტვების დაზიანება, სითხე პლევრის ღრუში, ფარინგიტი, რინიტი, სინუსიტი

შარდსასქესო სისტემა: საშარდე გზების ინფექციები

კანი და კანის დანამატები: ქავილი, ოფლიანობა, ფრჩხილების დაზიანება, კანის სიმშრალე, ალოპეცია, აკნე, მაკულოპაპულური გამონაყარი.

სხვა, რანდომიზებულ კლინიკურ კვლევაში ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებმა მიიღეს დოცეტაქსელი ჰერცეპტინთან ერთად ან მის გარეშე. შემდეგი ცხრილი ასახავს არაჰემატოლოგიურ გვერდით

მოვლენებს, რომლებსაც ადგილი ჰქონდა პაციენტების $\geq 10\%$ -ში მკურნალობის მიხედვით:

ცხრილი 1 არაჰემატოლოგიურ გვერდით მოვლენები, რომელსაც ადგილი ჰქონდა პაციენტების $\geq 10\%$ -ში მკურნალობის მიხედვით

სისტემა	გვერდითი მოვლენა	ჰერცეპტინს პლიუს დოცეტაქსელი N=92 (%)	დოცეტაქსელი N=92 (%)
ზოგადი დარღვევები და მოქმედების ადგილის მდგომარეობა	ასთენია	45	41
	პერიფერიული შეშუპება	40	35
	დაღლილობა	24	21
	ლორწოვანის ანთება	23	22
	ცხელება	29	15
	ტკივილი	12	9
	ლეთარგია	7	11
	ტკივილი	11	5
	გულმკერდის არეში გრიპის მსგავსი დაავადება	12	2
	კუნთების რიგიდულობა	11	1
	კანის და კანქვეშა ქსოვილების დაზიანებები	ალოპეცია	67
ფრჩხილების დაზიანება		17	21
გამონაყარი		24	12
ერთემა		23	11
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ	გულისრევა	43	41
	ფაღარათი	43	36
	ღებინება	29	22
	შეკრულობა	27	23
	სტომატიტი	20	14
	ტკივილი მუცლის არეში	12	12
	დისპეპსია	14	5
ნერვული სისტემა	პარესთეზია	32	21
	თავის ტკივილი	21	18
	მადის	14	12
	გაუკუღმართება	11	5
საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა და შემაერთებელი ქსოვილები	კუნთების ტკივილი	27	26
	სახსრების ტკივილი	27	20
	კიდურების ტკივილი	16	16
	ზურგის ტკივილი	10	14

	ძვლების ტკივილი	14	6
სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის დაზიანებები	ხველა	13	16
	ქოშინი	14	15
	ფარინგოლარინგეული ტკივილი	16	9
	ცხვირიდან	18	5
	სისხლდენა	12	1
რინორეა			
ინფექციები და ინვაზიები	ნაზოფარინგიტი	15	6
თვალეების დაზიანებები	ცრემლის გაძლიერებული გამოყოფა	21	10
	კონიუნქტივიტი	12	7
სისხლძარღვების დაზიანებები	ლიმფური შეშუპება	11	6
მეტაბოლიზმის და კვების დარღვევები	უმაღლობა	22	13
გამოკვლევა	წონის მატება	15	6
ფსიქიატრიული დარღვევები	უძილობა	11	4
დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები	ფრჩხილების დაზიანება	11	7

TAnDEM არის ღია რანდომიზებული კვლევა, რომელიც ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში ადარებს მხოლოდ ანასტროზოლს ანასტროზოლს პლიუს ჰერცეპტინთან (იხ. პარაგრაფი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები). TAnDEM კვლევაში არ დაფიქსირებულა გვერდითი მოვლენების სიხშირის ცვლილება სხვა კვლევებთან შედარებით.

ძუძუს ადრეული კიბო (EBC)

HERA არის რანდომიზებული, ღია კვლევა ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე HER2-დადებით პაციენტებში (იხ. პარაგრაფი 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები). ცხრილი 2 ასახავს გვერდით მოვლენებს, რომლებიც დაფიქსირდა მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების $\geq 1\%$ -ში პირველ წელს.

ცხრილი 2 გვერდით მოვლენები, რომლებიც დაფიქსირდა მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების $\geq 1\%$ -ში მკურნალობის მიხედვით პირველ წელს

სისტემა	გვერდითი მოვლენა	მხოლოდ დაკვირვება N=1708 No. (%)	ჰერცეპტინი 1 წელი N=1678 No. (%)
	პაციენტების საერთო რიცხვი, რომელთაც	792 (46)	1179 (70)

	აღენიშნათ ერთი გვერდითი მოვლენა მაინც		
	გვერდითი მოვლენების საერთო რიცხვი	2251	5248
საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა და შემაერთებელი ქსოვილები	სასხრების ტკივილი* ზურგის ტკივილი* კიდურების ტკივილი კუნთების ტკივილი ძვლების ტკივილი მხრის ტკივილი გულმკერდის ტკივილი კუნთების სპაზმი* კუნთების და ძვლების ტკივილი	98 (6) 59 (3) 45 (3) 17 (<1) 26 (2) 29 (2) 24 (1) 3 (<1) 11 (<1)	137 (8) 91 (5) 60 (4) 63 (4) 49 (3) 30 (2) 26 (2) 45 (3) 17 (1)
ინფექციები და ინვაზიები	ნაზოფარინგიტი* გრიპი* ზემო სასუნთქი გზების ინფექციები საშარდე გზების ინფექციები რინიტი სინუსიტი ცისტიტი ფარინგიტი ბრონქიტი ჰერპეს ზოსტერი	43 (3) 9 (<1) 20 (1) 13 (<1) 6 (<1) 5 (<1) 11 (<1) 9 (<1) 9 (<1) 9 (<1)	135 (8) 69 (4) 46 (3) 39 (2) 36 (2) 26 (2) 19 (1) 20 (1) 18 (1) 17 (1)
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა	დაღლილობა* პერიფერიული შეშუპება ცხელება* ასთენია* შემცივნება* გულმკერდის ტკივილი* გრიპის მსგავსი დაავადება შეშუპება დისკომფორტი გულმკერდ არეში	44 (3) 38 (2) 6 (<1) 30 (2) - 22 (1) 3 (<1) 7 (<1) 2 (<1)	128 (8) 79 (5) 100 (6) 75 (4) 85 (5) 45 (3) 40 (2) 18 (1) 20 (1)
დარღვევები კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ	ფაღარათი* გულისრევა* ღებინება* მუცლის ტკივილი შეკრულობა ტკივილი მუცლის ზედა	16 (<1) 19 (1) 10 (<1) 16 (<1) 17 (<1) 15 (<1)	123 (7) 108 (6) 58 (3) 40 (2) 33 (2) 29 (2)

