

ინსტრუქციაში განსაკუთრებით საყურადღებო ინფორმაცია
ამ თავში მოცემული ინფორმაცია არის არასრული იმისათვის რომ
პერჯეტა გამოყენებული იქნას უსაფრთხოდ და ეფექტურად. სრული
ინფორმაცია იხილეთ ინსტრუქციის შემდეგ თავებში.

პერჯეტა® (პერტუმუმაბი) ინტრავენური ინფუზია
პირველად დამტკიცდა აშშ-ში: 2012

გაფრთხილება: მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია და ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა
გაფრთხილებები სრული სახით იხილეთ ინსტრუქციაში.

- **მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია:** პერჯეტაში მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს სუბკლინიკურად და კლინიკურად გამოხატული გულის უკმარისობა, რომელიც მანიფესტირდება LVEF შემცირებით და CHF-ით. საჭიროა შეფასდეს გულის ფუნქციური მდგომარეობა მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის კურსის განმავლობაში. პერჯეტაში მკურნალობა უნდა შეწყდეს მნიშვნელოვანად გამოხატული და კლინიკურად დადასტურებული მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის გამოვლენის შემთხვევაში (2.3, 5.1, 6.1)
- **ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა:** პერჯეტაში მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს ემბრიო-ფეტალური სიკვდილი და დაბადების შემდგომი დეფექტები. აცნობეთ პაციენტებს აღნიშნული რისკების შესახებ და შეასწავთ კონტრაცეფციის გამოყენების აუცილებლობა აღნიშნულის თავიდან ასაცილებლად (5.2, 8.1, 8.3)

ბოლო პერიოდის ძირითადი ცვლილებები

თერაპიული ჩვენება და მიღების წესი (1.2)	12/2017
დოზირება და მიღების წესი (2.1, 2.2, 2.3)	12/2017
განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1, 5.3, 5.4)	12/2017

თერაპიული ჩვენება და მიღების წესი

პერჯეტა არის HER2/neu რეცეპტორის ანტიგენისტი და გამოიყენება:

- ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში HER2-პოზიტიური მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების (MBC) სემკურნალოდ, რომლებსაც იქამდე არ ჩატარებიათ ანტი-HER2 თერაპია ან ქიმიოთერაპიის კურსი მეტასტაზური დაავადების გამო. (1.1)
- გამოიყენება ტრასტუმუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში,
 - ნეოადიუვანტური მკურნალობის სახით HER2-დადებითი, ლოკალურად გავრცელებული, ანთებითი, ან ადრეული სტადიის სარძევე ჯირკვლის კიბოთი დაავადებული პაციენტების სამკურნალოდ (> 2.0 სმ დიამეტრის ან ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზებით), როგორც სარძევე ჯირკვლის ადრეული კიბოს სრული სამკურნალო სქემის ნაწილი (1.2, 2.2, 14.2)
 - ადიუვანტური მკურნალობის სახით HER2-დადებითი, ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღნიშნულ რეციდივის მაღალი რისკი (1.2, 2.2, 14.3)

დოზირება და მიღების წესი

- **დასაშვებია პრეპარატის მხოლოდ ინტრავენური ინფუზიის სახით გამოყენება.** არ შეიძლება მისი ვენაში სწრაფად ან ბოლუსით მიღება (2.4)
- HER2 ტე სტირება: უნდა მოხდეს FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტების გამოყენება სპეციალიზებულ მაღალკვალიფიციურ ლაბორატორიაში. (2.1)
- პერჯეტას რეკომენდებული საწყისი დოზაა 840 მგ 60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით, ხოლო შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 420 მგ 30-60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით. (2.2)
- MBC: გამოიყენეთ პერჯეტა ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში ინტრავენური ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. (2.2)
- ნეოადიუვანტური კურსი: გამოიყენეთ პერჯეტა ტრასტუმუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ოპრეატივად ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 3-დან 6-მდე ციკლის სახით (2.2)
- ადიუვანტური კურსი: გამოიყენეთ პერჯეტა ტრასტუმუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან ერთად ინტრავენური ინფუზიის სახით ოპრეატივის შემდგომ პერიოდში ყოველ 3 კვირაში ერთხელ, მთლიანობაში 1 წლის მანძილზე (სულ 18 ციკლამდე). (2.2)

დოზირების ფორმები

- ინექცია: 420 მგ/14 მლ ერთჯერადი დოზის შემცველი ფლაკონი(3)

წინააღმდეგელობები

პერჯეტა უკუნაჩვენებია პაციენტებისათვის, რომლებსაც ცნობილია, რომ აღნიშნულ მომატებული მგრძობელობა პერტუმუმაბის ან მისი რომელიმე შემადგენლის მიმართ. (4)

განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები: არასასურველი რეაქციის ნიშნებისა და სიმპტომების გამოვლენად აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება. ინფუზიასთან დაკავშირებული მნიშვნელოვანი რეაქციის გამოვლენის შემთხვევაში საჭიროა გადასხმის შეწყვეტა ან ინფუზიის შეწყვეტა და შესაბამისი სამკურნალო საშუალებების მიღება (5.3)
- ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები/ანაფილაქსია: არასასურველი რეაქციის ნიშნებისა და სიმპტომების გამოვლენად აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება. თუ პაციენტს განუვითარდა მწვავე ჰიპერმგრძობელობის რეაქცია, ინფუზია დაუყოვნებლივ შეწყდეს და დაიწყეთ შესაბამისი სამკურნალო საშუალებების მიღება (5.4)

გვერდითი რეაქციები

სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზური კიბო

- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (> 30%), რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტაში ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში მკურნალობის დროს იყო დიარეა, ალოპეცია, ნეიტროპენია, გულის რევა, დაღლილობის შეგრძნება, გამონაყარი და პერიფერიული ნეი რომათია. (6.1)

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა

- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (> 30%), რომლებიც ახლდა პერჯეტაში მკურნალობას ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში იყო ალოპეცია, დიარეა, გულის რევა და ნეიტროპენია (6.1)
- პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში 3 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა FEC -ის 3 ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო: დაღლილობის შეგრძნება, ალოპეცია, დიარეა, გულის რევა, ღებინება და ნეიტროპენია. (6.1)
- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (> 30%), რომლებიც ახლდა პერჯეტაში მკურნალობას დოცეტაქსელთან ან, კარბოპლატინთან და ტრასტუმუმაბთან (TCH) კომბინაციაში იყო: დაღლილობა, ალოპეცია, დიარეა, გულის რევა, ღებინება, ნეიტროპენია, თრომბოციტოპენია და ანემია (6.1)
- პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმუმაბთან და პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში 4 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა ddAC -ის 4 ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო: გულის რევა, დიარეა, ალოპეცია, დაღლილობის შეგრძნება, ყაბზობა, პერიფერიული ნეიროპათია და თავის ტკივილი. (6.1)
- პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში 4 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა FEC -ის 4 ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო: დიარეა, გულის რევა, ალოპეცია, ასთენია, ყაბზობა, დაღლილობის შეგრძნება, ლორწოვანის ანთება, ღებინება, მიაღვია და ანემია (6.1).