	ნაწილში დისპეპსია გასტრიტი სტომატიტი	9 (<1) 11 (<1) 1 (<1)	30 (2) 20 (1) 26 (2)
ნერვული სისტემა	თავის ტკივილი* თავბრუსხევა* პარესთეზია ვერტიგო	49 (3) 29 (2) 11 (<1) 7 (<1)	161 (10) 60 (4) 29 (2) 25 (1)
სისხლძარღვები	წამოწითლება ჰიპერტენზია*	84 (5) 35 (2) 40 (2)	98 (6) 64 (4) 42 (3)
კანი და კანქვეშა ქსოვილი	გამონაყარი* ქავილი ფრჩხილების დაზიანება* ონიქორექსისი ერითემა	10 (<1) 10 (<1) - 1 (<1) 7 (<1)	70 (4) 40 (2) 43 (3) 36 (2) 24 (1)
სასუნთქი სისტემის, გულმკერდის და შუასაყრის დაზიანებები	ხველა* ქოშინი ფარინგოლარინგეული ტკივილი ქოშინი ფიზიკური დატვირთვისას რინორეა ცხვირიდან სისხლდენა	34 (2) 26 (2) 8 (<1) 15 (<1) 5 (<1) 1 (<1)	81 (5) 56 (3) 32 (2) 21 (1) 24 (1) 24 (1)
რეპროდუქციული სისტემის და ძუძუს დაზიანება	მკერდის ტკივილი	19 (1)	24 (1)
ფსიქიატრია	უძილობა დეპრესია შფოთვა	31 (2) 34 (2) 19 (1)	58 (3) 51 (3) 39 (2)
გულის დაზიანებები	გახშირებული გულისცემა* გულის შეგუბებითი უკმარისობა ტაქიკარდია	12 (<1) 5 (<1) 5 (<1)	48 (3) 30 (2) 20 (1)
გამოკვლევები	განდევნის ფრაქციის შემცირება* წონის მატება	11 (<1) 17 (<1)	58 (3) 29 (2)
თირკმელები და შარდი	შარდის შეკავება	2 (<1)	17 (1)

* გვერდითი მოვლენები, რომლებიც პერცეპტივის ჯგუფში შეგვხვდა უფრო ხშირად (>2%), ვიდრე მხოლოდ დაკვირვები ჯგუფში და ამის გამო მიეწერა პერცეპტინს.

კუჭის შორსწასული კიბო

ToGA (BO18255E) არის რანდომიზებული, ღია მულტიცენტრული III ფაზის კვლევა HER2 დადებით კუჭის შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში ტრასტუზუმაბის ფტორპირიმიდინთან და ცისპლატინთან ერთად კომბინაციაში და მხოლოდ ქიმიოთერაპიის როგორც პირველი რივის მკურნალობის შესადარებლად. გვერდითი მოვლენები, რომლებიც ხშირად გვხვდება მოყვანილია მე-3-ე ცხრილში.

ცხრილი 3 ხშირი გვერდითი მოვლენები (ყველა სიმძიმის, სისშირე 10% და მეტი)

სისტემა/გვერდითი მოვლენა	ფტორპირიმიდინი/ ცისპლატინი (N=290) N (%)	ტრასტუზუმაბი/ ფტორპირიმიდინი/ ცისპლატინი (N=294) N (%)
კუჭნაწლავის სისტემა		
გულისრევა	184 (63)	197 (67)
ღებინება	134 (46)	147 (50)
ფაღარათი	80 (28)	109 (37)
შეკრულობა	93 (32)	75 (26)
სტომატიტი	43 (15)	72 (24)
მუცლის ტკივილი	42 (14)	46 (16)
სისხლი და ლიმფური სისტემა		
ნეიტროპენია	165 (57)	157 (53)
ანემია	61 (21)	81 (28)
თრომბოციტოპენია	33 (11)	47 (16)
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის მდგომარეობა		
დაღლილობა	82 (28)	102 (35)
ასთენია	53 (18)	55 (19)
ცხელება	36 (12)	54 (18)
ღორწოვანის ანთეზი	18 (6)	37 (13)
ნივთიერებათა ცვლის და კვების დარღვევა		
უმადობა	133 (46)	135 (46)
კანის და კანქვეშა ქსოვილის დაზიანება		
ხელის და ფეხის გულების ერთროდიზესთეზიის სინდრომი	64 (22)	75 (26)
ალოპეცია	27 (9)	32 (11)
გამოკვლევები		
წონის შემცირება	40 (14)	69 (23)
თირკმელები და შარდი		
თირკმელების დაზიანება	39 (13)	47 (16)
სასუნთქი სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი		
სლოკინი	28 (10)	34 (12)
ნერვული სისტემა		
თავბრუსხვევა	28 (10)	31 (11)

ინფექციები და ინვაზიები		
ნაზოფარინგიტი	17 (6)	37 (13)

შემდეგი ინფორმაცია მიესადაგება ყველა ჩვენებას:

ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომები

ჰერცეპტინის პირველი ინფუზიის მიმდინარეობისას პაციენტებს ხშირად აღენიშნებათ შემცივნება და/ან ცხლება. სხვა სიმპტომები შეიძლება იყოს გულისრევა, ღებინება, ტკივილი, ტრემორი, თავის ტკივილი, ხველა, თავბრუსხვევა, გამონაყარი, ასთენია და ჰიპერტენზია. როგორც წესი, ეს სიმპტომები სუსტად ან ზომიერადაა გამოხატული და ჰერცეპტინის განმეორებითი ინფუზიებისას იშვიათად ვლინდება. სიმპტომები იოლად კუპირებადია ანალგეტიკების ან სიცხისდამწვევი საშუალებების გამოყენებით – მეპერიდინი ან პარაცეტამოლი, ან ანტიჰისტამინური პრეპარატებით, მაგალითად დიფენჰიდრამინი (იხ. პარაგრაფი 2.2 დოზირება და მოხმარება). ზოგიერთი გვერდითი მოვლენა, როგორცაა ქოშინი, ჰიპოტენზია, ობსტრუქციული დაავადება, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, ჟანგბადის გაჯერების შემცირება და სუნთქვის უკმარისობა შეიძლება იყოს სერიოზული და პოტენციურად ფატალური (იხ. პარაგრაფი 2.4 სიფრთხილის ზომები).