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა

- ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (> 30%), რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტაში ტრასტუმუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მკურნალობის დროს იყო: დიარეა, გულის რევა, ალოპეცია, დაღლილობის შეგრძნება, პერიფერიული ნეი რომათია, და ღებინება (6.1)

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ აცნობეთ Genentech ნომერზე 1-888-835-2555 ან FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები: პერჯეტაში მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა განისაზღვროს მდებრივი პაციენტის ორსულობის სტატუსი. (8.3)

იხ 17 პაციენტისთვის საკონსულტაციო ინფორმაცია

Revised: 12/2017

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

გაფრთხილება: მარცხენა პარაკეტის დისფუნქცია და ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა

- 1 თერაპიული ჩვენება და მიღების წესი
 - 1.2 ადრეული ძუძუს კიბო (EBC)
- 2 დოზირება და მიღების წესი
 - 2.1 პაციენტის შერჩევა
 - 2.2 რეკომენდებული დოზები და სქემები
 - 2.3 დოზის მოდიფიცირება
 - 2.4 მედიკამენტის მიღებისთვის მომზადება
- 3 დოზირების ფორმები
- 5 განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები
 - 5.2 ნაყოფის მიმართ ტოქსიურობა
 - 5.4 მომატებული მგრძნობელობის რეაქციები/ანაფილაქსია
- 6 გვერდითი რეაქციები
 - 6.1 კლინიკური კვლევები
 - 6.2 იმუნოგენობა
- 7 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება
- 8 გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში
 - 8.1 ორსულობა
 - 8.2 ლაქტაცია
 - 8.3 რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები
 - 8.4 გამოყენება პედიატრიაში
 - 8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში (გერიატრიული)
 - 8.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება
- 11 ზოგადი მონაცემები
- 12 კლინიკური ფარმაკოლოგია
 - 12.1 მოქმედების მექანიზმი
 - 12.6 ელექტროკარდიოგრაფია
- 13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია
 - 13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ნაყოფიერების (ფერტილობის) დარღვევა
- 14 კლინიკური კვლევები
 - 14.3 სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა
- 16 მოწოდება/შენახვის და მოხმარების პირობები
 - 16.1 მოწოდების პირობები
- 17 პაციენტისთვის საკონსულტაციო ინფორმაცია

* Sections or subsections omitted from the Full Prescribing Information are not listed.

სრული ინფორმაცია

- გაფრთხილება:** მარცხენა პარაკუჭის დისფუნქცია და ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა
- **მარცხენა პარაკუჭის დისფუნქცია:** პერჯეტათი მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს სუბკლინიკურად და კლინიკურად გამოხატული გულის უკმარისობა, რომელიც მანიფესტირდება LVEF შემცირებით და CHF-ით. საჭიროა შეფასდეს გულის ფუნქციური მდგომარეობა მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის კურსის განმავლობაში. პერჯეტათი მკურნალობა უნდა შეწყდეს მნიშვნელოვანად გამოხატული და კლინიკურად დადასტურებული მარცხენა პარაკუჭის დისფუნქციის გამოვლენის შემთხვევაში [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.3), განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიტერთხილის ზომები (5.1) და გვერდითი რეაქციები (6.1)].
 - **ემბრიო-ფეტალური ტოქსიურობა:** პერჯეტათი მკურნალობამ შეიძლება გამოიწვიოს ემბრიო-ფეტალური სიკვდილი და დაბადების შემდგომი დეფექტები. აცნობეთ პაციენტებს აღნიშნული რისკების შესახებ და შეახსენეთ კონტრაცეფციის გამოყენების აუცილებლობა აღნიშნულის თავიდან ასაცილებლად [იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიტერთხილის ზომები (5.2) და გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.1) (8.3)].

1 თერაპიული ჩვენება და მიღების წესი

1.1 სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზური კიბო

პერჯეტა ნაჩვენებია ტრასტუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში HER2-დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს პაციენტებში, რომლებსაც არ ჩატარებიათ მეტასტაზური დაავადების გამო წინასწარი HER2 სანინაალმდეგო მკურნალობა ან ქიმიოთერაპია [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.2) და კლინიკური კვლევები (14.1)].

1.2 ადრეული ძუძუს კიბო (EBC)

პერჯეტა ნაჩვენებია ტრასტუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში

- ნეოადიუვანტური მკურნალობის სახით HER2-დადებითი, ლოკალურად გავრცელებული, ანთებითი, ან ადრეული სტადიის სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში (> 2.0 სმ დიამეტრის ან ლიმფურ კვანძებში მეტასტაზებით), როგორც სარძევე ჯირკვლის ადრეული კიბოს სრული სამკურნალო სქემის ნაწილი [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.2) და კლინიკური კვლევები (14.2)].
- ადიუვანტური მკურნალობის სახით HER2-დადებითი, ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ რეციდივის მაღალი რისკი [იხ. დოზირება და მიღების წესი (2.2) და კლინიკური კვლევები (14.3)].

2 ღოზირება და მიღების წესი

2.1 პაციენტის შერჩევა

პაციენტი უნდა შეირჩეს სიმსივნური ქსოვილის ნიმუშებში HER2 ცილის ჰიპერექსპრესიის ან HER2 გენის ამპლიფიკაციის შესწავლის საფუძველზე [იხ. ღოზირება და მიღების წესი (1) და კლინიკური კვლევები(14)]. HER2 ცილის ჰიპერექსპრესიის და HER2 გენის ამპლიფიკაციის შეფასება უნდა მოხდეს FDA-ის მიერ დამტკიცებული სპეციფიურად ტუქუს კიბოს კვლევისთვის განსაზღვრული ტესტების გამოყენებით სპეციალიზებულ მაღალკვალიფიციურ ლაბორატორიაში. HER2 ცილის ჰიპერექსპრესიის და HER2 გენის ამპლიფიკაციის განმსაზღვრელი FDA-ის მიერ დამტკიცებული ტესტების შესახებ ინფორმაციისათვის მისდიეთ ბმულს: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

არასწორ ლაბორატორიულ შეფასებას, რაც თავის მხრივ განპირობებულია ქსოვილის ფიქსაციის დარღვევით, სპეციფიური რეაგენტების არასაკმარისი ღოზით მოხმარებით, შეფასების სპეციფიური ინსტრუქციებიდან გადახვევით, და საკონტროლო ტესტების უგულვებელყოფით, რომლებიც მოწოდებულია შეფასების ვალიდაციის მიზნით, მიყვაროთ მცდარ შედეგებამდე.

2.2 რეკომენდებული ღოზები და სქემები

პერჯეტას რეკომენდებული საწყისი ღოზაა 840 მგ 60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით, ხოლო შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 420 მგ 30-60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით.

პერჯეტასთან კომბინაციაში გამოყენებისას ტრასტუმუმაბის რეკომენდებული საწყისი ღოზაა 8 მგ/კგ 90 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 6 მგ/კგ ღოზით 30-დან 90 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით.

პერჯეტა, ტრასტუმუმაბი და ტაქსანები მიღებული უნდა იქნას თანმიმდევრობით. პერჯეტას და ტრასტუმუმაბის მიღება შეიძლება ნებისმიერი თანმიმდევრობით. ტაქსანების ის ღოზა მიღებული უნდა იქნას პერჯეტას და ტრასტუმუმაბის შემდეგ. პერჯეტას ყოველი ინფუზიის შემდეგ რეკომენდებულია 30-60 წუთის მანძილზე დაკვირვება პაციენტზე და მხოლოდ შემდეგ ტრასტუმუმაბის ან ტაქსანებით ინფუზის ჩატარება [იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.3)].

პაციენტებს რომლებიც მკურნალობენ ანტრაციკლინზე დაფუძნებული რეჟიმით, პერჯეტას და ტრასტუმუმაბის ინფუზია უნდა ჩატარდეთ ანტრაციკლინების კურსის დამთავრების შემდეგ.

სარძევე ჭირკვლის მეტასტაზური კიბო (MBC)

პერჯეტასთან კომბინაციაში გამოყენებისას დოცეტაქსელის რეკომენდებული საწყისი დოზაა 75 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზიის სახით. დოცეტაქსელის საწყისი დოზის კარგად ატანის შემთხვევაში შეიძლება დოზის გაზრდა 100მგ/მ²-დე ყოველი 3 კვირის შემდეგ.

სარძევე ჭირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა

პერჯეტას მიღება უნდა მოხდეს ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 3-დან 6 ციკლამდე, როგორც სარძევე ჭირკვლის ადრეული კიბოს ერთ-ერთი სამკურნალო სქემის ნაწილი [იხ. კლინიკური კვლევები (14.2)]:

- პერჯეტას ოთხი ციკლი ოპერაციამდე ტრასტუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში, რომელსაც მოსდევს ფლუორურაცილის, ეპირუბიცინის და ციკლოფოსფამიდის 3 პოსტოპერაციული ციკლი (FEC), როგორც მოცემულია NeoSphere-ში
- FEC-ის სამი ან ოთხი ციკლი ოპერაციამდე, რომელსაც მოსდევს პერჯეტას 3 ან 4 ციკლი ოპერაციამდე დოცეტაქსელთან და ტრასტუმაბთან კომბინაციაში, როგორც არის აღწერილი TRYPHAENA და BERENICE, შესაბამისად.
- პერჯეტას ექვსი ციკლი ოპერაციამდე დოცეტაქსელთან, კარბოპლატინთან და ტრასტუმაბთან (TCH) კომბინაციაში (დოცეტაქსელის დოზის მომატება 75 მგ/მ² ზემოთ არ არის რეკომენდებული), როგორც არის აღწერილი TRYPHAENA
- ინტენსიური დოზირებით (dose-dense) მონოდედებული დოქსორუბიცინის და ასევე ინტენსიური დოზირებით (ddAC) მონოდედებული ციკლოფოსფამიდის ოთხი ციკლი ოპერაციამდე ცალკეული სახით (კომბინაციის გარეშე), რომელსაც მოსდევს პერჯეტას 4 ციკლი ოპერაციამდე პაქლიტაქსელთან და ტრასტუმაბთან კომბინაციაში, როგორც აღწერილია BERENICE

ქირურგიული ჩარევის შემდეგ, პაციენტებმა უნდა გააგრძელონ პერჯეტას და ტრასტუმაბის კურსით მურნალობა მომდევნო 1 წლის მანძილზე (18-ციკლამდე)

სარძევე ჭირკვლის კიბოს ადიუვანტური მურნალობა

პერჯეტას მიღება უნდა მოხდეს ტრასტუმაბთან კომბინაციაში ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 1 წლის მანძილზე (18 ციკლამდე) რეციდივის განვითარებამდე ან არამართვდაი ტოქსიურობის გამოვლენის შემთხვევაში, რომელიც პირველად განვითარდება. , როგორც სარძევე ჭირკვლის ადრეული კიბოს სრული სამკურნალო სქემის ნაწილი; აღნიშნული რეჟიმის ნაწილს წარმოადგენს ასევე ანტრაციკლინსა-და/ან ტაქსანებზე დაფუძნებული სტანდარტული ქიმიოთერაპიის კურსი, როგორც აღწერილია APHINITY-ში. პერჯეტა და ტრასტუმაბი უნდა დავიწყოთ ტაქსანების შემცველი პირველივე ციკლის 1 დღეს [იხ. კლინიკური კვლევები (14.3)].

2.3 ღობის მოდიფიცირება

დაგვიანებული ან გამოტოვებული ღობების შემთხვევაში, თუ ორ მომდევნო ინფუზიას შორის ინტერვალი 6 კვირაზე ნაკლებია უნდა მოხდეს 420 მგ პერჯეტას შეყვანა. არ არის საჭირო გეგმით გათვალისწინებულ მომდევნო გადასხმამდე მოცდა. თუ ორ მომდევნო ინფუზიას შორის ინტერვალი არის 6 კვირა ან მეტი, ასეთ შემთხვევაში ხელახლა უნდა მიენოდოს პერჯეტას სანყისი ღობა - 840 მგ 60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით, რასაც მოყვება შემდგომ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 420 მგ პერჯეტა 30-60 წთ-ის განმავლობაში ინტრავენური ინფუზიის სახით.

ტრასტუმაბის შეწყვეტის შემთხვევაში უნდა შეწყდეს პერჯეტათი მკურნალობაც.

პერჯეტას შემთხვევაში ღობის შემცირება არ არის რეკომენდებული.

ქიმიოთერაპიული კურსის მოდიფიცირებისათვის მიმართეთ შესაბამის ანოტაციას.

მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF):

მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შეფასება(LVEF) უშუალოდ პერჯეტას დანყებამდე და რეგულარული ინტერვალებზე შემთხვევაში მკურნალობის მანძილზე - მოცემულია ცხრილში 1. ცხრილში ასევე მოცემულია ღობის მოდიფიცირების რეკომენდაციები LVEF-ის დარღვევის შემთხვევაში[*იხ.განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.1)*].

ცხრილი 1 ღობის მოდიფიცირება მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის შემთხვევაში

	მკურნალობამდე LVEF:	LVEF -ის მონიტორინგი	LVEF -ის დაქვეითების გამო პერჯეტას და ტრასტუმაბის შეჩერება 3 კვირით :		პერჯეტას და ტრასტუმაბის კურსის განახლება 3 კვირის შემდეგ LVEF აღდგენის შემთხვევაში:	
			ან	ან	ან	ან
მეტასტაზური ტუტეს კიბო	50%	~12 კვირა	<40%	40%-45% - სანყისი მაჩვენებლიდან 10%- ით ერთეულით დაქვეითების დროს	>45%	40%-45% - სანყისი მაჩვენებლიდან <10%-ით ერთეულით დაქვეითების დროს
ადრეული ტუტეს კიბო	55%*	~12 კვირაში (ერთჯერ ნეოადიუვანტური მკურნალობის დროს)	<50% - სანყისი მაჩვენებლიდან 10%- ის ერთეულით დაქვეითების დროს	ან სანყისი მაჩვენებლიდან		
				50%	<10%-ის ერთეულით დაქვეითების	

					დროს
--	--	--	--	--	------

*პაციენტები რომლებიც იმყოფებიან ანტრაციკლინ- ქიმიოთერაპიაზე ანტრაციკლინის დამთავრების შემდეგ LVEF უნდა აღემატებოდეს 50% -ს სანამ დაიწყებენ პერტეტა და ტრასტუმაბით მკურნალობას.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

პერტეტას ინფუზიის სიჩქარე უნდა შემცირდეს ან შეწყდეს თუ პაციენტს განუვითარდა ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქცია [იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.3)].

ჰიპერმგრძობლობის რეაქციები/ანაფილაქსია

თუ პაციენტს განუვითარდა მწვავე ჰიპერმგრძობლობის რეაქცია, ინფუზია დაუყოვნებლივ უნდა შეწყდეს [იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.4)].

2.4 მედიკამენტის მიღებისთვის მომზადება

დასაშვებია მხოლოდ პრეპარატის ინტრავენური ინფუზიის სახით მიღება. არ შეიძლება მისი ვენაში სწრაფად ან ბოლუსით მიღება. არ შეუიძლია პერტეტა სხვა მედიკამენტს.

მომზადება

ინფუზიისთვის ხსნარი მოამზადეთ ასეპტიკის წესების დაცვით:

- პარენტერალური გზით მისაღები მედიკამენტი გამოიყენებამდე უნდა შემოწმდეს ვიზუალურად - შეიცავს თუ არა მყარ ნაწილაკებს და ხომ არ გაუფერულდა.
- ფლაკონიდან ამოიღეთ პერტეტას ხსნარის მხოლოდ საჭირო მოცულობა.
- განზავეთ 0.9% ნატრიუმის ქლორიდის 250 მლ ხსნარში PVC ან არა-PVC პოლიოლეფინის საინფუზიო პაკეტში.
- განზავებული ხსნარი აურიეთ პაკეტის ნაბი ამოტრიალებით. არ აანჯღრიოთ ხსნარი.
- განზავებული ხსნარი გამოიყენეთ მომზადებისთანავე.
- თუ საინფუზიოდ მომზადებული ხსნარი მაშინვე არ გამოიყენეთ, დაყოვნების შემთხვევაში უნდა შეინახოთ 2°C-დან 8°C-მდე 24 სთ მანძილზე.
- განზავეთ მხოლოდ 0.9% ნატრიუმის ხსნარში. არ გამოიყენოთ დექსტროზას (5%) ხსნარი.

3 დოზირების ფორმები

ინექცია: 420 მგ/14 მლ (30 მგ/ლ) ერთჯერადი დოზის შემცველი ფლაკონი

4 წინააღმდეგჩვენებები

პერჯეტა უკუნაჩვენებია პაციენტებისათვის, რომლებსაც ცნობილია, რომ აღენიშნებათ მომატებული მგრძობილობა პერტუმუმების ან მისი რომელიმე შემავსებლის მიმართ.