ჰიპერმგრძობელობის რეაქცია

ცალკეულ შემთხვევებში აღწერილია ანაფილაქტოიდური რეაქციები

კარდიოტოქსიურობა

ძუძუს კიბო

ჰერცეპტინით მკურნალობისას პაციენტებს აღენიშნებათ გულის ფუნქციის დარღვევების ნიშნები და სიმპტომები როგორცაა: ქოშინი, ქოშინი წოლის დროს, ხველა, ფილტვის შეშუპება, S₃ გალოპი, განდევნის ფრაქციის შემცირება (იხ. პარაგრაფი 2.4 სიფრთხილის ზომები). გულის ფუნქციის დარღვევის განსაზღვრის კრიტერიუმის მიხედვით ინციდენტობა კვლევებში მერყობდა 9%-12% ჰერცეპტინი + პაკლიტაქსელი ჯგუფში, 1-4% მხოლოდ პაკლიტაქსელის ჯგუფთან შედარებით. ჰერცეპტინით მონოთერაპიისას სიხშირე იყო 6-9%. ყველაზე მაღალი სიხშირით გულის ფუნქციის დარღვევები აღინიშნა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინი+ანთრაციკლინი/ციკლოფოსფამიდი (27%-28%), რაც ბევრად უფრო მაღალი იყო მხოლოდ ანთრაციკლინი/ციკლოფოსფამიდის ჯგუფში (7%-10%). შემდგომ კვლევებში სადაც ხდებოდა გულის ფუნქციის პროსპექტიული დაკვირვება, გულის სიმპტომატური უკმარისობა აღენიშნათ ჰერცეპტინზე და დოცეტაქსელზე მყოფი პაციენტების 2,2%-ს და მხოლოდ დოცეტაქსელის შემთხვევაში 0%-ს.

კვლევაში HERA NYHA III-IV კლასის გულის უკმარისობა აღწერილი იქნა პაციენტების 0.6%-ში ერთწლიან ჯგუფში.

რადგანაც ჰერცეპტინის საბოლოო ნახევარდაშლის პერიოდი 28.5 დღეა (95% CI, 25.5-32.8 დღე), ტრასტუზუმაბი შეიძლება ცირკულაციაში იყოს

მკურნალობის შეწყვეტიდან 20 კვირამდე (95% CI, 18-24 კვირა). რადგანაც ამ პერიოდში ანთრაციკლინის გამოყენება შეიძლება დაკავშირებული იყოს გულის ფუნქციის დარღვევის გაზრდილ რისკთან, ამიტომ გულის ფუნქციის მონიტორინგთან ერთად რეკომენდებულია კარგად შეფასდეს რისკი და პოტენციური სარგებელი.

კუჭის შორსწასული კიბო

კვლევაში ToGA სკრინინგისას LVEF მაჩვენებელი იყო 64% (48-90%) ჯგუფში და 65% (50-86%) FP+H ჯგუფში.

ToGA-ში აღწერილი LVEF შემცირება ძირითადად იყო ასიმპტომური, ერთი შემთხვევის გარდა, სადაც ჰერცეპტინის ჯგუფში პაციენტის LVEF შემცირება დაემთხვა გულის უკმარისობას.

სკრინინგისას აღწერილი LVEF შემცირება

LVEF შემცირება: ყველაზე დაბალი პოსტსკრინინგული მნიშვნელობა	ფტორპირიმინი/ ცისპლატინი (N=290) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუზუმაბი/ ფტორპირიმინი/ ცისპლატინი (N=294) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)
*LVEF შემცირება ≥ 10 %-ით 50%-ზე დაბლა	1.1%	4.6%
აბსოლუტური მნიშვნელობა $< 50\%$	1.1%	5.9%
*LVEF შემცირება ≥ 10 %-ით $\geq 50\%$ -მდე	11.8%	16.5%

*ჩათვლილია მხოლოდ ის პაციენტები, რომელთა შეფასების მეთოდი იგივეა რაც იყო მათი საწყისი შეფასებისას (F+C, n=187 და H=FC, n=237)

გვერდითი მოვლენები გულის მხრივ

	ფტორპირიმინი/ ცისპლატინი (N=290) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუზუმაბი/ ფტორპირიმინი/ ცისპლატინი (N=294) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)
მოვლენების საერთო რაოდენობა	6%	6%

≥ 3 ხარისხის NCI CTCAE V3.0	*3%	**1%
--------------------------------	-----	------

*9 პაციენტს აღენიშნა 9 მოვლენა

** 4 პაციენტს აღენიშნა 5 მოვლენა

საერთო ჯამში, კარდიოტოქსიურობის მხრივ მკურნალობის და დაკვირვების ჯგუფებში განსხვავება არ ყოფილა

ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა

ძუძუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიისას ჰემატოტოქსიურობა იშვიათად ვითარდება. მე-3 ხარისხის ლეიკოპენია ჯანმოს კლასიფიკაციის მიხედვით, თრომბოციტოპენია და ანემია აღინიშნება პაციენტების 1%-ზე ნაკლებში. მე-4 ხარისხის ტოქსიურობის ნიშნები არ აღნიშნულა. ჰერცეპტინის გამოყენებამ პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში გაზარდა ჯანმოს კლასიფიკაციით მე-3 და მე-4 ხარისხის ჰემატოტოქსიურობის სიხშირე, პაკლიტაქსელის მონოთერაპიასთან შედარებით (34% და 21% შესაბამისად) ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა ასევე გაიზარდა იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ ჰერცეპტინით და დოცეტაქსელით მკურნალობაზე მხოლოდ დოცეტაქსელთან შედარებით (32% ხარისხის ნეიტროპენია 22%-თან შედარებით, NCI-CTC კრიტერიუმით). ჰერცეპტინის პლიუს დოცეტაქსელით მკურნალობისას ასევე გაიზარდა ფებრილური ნეიტროპენიის/ნეიტროპენიური სეფსისის შემთხვევები (23% 17%-თან შედარებით მხოლოდ დოცეტაქსელის შემთხვევაში).

NCI-CTC კრიტერიუმის გამოყენებით HERA კვლევაში ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 0.4 % განიცადა საწყისი მანევრებიდან წანაცვლება მე-3-ე ან მე-4-ე ხარისხამდე, ხოლო დაკვირვების ჯგუფში 0.6%.

კუჭის შორსწასული კიბო

სისხლის და ლიმფური სისტემის დარღვევების ორგანოთა სისტემის (SOC) მიხედვით კატეგორიზებული ყველაზე ხშირად დაფიქსირებული ≥3 ხარისხის გვერდითი მოვლენები, რომელთა გამოვლენის სიხშირემ შეადგინა მინიმუმ 1%, ნაჩვენებია ცხრილში:

	ფტორპირიმიდინი/ ცისპლატინი (N=290) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუზუმაბი/ ფტორპირიმიდინი/ ცისპლატინი (N=294) (პაციენტების % მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში)
ნეიტროპენია	30%	27%

ანემია	10%	12%
ფებრილური ნეიტროპენია	3%	5%
თრომბოციტოპენია	3%	5%

პაციენტების საერთო პროცენტულმა მაჩვენებელმა, რომლებსაც აღენიშნათ SOC-ის მიხედვით კატეგორიზებული ≥ 3 ხარისხის გვერდითი მოვლენები NCI CTCAE V3.0-ის მიხედვით, შეადგინა 38% FP ჯგუფში და 40% FP+H ჯგუფში.

საერთო ჯამში, ჰემატოტოქსიურობის მხრივ მკურნალობის და დაკვირვების ჯგუფებში განსხვავება არ ყოფილა.

ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობა

ძუძუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიისას ჯანმოს კლასიფიკაციით მე-3 და მე-4 ხარისხის ჰეპატოტოქსიურობა ჯანმოს კლასიფიკაციით აღინიშნა ავადმყოფების 12%-ში. მათგან 60%-ში ჰეპატოტოქსიურობის მოვლენები განვითარდა ღვიძლის მეტასტაზური დაზიანების პროგრესირების ფონზე.

ჯანმო-ს კლასიფიკაციით მე-3-ე და მე-4-ე ხარისხის ტოქსიურობა უფრო ნაკლები იყო პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ ჰერცეპტინით და პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე, ვიდრე იმ პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ მხოლოდ პაკლიტაქსელზე (7% და 15% შესაბამისად). მე-3 და მე-4 ხარისხი ნეფროტოქსიურობა არ აღინიშნულა.

კუჭის შორსწასული კიბო

კვლევაში ToGA ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობის მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა მკურნალობის და დაკვირვების ჯგუფებში.

NCICTCAE (v3.0) ≥ 3 ხარისხის ტოქსიურობა მნიშვნელოვნად მაღალი არ ყოფილა პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ მხოლოდ ჰერცეპტინით მკურნალობაზე იმათთან შედარებით ვინც იყო F+P ჯგუფში (3% და 2% შესაბამისად).

NCI-CTCAE (v3.0) ≥ 3 ხარისხის გვერდითი მოვლენები ჰეპატობილიარული სისტემის დაზიანებით: ჰიპერბილუბინემია იყო ერთადერთი გვერდითი მოვლენა და ჰერცეპტინის ჯგუფში არ ყოფილა F+P ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალი (1% და <1% შესაბამისად).

ფაღარათი

ძუძუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიაზე მყოფი პაციენტების 27%-ს აღენიშნა ფაღარათი. თავიდან მსუბუქიდან საშუალო სიმძიმის ფაღარათის

შემთხვევების ზრდა ასევე დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ ჰერცეპტინით პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში მკურნალობაზე იმათთან შედარებით ვინც იღებდა მხოლოდ პაკლიტაქსელს.

HERA კვლევაში ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 7% -ს ჰქონდა ფაღარათი.

კუჭის შორსწასული კიბო

ToGA კვლევაში 109 პაციენტს (37%) ჰერცეპტინის ჯგუფში და 80 პაციენტს (28%) შესადარებელ ჯგუფში ჰქონდა ნებისმიერი სიმძიმის ფაღარათი. NCI-CTCAE (v3.0) სიმძიმის კრიტერიუმის გამოყენებით ≥ 3 ხარისხის ფაღარათის სისშირე FP ჯგუფში იყო 4% და FP+H ჯგუფში 9%.

ინფექცია

ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში აღწერილი იქნა ინფექციების, პირველ რიგში ზემო სასუნთქი სისტემის მსუბუქი და კათეტერთან დაკავშირებული ინფექციების შემთხვევების ზრდა.

სერიოზული გვერდითი რეაქციები

ჩამოთვლილი სერიოზული რეაქციებიდან ჰერცეპტინით მონოთერაპიაზე ან კომბინირებულ ქიმიოთერაპიაზე მყოფ სულ ცოტა ერთ პაციენტს მაინც განუვითარდა ქვემოთ ჩამოთვლილიდან ერთ-ერთი მაინც.

ორგანიზმი მთლიანად: ჰიპერმგრძობელობის რეაქცია, ანაფილაქსია და ანაფილაქსიური შოკი, კოორდინირებული მოძრაობის დარღვევა, სეფსისი, შემცივნება და სიცხე, ასთენია, ცხელება, ტრემორი, თავის ტკივილი, პარეზი, გულმკერდის ტკივილი, დადლილობა.

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: კარდიომიოპათია, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, გულის შეგუბებითი უკმარისობის ზრდა, განდევნის ფრაქციის შემცირება, ჰიპოტენზია, სითხე პერიკარდიუმის ღრუში, ბრადიკარდია, ცერებროვასკულური დარღვევები

საჭმლის მომნელებელი სისტემა: ღვიძლის უჯრედების დაზიანება, ფაღარათი, გულისრევა და ღებინება

სისხლი და ლიმფური სისტემა: ლეიკოზი, ფებრილური ნეიტროპენია, ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია

ინფექციები: ცელულიტი, წითელი ქარი

სასუნთქი სისტემა: ბრონქოსპაზმი, ქოშინი, ფილტვის მწვავე შემუპება, სუნთქვის უკმარისობა

კანი და დანამატები: გამონაყარი

2.6.1.1 ლაბორატორიული მაჩვენებლების დარღვევები

იხ. თავი 2.6.1

2.6.2 პოსტ მარკეტინგი

ქვემოთ ჩამოთვლილი დამატებითი სერიოზული რეაქციებიდან სულ ცოტა ერთ პაციენტს მაინც განუვითარდა ერთ-ერთი მაინც პოსტ მარკეტინგულ სივრცეში:

მთლიანი ორგანიზმი: ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომები, პერიფერიული შეშუპება, ძვლების ტკივილი, კომა, მენინგიტის, ცერებრული შეშუპება, ცნობიერების შეცვლა

გულ-სისხლძარღვთა სისტემა: გულის უკმარისობა, კარდიოგენური შოკი, პერიკარდიტი, ჰიპერტენზია

საჭმლის მომნელებელი სისტემა: პანკრეატიტი, ღვიძლის უკმარისობა, სიყვითლე

სისხლი და ლიმფური სისტემა: ანემია, პროთრომბინის დაქვეითება

საყრდენ-მამოძრავებელი სისტემა: კუნთების ტკივილი

სასუნთქი სისტემა: ქოშინი, ჰიპოქსია, ხორხის შეშუპება, სუნთქვის გაძნელება, სუნთქვის გაძნელების სინდრომი მოზრდილებში, სითხე პლევრის ღრუში, ფილტვის ფიბროზი

თირკმელები: გლომერულონეფროპათია, თირკმელების უკმარისობა

კანი და დანამატები: დერმატიტი, ურტიკარია

გრძნობის ორგანოები: სიყრუე

2.7 დოზის გადაჭარბება

კლინიკურ კვლევებში პრეპარატის დოზის გადაჭარბების შემთხვევები არ ყოფილა. ჰერცეპტინის 10 მგ/კგ-ზე მეტი ერთჯერადი დოზის შეყვანა არ შესწავლილა.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ტრასტუზუმაბი არის დნმ წარმოებული ჰუმანიზირებული ანტისხეული, რომელიც სელექტიურად ურთიერთქმედებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2 (HER2) უჯრედგარე დომენტთან. ანტისხეული მიეკუთვნება IgG კლასს, რომელიც შეიცავს ადამიანის ჩარჩო რეგიონებს და anti-p185 HER2 ანტისხეულების კომპლემენტარულ-განმსაზღვრელ უბნებს, რომლებიც უკავშირდებიან HER2.