5 განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

5.1 მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია

HER2 აქტივობის დამორგუნავი პრეპარატების, მათ შორის პერჯეტას მიღებისას დაფიქსირდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) შემცირების შემთხვევები. პერჯეტას დაწყებამდე და შემდგომ რეგულარულად მთელი მკურნალობის განმავლობაში უნდა შეფასდეს LVEF, რათა დავრწმუნდეთ, რომ LVEF არის ნორმის ფარგლებში. თუ LVEF შემცირდა და შემდგომი გადასხმების კვალდაკვალ LVEF მონაცემი აღარ გაუმჯობესდა, აუცილებელია პერჯეტას და ტრასტუმუმების შეწყვეტა [იხ. დოზირება და მიღების წესი(2.3)].

კლინიკურ კვლევაში CLEOPATRA, სარძევე ჯირკვლის მეტასტაზური კიბოთი დაავადებულ პაციენტებში პერჯეტას, პერცეპტინისა და დოცეტაქსელის კომბინაციით მკურნალობისას, სიმპტომური მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის (LVSD) დარღვევისა ან მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) შემცირების შემთხვევათა სიხშირე პლაცებოსთან, რომელიც თავის მხრივ კომბინაციაშია ტრასტუმუმბსა და დოცეტაქსელთან, შედარებით არ გაზრდილა [იხ. კლინიკური კვლევები(14.1)]. მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია გამოვლინდა პერჯეტათი მკურნალობის ჯგუფში 4% -ში ხოლო პლაცებოს ჯგუფში 8% -ში. სიმპტომური მარცხენა პარკუჭის სისტოლური დისფუნქცია (გულის შეგუბებითი უკმარისობა) პერჯეტათი მკურნალობის ჯგუფში გამოვლინდა 1%-ს და პლაცებოს ჯგუფში 2%-ს [იხ. გვერდითი რეაქციები (6.1)]. თუმცა განდევნის ფრაქციის დაქვეითების მეტი რისკი აღინიშნება პაციენტებში, რომელთაც ჩატარებული აქვთ მკურნალობა ანტრაციკლინით ან გულმკერდის მიდამოს სხივური თერაპია.

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ნეოადიუვანტურ მკურნალობას (NEOSPHERE) მარცხენა პარკუჭის სისტოლური დისფუნქცია (LVSD) უფრო ხშირად გვხვდებოდა პერჯეტათი მკურნალობის ჯგუფში, ვიდრე ტრასტუმუმბითა და დოცეტაქსელით მკურნალობის ჯგუფში. LVEF-ის დაქვეითების შემთხვევათა მეტი სიხშირე დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობენ პერჯეტათი ტრასტუმუმბთან და დოცეტაქსელთან ერთად; მთელი მკურნალობის მანძილზე LVEF-ის შემცირება > 10%-ით და მისი მაჩვენებლის ჩამოსვლა 50% -ზე ქვემოთ გამოვლინდა ნეოადიუვანტური ტრასტუმუმბით და დოცეტაქსელით ნამკურნალები პაციენტების 2%-ში, მაშინ როდესაც იგივე მონაცემები გამოვლინდა პაციენტების 8% რომლებიც მკურნალობდნენ ნეოადიუვანტური პერჯეტათი ტრასტუმუმბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში. მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია აღინიშნა პაციენტების 0.9%-ში ნეოადიუვანტური ტრასტუმუმბის და დოცეტაქსელის კომბინაციით მკურნალობისას, რომელიც დარღვებოდა ნეოადიუვანტური პერჯეტას, ტრასტუმუმბთან და

დოცეტაქსელთან კომბინაციაში მკურნალობას, სადაც მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია გამოვლინდა პაციენტების 3%. სიმპტომური მარცხენა პარკუჭის სისტოლური ფუნქციის (LVSD) დარღვევის 0.9 % აღინიშნა ნეოადიუვანტური პერჯეტას ტრასტუმაბთან კომბინაციაში გამოყენებით სამკურნალო ჯგუფში, მაშინ როცა კვლევის დანარჩენ 3 მიმართულებაში არ გამოვლინდა არცერთი შემთხვევა. LVEF აღდგა $\geq 50\%$ -მდე ყველა პაციენტში.

მკურნალობის მთელი პერიოდის მანძილზე პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ნეოადიუვანტური პერჯეტათი TRYPHAENA კვლევაში, LVEF $> 10\%$ -ით შემცირება და მისი მაჩვენებლის ჩამოსვლა 50% -ზე ქვემოთ გამოვლინდა შემთხვევათა 7 % -ში პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის ჯგუფში და FEC შემდგომი პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელი მკურნალობის ჯგუფში; შემთხვევათა 16 % აღინიშნა ჯგუფში სადაც იყო მკურნალობა ჩატარებული პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით; 11 % გამოვლინდა ჯგუფში, სადაც მკურნალობა ტარდებოდა პერჯეტას და TCH კომბინაციით. LVD-ს სიხშირე იყო 6 % პერჯეტა + ტრასტუმაბი და FEC -ს შემდგომი პერჯეტა + ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელის ჯგუფებში; ასევე 4 % აღინიშნა პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და FEC შემდგომი დოცეტაქსელის ჯგუფში; 3% იმ ჯგუფში, სადაც მკურნალობა ტარდებოდა პერჯეტას და TCH კომბინაციით. სიმპტომური LVSD 4% ოდენობით გამოვლინდა პაციენტების ჯგუფში, რომლებიც მკურნალობდნენ პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით; 1% ჯგუფში, სადაც მკურნალობა ტარდებოდა პერჯეტას და TCH კომბინაციით; აღსანიშნავია რომ პერჯეტა+ ტრასტუმაბის და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით მკურნალობის ჯგუფებში არ დაფიქსირებულა სიმპტომური LVD არცერთი შემთხვევა. LVEF აღდგა $\geq 50\%$ -მდე ყველა პაციენტში ერთის გარდა.

BERENICE-ს კვლევაში ჩართული პაციენტებიდან, რომლებიც იმყოფებოდნენ ნეოადიუვანტური პერჯეტათი მკურნალობის რეჟიმში, აღნიშნულ პერიოდში LVEF შემცირება $> 10\%$ -ით და მისი მაჩვენებლის ჩამოსვლა 50% -ზე ქვემოთ, რაც ფასდებოდა ECHO/MUGA გამოკვლევით გამოვლინდა შემთხვევათა 7 % -ში პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის ჯგუფში და ddAC შემდგომი პაკლიტაქსელით მკურნალობის ჯგუფში; 2 % აღინიშნა ჯგუფში სადაც იყო მკურნალობა ჩატარებული პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით; განდევნის ფრაქციის შემცირება (ასიმპტომური გამოვლინდა LVD) გამოვლინდა შემთხვევათა 7 % -ში პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის ჯგუფში და ddAC შემდგომი პაკლიტაქსელით მკურნალობის ჯგუფში; 4 % აღინიშნა ჯგუფში სადაც იყო მკურნალობა ჩატარებული პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით ნეოადიუვანტურ პერიოდში. სიმპტომური LVSD- ის (NYHA Class III/IV Congestive Heart Failure) 2 % აღინიშნა ჯგუფში სადაც იყო მკურნალობა ჩატარებული პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და ddAC შემდგომი პაკლიტაქსელით მკურნალობის ჯგუფში; არ

გამოვლენილა არცერთ პაციენტში რომლებიც მკურნალობდნენ პერტეტა + ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და FEC შემდგომი დოცეტაქსელით ნეოადიუვანტურ პერიოდში.

APHINITY –ში ჩართული პაციენტებიდან, რომლებიც იტარებდნენ ნეოადიუვანტური პარტეტათი მკურნალობას, აღნიშნულ პერიოდში სიმპტომური გულის უკმარისობის(NYHA Class III/IV), რომელსაც თან სდევს LVEF-ის მაჩვენებლის შემცირება > 10% -ით და იგივე მაჩვენებლის ჩამოსვლა 50% -ზე ქვემოთ, გამოვლინდა შემთხვევათა <1% (0.6% -პერტეტათი მკურნალობის ჯგუფში, ხოლო vs. 0.2% პლაცებოს ჯგუფში). იმ პაციენტებიდან რომელთაც განუვითარდათ სიმპტომური გულის უკმარისობა : პერტეტას სამკურნალო ჯგუფში 47 % -ს და პლაცებოს ჯგუფში 67%-ს მდგომარეობა გაუუმჯობესდა აღნიშნული პათოლოგიის კუთხით(LVEF 2 ჯერ თანმიმდევრული გაზომვის/შეფასების შედეგად დაფიქსირდა 50%-ზე მეტი) მონაცემების დალუქვის მომენტისთვის. ასეთი შემთხვევების დიდი ნაწილი მოდიოდა (86%) ანტრაციკლინებით სამკურნალო ჯგუფში. ასიმპტომური ან მცირედ გამოხატული სიმპტომატიკით, გულის უკმარისობის(NYHA Class II), LVEF, მაჩვენებლის შემცირება > 10% -ით და იგივე მაჩვენებლის ჩამოსვლა 50% -ზე ქვემოთ, გამოვლინდა შემთხვევათა 3% პერტეტათი სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 3 % პლაცებოს ჯგუფში, აქედან პერტეტას სამკურნალო ჯგუფში 80 % -ს და პლაცებოს ჯგუფში 81%-ს მდგომარეობა გაუუმჯობესდა აღნიშნული პათოლოგიის კუთხით მონაცემების დალუქვის მომენტისთვის.

პერტეტა შესწავლილი არ არის შემდეგ შემთხვევებში:მკურნალობის დაწყებამდე მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია LVEF 50%; ანამნეზში გულის შეგუბებითი უკმარისობა (CHF); ტრასტუზუმაბით ადრე ჩატარებული ადიუვანტური მკურნალობის დროს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითება<50%; მდგომარეობები, რომლებმაც შეიძლება გამოიწვიოს მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის დარღვევა, როგორცაა არაკონტროლირებული არტერიული ჰიპერტენზია, ახლად გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, გულის მძიმე არითმიები, რომლებიც საჭიროებს მკურნალობას ან ანტრაციკლინამდე კუმულაციური მკურნალობა დოქსორუბიცინის ან მისი ექვივალენტის > 360მგ/მ2 -მდე დოზით.

5.2 ნაყოფის მიმართ ტოქსიურობა

მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით და ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევების მანაცემებზე დაყრდნობით უნდა ითქვას, რომ პერტეტას მიღება ორსულობის პერიოდში საზიანოა ნაყოფისთვის. პერტეტა წარმოადგენს HER2/neu რეცეპტორის ანტაგონისტს. აღწერილია ოლიგოჰიდრამნიოზის და მისი თანამდევი განვითარების პათოლოგიების, როგორცაა: ფილტვის ჰიპოპლაზია, ჩონჩხის განვითარების დარღვევები, და ნეონატალური სიკვდილობის შემთხვევები სხვა HER2/neu რეცეპტორის ანტაგონისტი მედიკამენტის (ტრასტუზუმაბი) გამოყენების დროს

ორსულობის პერიოდში. ორსულ მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში ორგანოგენეზის პერიოდში პერტუზუმაბის მიღებისას აღინიშნა ოლიგოჰიდრამნიოზი, თირკმლის განვითარების შეფერხება და ემბრიოფეტალური სიკვდილი, 2.5 და 20 ჯერ მიღების შემთხვევაში, პრეპარატის მიღება ხდებოდა ადამიანებში რეკომენდებული დოზის მიხედვით, C_{max} -ზე დაყრდნობით.

პერჯეტათი მკურნალობის დაწყებამდე საჭიროა განისაზღვროს მდებარი პაციენტის პოტენციური ორსულობის სტატუსი. ორსულ და ასევე რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალებს მიზანშეწონილია ავეხსნათ, რომ პერჯეტას მიღებამ ტრასტუზუმაბთან კომბინაციაში ორსულობის პერიოდში ან დაორსულებამდე 7 თვის მანძილზე, შესაძლოა გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება, ნაყოფის სიკვდილობის ჩათვლით ან მშობიარობის დეფექტები. რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალებმა მკურნალობის დროს და მკურნალობის დასრულებიდან 7თვის (პერჯეტას ტრასტუზუმაბთან კომბინაციაში ბოლო დოზის მიღებიდან) განმავლობაში უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეპციული საშუალებები [გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.1, 8.3)].

5.3 ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები.

პერჯეტას მიღებას შეიძლება ახლდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები [იხ. არასასურველი ეფექტები (6.1)]. CLEOPATRA-ში ინფუზიასთან დაკავშირებულ მოვლენად იყო მიჩნეული ყველა შემთხვევა, რომლებიც ვითარდებოდა ინფუზიის მომენტში ან ადგილი ქონდა ინფუზიის დღეს და ვლინდებოდა ჰიპერმგრძობელობის, ანაფილაქსიური რეაქციების ან ციტოკინების გამოყოფის სინდრომის სახით. პერჯეტას საწყისი დოზის მიღება ხდებოდა ტრასტუზუმაბის და დოცეტაქსელის ინფუზიიდან ერთი დღით ადრე, რათა ზუსტად განესაზღვრათ პერჯეტას გადასხმასთან დაკავშირებული რეაქციები. პირველ დღეს, როდესაც ხდებოდა მხოლოდ პერჯეტას ინფუზია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების საერთო სიხშირე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში შეადგენდა 13%-ს, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში 10%-ს. ამათგან მე-3 ან მე-4 ხარისხის იყო 1%-ზე ნაკლები. ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციებიდან ყველაზე ხშირად ($\geq 1.0\%$) გვხვდებოდა: ცხელება, შემცივნება-კანკალი, დაღლილობის შეგრძნება, თავის ტკივილი, ასთენია, ჰიპერმგრძობელობის მომატება და ღებინება.

მეორე ციკლის დროს, როდესაც ყველა მედიკამენტი ერთი და იმავე დღეს მიიღებოდა, პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში ინფუზიასთან დაკავშირებული მოვლენებიდან ყველაზე ხშირად ($\geq 1.0\%$) განვითარდა: დაღლილობა, გემოს გაუკუღმართება, ჰიპერმგრძობელობის მომატება, მიალგია და ღებინება.

კვლევებში NeoSphere, TRYPHAENA, და APHINITY, პერჯეტას მიღება ხდებოდა ერთი და იმავე დღეს კვლევის სხვა მედიკამენტებთან ერთად. APHINITY-ში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები გამოვლინდა პაციენტების 21%-ში პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში (ტრასტუზუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში) გადასხმის პირველივე დღეს, ხოლო 18%-ში პლაცებოს განხრაში. მე-3 - მე-4 ხარისხის (კიბოს ეროვნული ინსტიტუტის მიერ შემუშავებული ტერმინოლოგიური კრიტერიუმი, რომელიც განსაზღვრავს გვერდით მოვლენებს -(NCI-CTCAE v4.0)) ინფუზიასთან

დაკავშირებული რეაქციები იყო 1% პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო პლაცებოს განხრაში კი - 0.7%.

აუცილებელია ავადმყოფზე დაკვირვება პირველი ინფუზიის შემთხვევაში ინფუზიის დასრულებიდან 60 წთ-ის განმავლობაში, განმეორებითი ინფუზიების დროს კი ინფუზიის დასრულებიდან 30 წთ-ის განმავლობაში. მნიშვნელოვანად გამოხატული ინფუზიასთან დაკავშირებული არასასურველი რეაქციის გამოვლენის შემთხვევაში ინფუზია უნდა შეწყდეს ან საერთოდ შეწყდეს და ჩატარდეს შესაბამისი მკურნალობა. არასასურველი რეაქციის ნიშნებისა და სიმპტომების სრულად გაქრობამდე აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება. პერჯეტა შეიძლება მოიხსნას ძალიან მძიმე არასასურველი რეაქციების გამოვლენის შემთხვევაში. [იხ. დოზირება და მიღების წესი(2.2)].

5.4 მომატებული მგრძობელობის რეაქციები/ანაფილაქსია

კვლევაში CLEOPATRA მომატებული მგრძობელობის რეაქციების და ანაფილაქსიის შემთხვევათა საერთო სიხშირე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში შეადგენდა 11%, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში 9%-ს. მე-3 - მე-4 ხარისხის მომატებული მგრძობელობის რეაქციების და ანაფილაქსიის შემთხვევათა სიხშირე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში იყო 2% და პლაცებოს განხრაში კი 3% NCI - CTCAE v3.0. -ზე დაყრდნობით. საერთო ჯამში ანაფილაქსია განუვითარდა პერჯეტას ჯგუფში 4 პაციენტს, ხოლო პლაცებოს ჯგუფში 2 პაციენტს.