პროტონკოგენი HER2 ან c-erbB2 კოდირებას უკეთებს ერთეულ ტრანსმემბრანულ გადამტანს, რეცეპტორისმაგვარ ცილას მასით 185 kDa, რომელიც სტრუქტურულად ახლოსაა ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან. HER2 ჰიპერექსპრესია აღინიშნება ძუძუს პირველადი კიბოს შემთხვევათა 25-30%-ში და კუჭის შორსწასული კიბოს 6.8-42.6%-ში. რასაც თან ახლავს HER2 ცილის ექსპრესიის მომატება სიმსივნის უჯრედების ზედაპირზე, რის შედეგად აღვილი აქვს HER2 რეცეპტორის კონსტიტუციონალურ აქტივაციას.

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა სიმსივნესაც ახასიათებს HER2 ამპლიფიკაცია ან ჰიპერექსპრესია დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენის დრო უფრო ნაკლებია იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთა სიმსივნესაც არ ახასიათებს HER2 ამპლიფიკაცია ან ჰიპერექსპრესია.

in vitro კვლევებშიც და ცხოველებშიც ტრასტუზუმაბმა აჩვენა HER2 ჰიპერექსპრესირებადი კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვის უნარი. *in vitro* ტრასტუზუმაბით განპირობებული ანტისხეულებზე დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობა (ADCC) შერჩევითად გამოვლინდა HER 2 ჰიპერსეკრეტირებად უჯრედებზე, იმ უჯრედებთან შედარებით რომლებიც არ ახდენენ HER2-ის ჰიპერსეკრეციას.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

ეფექტურობა

ძუძუს კიბო

ძუძუს მეტასტაზური კიბო (MBC)

კლინიკურ კვლევებში ჰერცეპტინი გამოყენებული იქნა HER 2 ჰიპერსეკრესირებადი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებშიც უეფექტო იყო ერთი ან რამოდენიმე ქიმიოთერაპიული რეჟიმი.

ჰერცეპტინი ასევე გამოყენებული იქნა კლინიკურ კვლევებში HER 2 ჰიპერსეკრესირებადი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში როგორც პირველი რიგის მკურნალობა პაკლიტაქსელთან ან ანთრაციკლინთან (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) და ციკლოფოსფამიდთან კომბინაციაში.

პაციენტებს, რომლებიც ადრე იმყოფებოდნენ ანთრაციკლინზე დამყარებულ ადიუვანტურ მკურნალობაზე, მკურნალობდნენ პაკლიტაქსელით (175 მგ/მ² გადასხმა 3 საათის განმავლობაში) ჰერცეპტინთან ერთად ან მის გარეშე.

HER 2 ჰიპერსეკრესირებადი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში ჰერცეპტინით, როგორც მეორე ან მესამე რიგის მკურნალობა განაპირობებს 15% პასუხის სიხშირეს და 13-თვიან სიცოცხლის ხანგრძლივობას.

ჰერცეპტინის გამოყენება პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში პირველი რიგის თერაპიის სახით ძუძუს HER2 ჰიპერექსპრესირებადი მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებში სარწმუნოდ აუმჯობესებს დროს დაავადების პროგრესირებამდე მხოლოდ პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან შედარებით. პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში დრო დაავადების პროგრესირებამდე საშუალოდ გაიზარდა 3.9 თვით (6.9 თვე 3-ის მაგივრად). პასუხი და სიცოცხლის ხანგრძლივობა 1 წლის შემდეგ ასევე გაიზარდა ჰერცეპტინით და პაკლიტაქსელით კომბინირებული მკურნალობისას, მხოლოდ პაკლიტაქსელთან შედარებით.

ჰერცეპტინი დოცეტაქსელთან კომბინაციაში როგორც პირველი რიგის მკურნალობა ასევე შესწავლილი იქნა ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებში ჩატარებულ რანდომიზებულ, კონტროლირებად კვლევაში. ჰერცეპტინის და დოცეტაქსელის კომბინაციამ მნიშვნელოვნად გაზარდა პასუხის სიხშირე (61% 34%-თან შედარებით) და გაახანგრძლივა საშუალოდ დრო დაავადების პროგრესირებამდე (5.6-თვით) მხოლოდ დოცეტაქსელთან შედარებით. სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა ასევე გაიზარდა კომბინირებულ მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში იმათთან შედარებით ვინც იღებდა მხოლოდ დოცეტაქსელს (31.2 თვე 22.7-თან შედარებით).

კომბინირებული მკურნალობა ჰერცეპტინით და ანასტროზოლით

ჰერცეპტინი როგორც პირველი რიგის მკურნალობა ანასტროზოლთან კომბინაციაში შესწავლილი იქნა HER2-ის ჰიპერექსპრესირებადი, ჰორმონ-რეცეპტორ (მაგ. ესტროგენ-რეცეპტორ (ER) და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორ (PR)) დადებითი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში. პროგრესირების გარეშე სიცოცხლის ხანგრძლივობა გაიზარდა 2-ჯერ ჰერცეპტინს პლიუს ანასტროზოლის ჯგუფში მხოლოდ ანასტროზოლთან შედარებით (4.8 თვე 2.4 თვესთან შედარებით). სხვა პარამეტრების გაუმჯობესება კომბინირებული მკურნალობისას იყო შემდეგი: საერთო პასუხი (16.5% 6.7%-თან შედარებით), კლინიკური სარგებლის სიხშირე (42.7% 27.0%-თან შედარებით), დრო პროგრესირებამდე (4.8 თვე 2.4 თვესთან შედარებით). პასუხამდე დროის და პასუხის ხანგრძლივობის მხრივ 2 ჯგუფს შორის განსხვავება არ დაფიქსირებულა. კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში სიცოცხლის ხანგრძლივობა საშუალოდ გაიზარდა 4.6 თვით. განსხვავება არ ყოფილა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, მაგრამ პაციენტების ნახევარზე მეტი ანასტროზოლის ჯგუფიდან გადაყვანილ იყვნენ ჰერცეპტინის შემცველ რეჟიმზე დაავადების პროგრესირების შემდეგ. ჰერცეპტინს პლიუს ანასტროზოლის ჯგუფში პაციენტების 52%-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა იყო სულ ცოტა 2 წელი მაინც, მაშინ როცა მხოლოდ ანასტროზოლის ჯგუფში პაციენტების მხოლოდ 45%-ში იყო იგივე შედეგი.

ძუძუს ადრეული კიბო (EBC)

ადიუვანტური მკურნალობისას ჰერცეპტინი შესწავლილი იქნა მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ კვლევაში (HERA), რომელიც ჩატარდა ოპერაციის, ქიმიოთერაპიის და სხივური თერაპიის (თუ საჭირო იყო) შემდეგ HER2 დადებით ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში

ერთწლიანი 3 კვირაში ერთხელ ჰერცეპტინით მკურნალობის შესადარებლად მხოლოდ დაკვირვებასთან. პაციენტებმა, რომლებიც მოხვდნენ ჰერცეპტინის ჯგუფში, მიიღეს ჰერცეპტინის პირველი დარტყმითი დოზა 8მგ/კგ და შემდეგი დოზები 6მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ერთი წლის განმავლობაში.