კვლევებში: NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, და APHINITY გამოვლინდა ისეთივე მომატებული მგრძობელობის რეაქციები და ანაფილაქსიის შემთხვევები, როგორც აღწერილი იყო CLEOPATRA-ში. NeoSphere -ში პერჯეტათი და დოცეტაქსელით სამკურნალო ჯგუფში 2 პაციენტს განუვითარდა ანაფილაქსიური შეტევა. APHINITY-ში მომატებული მგრძობელობის რეაქციების და ანაფილაქსიის შემთხვევათა საერთო სიხშირე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში შეადგენდა 5% მაშინ როცა იგივე მაჩვენებელი პლაცებოს ჯგუფში იყო 4%. შემთხვევათა სიხშირე ყველაზე მაღალი იყო პერჯეტა+ TCH საკურნალო ჯგუფში (8%), აქედან 1% იყო NCI-CTCAE (v4.0) მე 3 – მე 4 ხარისხის.

პაციენტებზე ყურადღებით დაკვირვება უნდა განხორციელდეს მომატებული მგრძობელობის რეაქციების გამოვლენის მიზნით. მძიმე რეაქციები, მათ შორის ანაფილაქსია, დაფიქსირებული იქნა პერჯეტას კლინიკურ კვლევებში [იხ. კლინიკური კვლევები(6.1)]. ამგვარი რეაქციების სამკურნალო მედიკამენტები და გადაუდებელი დახმარების აღჭურვილობა სწრაფად ხელმისაწვდომი უნდა იყოს. პერჯეტა უკუნჩვენებია პაციენტებისათვის, რომლებსაც ცნობლია, რომ აქვთ მომატებული მგრძობელობა პერტუზუმაბის ან მისი რომელიმე შემავსებლის მიმართ [იხ. წინააღმდეგჩვენებები(4)].

6 გვერდითი რეაქციები

ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციები არის დეტალურად განხილული ინსტრუქციის ქვეთავებში:

- მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია[*იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)*]
- ნაყოფის მიმართ ტოქსიურობა[*იხ.განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.2)*]
- ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები[*იხ.განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5.3)*]
- მომატებული მგრძნობელობის რეაქციები/ანაფილაქსია[*იხ.განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები(5. 4)*]

6.1 კლინიკური კვლევები

კლინიკური კვლევები ტარდება მნიშვნელოვნად განსხვავებული პირობებით, შესაბამისად გვერდითი მოვლენების სიხშირე რაც ვლინდება რომელიმე კონკრეტული წამლის კლინიკურ კვლევებში არ შეიძლება პირდაპირ შევადაროთ სხვა მედიკამენტის განხრით მიმდინარე კვლევებიდან მიღებულ ანალოგიურ მონაცემებს; უფრო მეტიც, კლინიკური კვლევების შედეგები შესაძლოა არ ემთხვეოდეს კლინიკური პრაქტიკის რეალურ სურათს.

ტუქუს მეტასტაზური კიბო (MBC)

ცხრილი 2-ში მოცემული გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა HER2-დადებითი ტუქუს მეტასტაზური კიბოს მქონე 804 პაციენტში, რომლებიც ჩართული იყვნენ კვლევაში CLEOPATRA. პაციენტები რანდომული გზით იღებდნენ მკურნალობის ორ ხაზს: ერთ ჯგუფში ეძლეოდათ პერტეტას ტრასტუზუმაბთან და დოცეტაქსელთ ან კომბინაციაში, ხოლო მეორე ჯგუფის პაციენტებს მიენოღებოდა პლაცებო ტრასტუზუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში. კვლევაში მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 18.1 თვე პერტეტას სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტებისათვის და 11.8 თვე პლაცებოს სამკურნალო ჯგუფში. კვლევაში არ იყო დაშვებული პერტეტას ან ტრასტუზუმაბის დოზის კორექცია. ისეთი გვერდითი რეაქციები, რომლებიც განაპირობებდნენ მკურნალობის სრულ შეწყვეტას 6% იყო პერტეტას სამკურნალო ჯგუფში, და 5% - პლაცებოს ჯგუფში. ყველაზე ხშირად ასეთი ტიპის (რომლებიც განაპირობებდნენ მკურნალობის სრულ შეწყვეტას) გვერდითი რეაქციას წარმოადგენდა (>1%) მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია (1% პერტეტას სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტებისთვის და 2% პლაცებოს ჯგუფის პაციენტებისთვის). ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რომლებიც განაპირობებდა მხოლოდ დოცეტაქსელით მკურნალობის შეწყვეტას იყო: შეშუპება, დაღლილობა, პერიფერიული შეშუპება, პერიფერიული ნეიროპათია, ზოგადი ნეიროპათია, ფრჩხილებთან დაკავშირებული დარღვევები და ექსუდაციური პლევრიტი. ცხრილი 2-შ

მოცემულია გვერდითი რეაქციებს ჩამონათვალი, რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში ჩართულ 10% -მდე პაციენტს .CLEOPATRA -ში პერჯეტას უსაფრთხოების პროფილი არ შეცვლილა მომდევნო 2.75 წლის მანძილზე (მეთვალყურეობის შემდგომი პერიოდი იყო 50 თვე).

ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (ADRs) (>30%) პერჯეტას ტრასტუმბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში გამოყენებისას იყო: დიარეა, ალოპეცია, ნეიტროპენია, გულისრევა, დაღლილობის შეგრძნება, გამონაყარი და პერიფერიული ნეიროპათია. ყველაზე ხშირი NCI-CTCAE v3.0 მე-3-მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები (ADRs)(> 2%) იყო: ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენია, ლეიკოპენია, დიარეა, პერიფერიული ნეიროპათია , ანემია, ასთენია და დაღლილობა. აზიური წარმოშობის პაციენტებში გამოვლინდა ფებრილური ნეიტროპენიის მომატებული სიხშირე ორივე სამკურნალო ჯგუფში სხვა რასის და გეოგრაფიული რეგიონების წარმომადგენლებთან შედარებით. აზიური წარმოშობის პაციენტებში ფებრილური ნეიტროპენიის სიხშირე უფრო მაღალი იყო პერტუმუმბის სამკურნალო ჯგუფში (26%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (12%).

ცხრილი 2 გვერდითი ეფექტების შეჯამება, რაც გამოვლინდა კვლევა CLEOPATRA-ს პერჯეტას ჯგუფში ჩართული პაციენტების | 10% შემთხვევაში

ორგანოთა სისტემები/ გვერდითი რეაქციები	პერჯეტა + ტრასტუმბი + დოცეტაქსელი n=407 სიხშირის მაჩვენებელი %		პლაცებო+ ტრასტუმბი + დოცეტაქსელი n=397 სიხშირის მაჩვენებელი %	
	ყველა ხარისხი %	ხარისხი 3 – 4 %	ყველა ხარისხი %	ხარისხი 3 – 4 %
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის აღვილის რეაქციები				
დაღლილობა	37	2	37	3
ლორწოვანის ანთება	28	1	20	1
ასთენია	26	2	30	2
პერიფერიული შეშუპება	23	0.5	30	0.8
ცხელება	19	1	18	0.5
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
ალოპეცია	61	0	60	0.3

გამონაყარი	34	0.7	24	0.8
ფრჩხილების დაზიანება	23	1	23	0.3
ქავილი	14	0	10	0
კანის სიმშრალე	11	0	4	0
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი				
დღიარეა	67	8	46	5
გულისრევა	42	1	42	0.5
ღებინება	24	1	24	2
სტომატიტი	19	0.5	15	0.3
ყაბზობა	15	0	25	1
სისხლი და ლიმფური სისტემა				
ნეიტროპენია	53	49	50	46
ანემია	23	2	19	4
ლეიკოპენია	18	12	20	15
ფებრილური ლეიკოპენია*	14	13	8	7
ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები				
პერიფერიული ნეიროპათია	32	3	34	2
თავის ტკივილი	21	1	17	0.5
გემოს გაუკუღმართება	18	0	16	0
გაბრუება	13	0.5	12	0
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
მიალგია	23	1	24	0.8
ართრალგია	15	0.2	16	0.8
ინფექციები და ინვაზიები				
ზემო სასუნთქი გზების ინფექცია	17	0.7	13	0
ნაზოფარინგიტი	12	0	13	0.3
სასუნთქი სისტემა, გულმკერდის ღრუ და შუასაყარი				
დისპნოე	14	1	16	2
მეტაბოლიზმი და კვება				
მადის დაქვეითება	29	2	26	2

თვალეების მხრივ დარღვევები				
ცრემლდენის გაძლიერება	14	0	14	0
ფსიქიატრიული დარღვევები				
ინსომნია	13	0	13	0

* In this table this denotes an adverse reaction that has been reported in association with a fatal outcome

ქვემოთ მოყვანილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა CLEOPATRA -ში პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტების M 10% -ში :

ინფექციები და ინფაზიები: პარონიქია (ფრხილის ახლომდებარე ქსოვილების ანთება) (7% - პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 4% პლაცებოს ჯგუფში)

გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა დოცეტაქსელის შეწყვეტის შემდეგ პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის დროს

CLEOPATRA -ში გვერდითი რეაქციები ნაკლები სიხშირით ვლინდებოდა დოცეტაქსელის შეწყვეტის შემდეგ. ყველა გვერდითი რეაქცია (ADRs) პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის ჯგუფში გამოვლინდა პაციენტთა <10% დიარეის (19%), ზემო სასუნთქი გზების ინფექციის, (13%), გამონაყარის (12%), თავის ტკივილის (11%) და დაღლილობის (11%) გამოკლებით .

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა (NeoSphere)

NeoSphere, -ში გამოვლენილი ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რომლებიც ახლდა პერჯეტათი მკურნალობას ტრასტუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში, 4 ციკლის გამოყენებით, იყო იმ რეაქციების მსგავსი, რომლებიც ვლინდებოდა პერჯეტათი სამკურნალო ჯგუფში CLEOPATRA-ში. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციებიდან აღსანიშნავია (> 30%) ალოპეცია, ნეიროპათია, დიარეა და გულის რევის შეგრძნება. ყველაზე ხშირი მე-3 - მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები NCI – CTCAE v3.0-ის მიხედვით (> 2%) იყო ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენია, ლეიკოპენია და დიარეა. ამ ჯგუფში ერთმა პაციენტმა შეწყვიტა ნეოადიუვანტური მკურნალობა გვერდითი მოვლენის გამო. ცხრილი 3-ში მოცემულია გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალი, რომელიც გამოვლინდა NeoSphere-ში ჩართულ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით ქუქუს კიბოს სამკურნალოდ.

**ცხრილი 3 გვერდითი ეფექტების შეჯამება, რომლებიც გამოვლინდა კვლევა
NeoSphere-ის პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით სამკურნალო ჯგუფში ჩართული
პაციენტების ო 10% შემთხვევაში**

ორგანოთა სისტემები/ გვერდითი რეაქციები	ტრასტუმაბი + დოცეტაქსელი n=107 სიხშირე %		პერჯეტა + ტრასტუმაბი + დოცეტაქსელი n=107 სიხშირე %		პერჯეტა + ტრასტუმაბი n=108 სიხშირე %		პერჯეტა + დოცეტაქსელი n=108 სიხშირე %	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები								
დაღლილობა	27	0	26	0.9	12	0	26	1
ლორწოვანის ანთება	21	0	26	2	3	0	26	0
ასთენია	18	0	21	2	3	0	16	2
პირექსია	10	0	17	0	8	0	9	0
პერიფერიული ედემა	10	0	3	0	0.9	0	5	0
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები								
ალოპეცია	66	0	65	0	3	0	67	0
გამონაყარი	21	2	26	0.9	11	0	29	1
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები								
ღიარეა	34	4	46	6	28	0	54	4
გულისრევა	36	0	39	0	14	0	36	1
სტომატიტი	7	0	18	0	5	0	10	0
ღებ ინება	12	0	13	0	5	0	16	2
სისხლი და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები								
ნეიტროპენია	64	59	50	45	0.9	0.9	65	57
ლეიკოპენია	21	11	9	5	0	0	14	9
ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები								

გემოს გაუკუღმართება	10	0	15	0	5	0	7	0
თავის ტკივილი	11	0	11	0	14	0	13	0
პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია	12	0.9	8	0.9	2	0	11	0
ძვალ-კუნთოვანი სისტემის და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ დარღვევები								
მიალგია	22	0	22	0	9	0	21	0
ართრალგია	8	0	10	0	5	0	10	0
მეტაბოლიზმის და კვების მოშლა								
მადის დაქვეითება	7	0	14	0	2	0	15	0
ფსიქიატრიული დარღვევები								
ინსომნია	11	0	8	0	4	0	9	0

ქვემოთ მოყვანილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა NeoSphere-ში პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტების M 10% -ში : (Ptz=პერტუმეზუმი; H=ტრასტუმეზუმი; D=დოცეტაქსელი)

სისხლის და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები:ანემია (7% H+D ჯგუფში, 3% Ptz+H+D ჯგუფში, 5% Ptz+H ჯგუფში და 9% Ptz+D ჯგუფში), ფებრილური ნეიტროპენია (7% H+D ჯგუფში, 8% Ptz+H+D ჯგუფში, 0% Ptz+H ჯგუფში და 7% Ptz+D ჯგუფში)

ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები:თავბრუსხვევა (4% H+D ჯგუფში, 3% Ptz+H+D ჯგუფში, 6% Ptz+H ჯგუფში და 3% Ptz+D ჯგუფში)

ინფექციები და ინვაზიები:ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (3% H+D ჯგუფში, 5% Ptz+H+D ჯგუფში, 2% Ptz+H ჯგუფში და 7% Ptz+D ჯგუფში)

თვალის მხრივ დარღვევები:ჰიპერსეკრეციული ცრემლდენა (2% H+D ჯგუფში, 4% e Ptz+H+D ჯგუფში, 0.9% Ptz+H ჯგუფში და 4% Ptz+D ჯგუფში)

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა (TRYPHAENA)

TRYPHAENA, -ში პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმეზუმთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში 3 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა FEC -ის 3 ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო დიარეა, გულის რევა, ალოპეცია, ნეიტროპენია, ლებინება და დაღლილობის შეგრძნება. NCI-CTCAE (ვერსია 3) -ის მიხედვით ყველაზე ხშირიმე-3 –მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები იყო (> 2%) ნეიტროპენია, ლეიკოპენია, ფებრილური ნეიტროპენია, დიარეა, მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია, ანემია, დისპნოე (სუნთქვის გაძნელება), გულისრევის შეგრძნება და ლებინება.

ზემოთხსენებულის მსგავსად პერჯეტას მიღებისას დოცეტაქსელთან, კარბოპლატინთან და ტრასტუმაბთან კომბინაციაში (TCH) 6 ციკლის სახით ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (> 30%) იყო დიარეა, ალოპეცია, ნეიტროპენია, გულისრევა, დაღლილობის შეგრძნება, ლებინება, ანემია და თრომბოციტოპენია. NCI-CTCAE (ვერსია 3) -ის მიხედვით ყველაზე ხშირი მე-3 –მე- 4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები (> 2%) იყო ნეიტროპენია, თერბილური ნეიტროპენია, ანემია, ლეიკოპენია, დიარეა, თრომბოციტოპენია, ლებინება, დაღლილობა, ALT -ს მაჩვენებლის მომატება, ჰიპოკალემია და ჰიპერმგრძობელობის მომატება.

გვერდითი რეაქციები, რომლებმაც განაპირობეს ნეოადიუვანტური მკურნალობის რომელიმე კომპონენტის შეწყვეტა პერჯეტას ტრასტუმაბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციას დამატებული FEC, სამკურნალო ჯგუფში იყო 7% და პაციენტებში რომლებიც ღებულობდნენ პერჯეტას+TCH კომბინაციას აღნიშნული გვერდითი რეაქციები იყო 8%. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (>2%) რომლებიც განაპირობებდნენ პერჯეტათი მკურნალობის შეწყვეტას იყო მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია, ნამლის მიმართ მგრძობელობის მომატება, და ნეიტროპენია. ცხრილი4-ში მოცემულია გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალი, რომლებიც გამოვლინდა TRYPHAENA.-ის პერჯეტას ნეოადიუვანტურ რეჟიმში ჩართულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ძუძუს კიბოს.