ეფექტურობის ამსახველი შედეგები HERA კვლევიდან მოყვანილია ცხრილში:

ცხრილი 4 ერთწლიანი ეფექტურობის შედეგები HERA კვლევიდან

პარამეტრი	დაკვირვება N=1693	ჰერცეპტინი 1 წელი N=1693	P მნიშვნელობა დაკვირვებასთან შედარებით	რისკის თანაფარდობა დაკვირვებასთან შედარებით
დაავადების გარეშე სიცოცხლე -პაციენტების რიცხვი მოვლენით -პაციენტების რიცხვი მოვლენის გაგრეშე	219 (12.9%) 1474 (87.1%)	127 (7.5%) 1566 (92.5%)	<0.0001	0.54
რეციდივის გარეშე სიცოცხლე -პაციენტების რიცხვი მოვლენით -პაციენტების რიცხვი მოვლენის გაგრეშე	208 (12.3%) 1485 (87.7%)	113 (6.7%) 1580 (93.3%)	<0.0001	0.51
შორეული ლოკალიზაციის დაავადების გარეშე სიცოცხლე -პაციენტების რიცხვი მოვლენით -პაციენტების რიცხვი მოვლენის გაგრეშე	184 (10.9%) 1508 (89.1%)	99 (5.8%) 1594 (94.6%)	<0.0001	0.50
სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა (სიკვდილი) -პაციენტების რიცხვი მოვლენით -პაციენტების რიცხვი მოვლენის გაგრეშე	40 (2.4%) 1653 (97.6%)	31 (1.8%) 1662 (98.2%)	0.24	0.75

პირველადი გამოსავალის თვალსაზრისით, სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაავადების ნიშნების გარეშე, ფარდობითი რისკის აბსოლუტურ მაჩვენებელში გადაყვანისას 2-წლიანი სიცოცხლის ხანგრძლივობა დაავადების ნიშნების გარეშე 7.6% გაუმჯობესებული იყო ჰერცეპტინის ჯგუფში (85.8% vs 78.2%).

კუჭის შორსწასული კიბო

ეფექტურობის შედეგები ToGA კვლევიდან მოყვანილია მე-5-ე ცხრილში. კვლევაში ჩართული იყვნენ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ კუჭის ან გასტროეზოფაგური შეერთების HER2-დადებითი არაოპერაბელური ლოკალურად შორსწასული ან მორეციდივე და/ან მეტასტაზური ადენოკარცინომა, რომელიც არ ექვემდებარებოდა მკურნალობას. პირველადი გამოსავალი იყო საერთო გადარჩენა, რომელიც განისაზღვრა როგორც დრო რანდომიზაციის თარიღიდან ნებისმიერი მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილამდე. ანალიზის დროისათვის 349 რანდომიზებული პაციენტიდან გარდაიცვალა 349: 182 პაციენტი (62.8%) საკონტროლო ჯგუფში და 167 პაციენტი (56.8%) მკურნალობის ჯგუფში (4). უმრავლეს შემთხვევაში სიკვდილი გამოწვეული იყო თანმდევი კიბოთი.

საერთო გადარჩენა მნიშვნელოვნად გაუმჯობესდა ჰერცეპტინი+კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინის ჯგუფში კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინის ჯგუფთან შედარებით ($p=0.0046$, Long-Rank ტესტი). სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინის ჯგუფში იყო 11.1 თვე, ხოლო ჰერცეპტინი+კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინის ჯგუფში 13.8 თვე. სიკვდილის რისკი შემცირდა 26%-ით (რისკის თანაფარდობა [HR] 0.74 95% fI [0.60-0.91]) ჰერცეპტინის ჯგუფში კაპეციტაბინი/5-FU-ს ჯგუფთან შედარებით (4).

Post-hoc ქვეჯგუფის ანალიზი აჩვენებს, რომ სამიზნე სიმსივნე HER2-ის უფრო მაღალი დონით (IHC2+FISH და IHC 3+/FISH სტატუსის მიუხედავად) აჩვენებს მკურნალობის უფრო მაღალ ეფექტს. საშუალო საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობა HER2-ის მაღალი ექსპრესიის ჯგუფში იყო 11.8 თვე 16 თვესთან შედარებით 0.65 (95% CI 0.51-0.83) და საშუალო პროგრესირების გარეშე სიცოცხლე იყო 5.5 თვე 7.6 თვესთან შედარებით, HR 0.64 (95% CI 0.51-0.79) კაპეციტაბინი/5-FU და ცისპლატინისათვის და ჰერცეპტინი+კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინისათვის შესაბამისად.

ცხრილი 5 ეფექტურობის შედეგები* BO18255 კვლევიდან

პარამეტრი	FP N=290	FP+H N=294	HR (95% CI)	p მნიშვნელობა
სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა, საშუალო თვეები	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
პროგრესირების გარეშე სიცოცხლე, საშუალო თვეები	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
დრო დაავადების პროგრესირებამდე, საშუალო თვეები	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
პასუხის საშუალო სიხშირე, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
პასუხის ხანგრძლივობა საშუალო თვეები	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001

FP: ფტორპირიმინი/ციტოსილატინი

FP+H: ფტორპირიმინი/ციტოსილატინი + ჰერცეპტინი

^a რისკი

იმუნოგენურობა

ადამიანის ანტი-ტრასტუშუმების ანტისხეულები აღმოჩენილი იქნა 903 პაციენტიდან ერთში, რომელსაც ალერგიის გამოვლინებები არ ჰქონია.

3.2 შარმაკოკინეტიკა

ტრასტუშუმების ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იქნა ძუძუს მეტასტაზირებადი და ადრეული კიბოთი ავადმყოფებში. I ფაზის კვლევებში პრეპარატის შეყვანისას ხანმოკლე ინფუზიების სახით დოზებში 10, 50, 100, 250 და 500 მგ კვირაში ერთხელ მისი ფარმაკოკინეტიკა დამოკიდებული იყო დოზაზე. დოზის გაზრდისას იზრდებოდა ნახევრადგამოყოფის პერიოდი, ხოლო პრეპარატის კლირენსი კლებულობდა.

ძუძუს კიბო

ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში ძუძუს კიბოს დროს

ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრასტუშუმების დარტყმითი დოზით-4მგ/კგ და შემდეგ ყოველკვირეული შემანარჩუნებელი დოზით-2მგ/კგ, I, II და III ფაზის ბაზისური კვლევების მონაცემებზე დაყრდნობით და პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური მეთოდის გამოყენებით შესწავლილი იქნა ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში.

ამ შეფასებაში ტრასტუშუმების ტიპიური კლირენსი იყო 0.225ლ/დღეში და განაწილების ტიპიური მოცულობა იყო 2.95 ლ, შესაბამისი ნახევარდაშლის პერიოდით 28.5 დღე (95CI, 25.5-32.8 დღე). წონასწორობის მდგომარეობაში ყოველკვირეული AUC (არე მრუდის ქვეშ) 578 მგ·დღე/ლ, პიკური კონცენტრაცია 110 მგ/ლ და ნარჩენი კონცენტრაცია 66 მგ/ლ უნდა მიიღწეოდეს 143 დღეში, ან დაახლოებით 20 კვირაში. დროის იგივე ინტერვალში სავარაუდო ტრასტუშუმების ელიმინაციისათვის ჰერცეპტინით მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ.

ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრასტუშუმების დარტყმითი დოზით-8 მგ/კგ და შემდეგ 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზით-6მგ/კგ, ნარჩენი კონცენტრაციის-63 მგ/ლ წონასწორობა მიღწეული იქნა მე-13-ე ციკლზე. კონცენტრაციები მსგავსი იყო იმისა რაც აღწერილი იყო ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში.

ერთდროულად ქიმიოთერაპიის (ანთრაციკლინი ან ციკლოფოსფამიდი, პაკლიტაქსელი ან დოცეტაქსელი) გამოყენებას არ ჰქონია გავლენა ტრასტუშუმების ფარმაკოკინეტიკაზე. ერთდროულად ანასტროზოლის გამოყენებას არ ჰქონია გავლენა ტრასტუშუმების ფარმაკოკინეტიკაზე.

კუჭის შორსწასული კიბო

ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში კუჭის შორსწასული კიბოს დროს

კუჭის შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრასტუზუმაბის დარტყმითი დოზით-8მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ და შემდეგ 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზით-6მგ/კგ, III ფაზის 18255 კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით და პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური მეთოდის გამოყენებით შესწავლილი იქნა ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში. ამ შეფასებაში ტრასტუზუმაბის ტიპური კლირენსი იყო 0.378ლ/დღეში და განაწილების ტიპური მოცულობა იყო 3.91 ლ, შესაბამისი ნახევარდაშლის პერიოდით 12.2 დღე.

წონასწორობის მდგომარეობაში საშუალო AUC (არე მრუდის ქვეშ) მნიშვნელობა (წონასწორობის 3 კვირიან პერიოდში) ტოლია 1030 მგ·დღე/ლ, წონასწორობის საშუალო C_{max} არის 128 მგ/ლ და საშუალო C_{min} არის 23 მგ/ლ. წონასწორული კონცენტრაციები უნდა მიიღწეოდეს 49 დღეში, ან დაახლოებით 7 კვირაში.

3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ შემთხვევებში

დეტალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები ხანშისესულებში, თირკმლების ან ღვიძლის დაზიანებების მქონე პირებში არ ჩატარებულა.

ხანშიშესულები

ასაკი არ ახდენს ზეგავლენას ტრასტუზუმაბის განაწილებაზე (იხ. პარაგრაფი 2.2 დოზირება და გოყენება).

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1 ტერატოგენურობა

რეპროდუქციული კვლევები ჩატარდა მაკაკებში (*Macaca fascicularis*) ადამიანებში გამოყენებულ შემანარჩუნებელ დოზაზე (კვირაში 2მგ/კგ) 25-ჯერ მეტი დოზის გამოყენებით. ნაყოფიერების დარღვევის ან ნაყოფზე უარყოფითი გავლენის შემთხვევები აღწერილი არ ყოფილა. თუმცა, როცა ვაფასებთ რეპროდუქციული ტოქსიურობის რისკს ადამიანებში, მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ HER2 რეცეპტორის ფორმა მღრნელებში და ემბრიონის სიკვდილი მღრნელებში, რომელტაც არ აქვთ ეს რეცეპტორი. დაფიქსირდა ტრასტუზუმაბის გაღწევა პლაცენტაში ნაყოფის განვითარების ადრეულ (გესტაციის 20-50 დღე) და გვიან (120-150 დღე) ეტაპებზე.

3.3.2 სხვა

ლაქტაცია

კვლევა ჩატარდა მაკაკებში (*Macaca fascicularis*) ადამიანებში გამოყენებულ პერცეპტინის შემანარჩუნებელ დოზაზე (კვირაში 2მგ/კგ) 25-ჯერ მეტი დოზის გამოყენებით. კვლევამ აჩვენა, რომ ტრასტუზუმაბი სეკრეტირდება რძეში. ტრასტუზუმაბის არსებობას ახალშობილი მაიმუნების შრატში

დაბადებიდან ერთ თვემდე არ გამოუწვევია ზრდასთან და განვითარებასთან დაკავშირებული რაიმე უარყოფითი მოვლენა.

4. შარმაცვებში მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ფლაკონები

შეინახეთ 2-8 °C-ზე.

მომზადებული ხსნარის ვარგისიანობა

440 მგ ფლაკონები

ბაქტერიოსტატიკური საინექციო წყლის მეშვეობით მომზადებული ჰერცეპტინის ხსნარი სტაბილურია 28 დღის განმავლობაში 2-8°C ტემპერატურაზე. ვინაიდან ბაქტერიოსტატიკური წყალი შეიცავს კონსერვანტს, მომზადებული ხსნარის მომხარება შესაძლებელია მრავალჯერადად. 28 დღის შემდეგ გამოუყენებელი ნარჩენები გადაგებული უნდა იქნეს. თუ ჰერცეპტინს ხსნიან უკონსერვანტო წყალში, მაშინ მისი ნარჩენი 24 საათის შემდეგ უნდა გადაიგდოს.

მომზადებული ხსნარის გაყინვა არ შეიძლება.

150 მგ ფლაკონები (დოზა ერთჯერადი მოხმარებისათვის)

საინექციო წყალში გახსნის შემდეგ პროდუქტი ფიზიკურად და ქიმიურად მდგრადია 48 საათის განმავლობაში 2-8 °C-ზე (არ გაყინოთ).

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, გახსნილი პროდუქტის შემდგომი განზავება უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ. თუ შემდგომი განზავება არ ხდება დაუყოვნებლივ, მაშინ შენახვის და დრო და პირობები შემდგომ განზავებამდე არის მომხმარებლის პასუხისმგებლობა და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8 °C-ზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა გახსნა ხდება კონტროლირებად და გარანტირებულ ასეპტიკურ პირობებში.

გახსნილი პროდუქტის შემცველი საინექციო ხსნარის ვარგისიანობის ვადა

საინფუზიო ხსნარი (0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარი ინფუზიისათვის), რომელიც შეიცავს გახსნილ პროდუქტს ფიზიკურად და ქიმიურად მდგრადია 24 საათი (არ შეინახოთ 30 °C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე).

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, ჰერცეპტინის საინფუზიო ხსნარის გამოყენება უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ. თუ მოხმარება არ ხდება დაუყოვნებლივ, მაშინ შენახვის დრო და პირობები გამოყენებამდე მომხმარებლის პასუხისმგებლობა და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8 °C-ზე, გარდა იმ შემთხვევებისა როცა გახსნა ხდება კონტროლირებად და გარანტირებულ ასეპტიკურ პირობებში.

4.2 ბანსაკუთრებული მითითებები გამოყენებისათვის, მოყვრობისა და გაღებებისათვის

გამოყენებული უნდა იქნას ადექვატური ასეპტიკური ტექნიკა.

ჰერცეპტინის 440 მგ-იანი ფლაკონი იხსნება 1.1% ბენზილის სპირტის შემცველ საინექციო ბაქტერიოსტატიკური წყლის 20 მლ-ში, რომელიც თან ახლავს პრეპარატს. შედეგად ვღებულობთ კონცენტრატს მრავალჯერადი შეყვანისათვის, რომელიც შეიცავს ტრასტუზუმაბის 21 მგ-ს 1 მლ-ში და რომლის pH არის 6.0. სხვა გამსხენელების გამოყენება არ არის რეკომენდებული.

ჰერცეპტინის 150 მგ-იანი ფლაკონი იხსნება 7.2 მლ სტერილურ საინექციო წყალში.

სიფრთხილესა საჭირო ჰერცეპტინის ხსნარის მომზადებისას. ხსნარის მომზადებისას ზედმეტმა ნჯღრევამ და აქაფებამ შეიძლება გაართულოს ჰერცეპტინის მთლიანი დოზის ამოღება ფლაკონიდან.

ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 440 მგ-იანი ფლაკონი:

1. სტერილური შპრიცის გამოყენებით ლიოფილიზებული ჰერცეპტინის შემცველ ფლაკონში შეუშვით 20 მლ ბაქტერიოსტატიკური საინექციო წყალი. წყლის ნაკადი მომართეთ ლიოფილიზატისაკენ
2. დაატრიალეთ სინჯარა ფრთხილად იმისათვის რომ ხელი შეუწყოთ გახსნას. არ შმანჯღრიოთ!

ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 150 მგ-იანი ფლაკონი:

1. სტერილური შპრიცის გამოყენებით ლიოფილიზებული ჰერცეპტინის შემცველ ფლაკონში შეუშვით 7.2 მლ **სტერილური** საინექციო წყალი. წყლის ნაკადი მომართეთ ლიოფილიზატისაკენ
2. დაატრიალეთ სინჯარა ფრთხილად იმისათვის რომ ხელი შეუწყოთ გახსნას. არ შმანჯღრიოთ!

ხსნარის მოზადებისას ცოტა ქაფის წარმოქმნა ჩვეულებრივი მოვლენაა. დააყოვნეთ ფლაკონი შეხების გარეშე დაახლოებით 5 წუთი. მომზადებული ხსნარი გამჭვირვალეა და შეიძლება იყოს უფერო ან მკრთალი-ყვითელი. შიგნით არ უნდა იყოს თვალისთვის შესამჩნევი ნაწილაკები.

განზავეების ინსტრუქციები:

განსაზღვრეთ საჭირო ხსნარის რაოდენობა:

- ტრასტუზუმაბის დარტყმით დოზაზე- 4 მგ/კგ ტრასტუზუმაბი, ან შემანარჩუნებელ დოზაზე – 2 მგ/კგ დაყრდნობით:

მოცულობა (მლ) = სხეულის მასა (კგ) X დოზა (4მგ/კგ დარტყმითი და 2მგ/კგ შემანარჩუნებელი)

21 (მგ/მლ, დამზადებული ხსნარის კონცენტრაცია)

- ტრასტუზუმაბის დარტყმით დოზაზე- 8 მგ/კგ ტრასტუზუმაბი, ან მომდევნო 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელ დოზაზე – 6 მგ/კგ დაყრდნობით:

$$\text{მოცულობა (მლ)} = \frac{\text{სხეულის მასა (კგ)} \times \text{დოზა (მგ/კგ დარტყმითი ან 6მგ/კგ შემანარჩუნებელი)}}{21 \text{ (მგ/მლ, დამზადებული ხსნარის კონცენტრაცია)}}$$

მომზადებული ხსნარის კონცენტრატის ფლაკონიდან საჭიროა ხსნარის შესაბამისი მოცულობის ამოღება და შემდეგ მისი შეყვანა ნატრიუმის ქლორიდის 0.9% 250 მლ-იან ინფუზიურ პაკეტში. გამოყენებული არ უნდა იქნას დექსტროზა (5%) (იხ. პარაგრაფი 4.3 შეუთავსებლობა). შემდეგ ინფუზიური პაკეტი ფრთხილად უნდა გადააბრუნოთ ხსნარის შესარეველ ქაფის წარმოქმნის გარეშე. პარანეტერული გამოყენების პრეპარატები უნდა შემოწმდნენ მექანიკური მინარევების არსებობაზე და შეფერილობის შეცვლაზე. ინფუზიური ხსნარი შეყვანილი უნდა იქნეს მომზადებისთანავე.

4.3 შეუთავსებლობა

ჰერცეპტინის ხსნარი შეთავსებადია პოლივინილქლორიდის და პოლიეთილენის ინფუზიურ პაკეტებთან. პრეპარატის გახსნა გლუკოზის 5% ხსნარში არ შეიძლება, ვინაიდან ეს იწვევს ცილების აგრეგაციას.

არ შეიძლება ჰერცეპტინის შერევა და გახსნა სხვა პრეპარატებთან ერთად.

გამოყენებელი/ვადაგასული წამლის გადაგდება

წამლების თავისუფლად გადაგდება გარემოში მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. წამლები არ უნდა ჩაისხას/ჩაიყაროს წყალში და საყოფაცხოვრებო ნაგავში. თუ მოსაწვდომია თქვენს რეგიონში, გამოიყენეთ სპეციალური “შესაგროვებელი სისტემები”.

4.4 გამოშვების ფრომა და შეფუთვა

150 მგ-იანი ფლაკონი

1 შეკვრა შეიცავს ჰერცეპტინის 1 ფლაკონს ტრასტუზუმაბის 150 მგ-ით

440 მგ-იანი ფლაკონი

1 შეკვრა შეიცავს ჰერცეპტინის 1 ფლაკონს ტრასტუზუმაბის 440 მგ-ით + 1 20 მლ-იანი ბაქტერიოსტატიკური წყლის ფლაკონი, რომელიც შეიცავს ბენზილის სპირტს.

წამალი: შეინახეთ ბავშვებისათვის ხელმიუწვდომელ ადგილას

2009 წლის სექტემბერი

150 მგ-იანი ფლაკონი

დამზადებულია: F. Hoffmann-La Roche Ltd, ბაზელი, შვეიცარია

440 მგ-იანი ფლაკონი

დამზადებულია: F. Hoffmann-La Roche Ltd, (ბაზელი, შვეიცარია)-თვის
Genetech Inc (სამხრეთ სან ფრანცისკო, აშშ) –ის მიერ