**ცხრილი 4 გვერდითი ეფექტების შეჯამება, რომლებიც გამოვლინდა კვლევა
TRYPHAENA-ს პერჯეტას (ნეოადიუვანტური რეჟიმი) ჯგუფში ჩართული პაციენტების
10% შემთხვევაში**

ორგანოთა სისტემები/ გვერდითი რეაქციები	პერჯეტა + ტრასტუზუმაბი + FEC რომელსაც მოსდევს პერჯეტა + ტრასტუზუმაბი + დოცეტაქსელი n=72 სიხშირე %		პერჯეტა + ტრასტუზუმაბი + დოცეტაქსელი რომელსაც მოსდევს FEC n=75 სიხშირე %		პერჯეტა + TCH n=76 სიხშირე %	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის აღვილის რეაქციები						
დაღლილობა	36	0	36	0	42	4
ლორწოვანის ანთ ება	24	0	20	0	17	1
პირექსია	17	0	9	0	16	0
ასთენია	10	0	15	1	13	1
პერიფერიული ედემა	11	0	4	0	9	0
კანი და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები						
ალოპეცია	49	0	52	0	55	0
გამონაყარი	19	0	11	0	21	1
პალმარ-პლანტარის ერითროდიზასთეზიის სინდრომი	7	0	11	0	8	0
კანის სიმშრალე	6	0	9	0	11	0
კუჭ-ნაწლავის მხრივ დარღვევები						
დიარეა	61	4	61	5	72	12
გულისრევა	53	0	53	3	45	0
ღებინება	40	0	36	3	39	5
ღისპეუსია	25	1	8	0	22	0
ყაბზობა	18	0	23	0	16	0

სტომატიტი	14	0	17	0	12	0
სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები						
ნეიტროპენია	51	47	47	43	49	46
ლეიკოპენია	22	19	16	12	17	12
ანემია	19	1	9	4	38	17
ფებრილური ნეიტროპენია	18	18	9	9	17	17
თრომბოციტები	7	0	1	0	30	12
იმუნური სისტემის მხრივ დარღვევები						
ჰიპერმგრძობელობა	10	3	1	0	12	3
ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები						
თავის ტკივილი	22	0	15	0	17	0
გემოს გაუკულმართება	11	0	13	0	21	0
თავბრუსხვევა	8	0	8	1	16	0
პერიფერიული ნეი როპათია	6	0	1	0	11	0
ძვალ-კუნთოვანი სისტემის და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ დარღვევები						
მიალგია	17	0	11	1	11	0
ართრალგია	11	0	12	0	7	0
რესპირატორული სისტემის, გულმკერდის და მედიასტინუმის მხრივ დარღვევები						
ქოშინი	13	0	8	3	11	1
ცხვირიდან სისხლდენა	11	0	11	0	16	1
ხველება	10	0	5	0	12	0
ყელისა და ხახის მიდამოს ტკივილი	8	0	7	0	12	0

მეტაბოლიზმისა და კვების მხრივ დარღვევები						
მადის დაქვეითება	21	0	11	0	21	0
თვალის მხრივ დარღვევები						
გაძლიერებული ცრემლდენა	13	0	5	0	8	0
ფსიქიატრიული დარღვევები						
ინსომნია	11	0	13	0	21	0
გამოკვლევები						
ALT მომატება	7	0	3	0	11	4

FEC=5-ფლუორურაცილი, ეპირუბიცინი, ციკლოფოსფამიდი, TCH=დოცეტაქსელი, კარბოპლატინი, ტრასტუმაბი

ქვემოთ მოყვანილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა TRYPHAENA -ში პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტების M 10% -ში (Ptz=pertuzumab; H=trastuzumab; D=docetaxel; FEC= fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide; TCH=docetaxel, carboplatin, and trastuzumab)

კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები: ფრჩხილების მხრივ დარღვევები (10% Ptz+H+FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, 7% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, და 9% Ptz+TCH ჯგუფში), პარონიქია (0% Ptz+H+FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, და 1% ორივე: FEC/Ptz+H+D და Ptz+TCH ჯგუფში), ქავილი (3% Ptz+H+FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, 4% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში და 4% Ptz+TCH ჯგუფში)

ინფექციები და ინვაზიები: ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (8.3% Ptz+H+FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, 4.0% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში და 2.6% Ptz+TCH ჯგუფში), ნაზოფარინგიტი (6.9% Ptz+H+FEC/Ptz+H+D ჯგუფში, 6.7% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში და 7.9% Ptz+TCH ჯგუფში)

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა (BERENICE)

BERENICE-ში პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმაბთან და პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში 4 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა ddAC -ის 4 ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო გულისრევა, დიარეა, ალოპეცია, დაღლილობის შეგრძნება, ყაბზობა, პერიფერიული ნეიროპათია და თავის ტკივილი. ყველაზე ხშირი მე-3 –მე- 4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები იყო (> 2%) ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენია, ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება, თრომბოციტების რიცხვის შემცირება, ანემია, დიარეა, პერიფერიული ნეიროპათია, ალანინ ამინოტრანსფერაზის მომატება, გულისრევის შეგრძნება.

პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციაში 4 ციკლის სახით, რასაც მოსდევდა FEC -ის 4ციკლი, ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო დიარეა, გულის რევა, ალოპეცია, ასთენია, ყაბზობა, დაღლილობის შეგრძნება, ლორწოვანის ანთება, ლებინება, მიალგია და ანემია. ყველაზე ხშირი მე-3 –მე- 4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები იყო (> 2%) თებრილური ნეიტროპენია, დიარეა, ნეიტროპენია, ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება, სტომატიტი, დაღლილობა, ლებინება, ლორწოვანის ანთება, ნეიტროპენიული სეფსისი და ანემია.

გვერდითი რეაქციები, რომლებმაც განაპირობეს ნეოადიუვანტური მკურნალობის რომელიმე კომპონენტის შეწყვეტა პერჯეტას ტრასტუმბთან და პაკლიტაქსელთან კომბინაციას დამატებული ddAC, სამკურნალო ჯგუფში იყო 14% და პაციენტებში რომლებიც ღებულობდნენ პერჯეტას ტრასტუმბთან და დოცეტაქსელთან კომბინაციას დამატებული FEC აღნიშნული გვერდითი რეაქციები იყო 8%. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (>1%) რომლებიც განაპირობებდნენ ნეოადიუვანტური მკურნალობის რომელიმე კომპონენტის შეწყვეტას იყო პერიფერიული ნეიროპათია, განდევნის ფრაქციის შემცირება, დიარეა, ნეიტროპენია და ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები. ცხრილი 5-ში მოცემულია გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალი, რომლებიც გამოვლინდა კვლევა BERENICE-ის პერჯეტას ნეოადიუვანტურ რეჟიმში ჩართულ პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ძუძუს კიბოს.

ცხრილი 5 გვერდითი ეფექტების შეჯამება, რომლებიც გამოვლინდა კვლევა BERENICE -ის პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით მკურნალობის ჯგუფში ჩართული პაციენტების 10% შემთხვევაში

ორგანოთა სისტემები/ გვერდითი რეაქციები	პერჯეტა + ტრასტუმბი + პაკლიტაქსელი, რასაც მოსდევს ddAC n=199 სიხშირე %		პერჯეტა + ტრასტუმბი + დოცეტაქსელი, რასაც მოსდევს FEC n=198 სიხშირე %	
	All Grades %	Grades 3 – 4 %	All Grades %	Grades 3 – 4 %
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები				
დაღლილობა	58	1	38	5
ასთენია	19	2	41	0
ლორწოვანის ანთება	22	1	37	4

პირექსია	15	0	18	0
პერიფერიული ედემა	9	0	12	1
კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
ალოპეცია	62	0	59	0
გამონაყარი	14	0	11	0
კანის სიმშრალე	14	0	10	0
ფრჩხილის მხრივ დარღვევები	15	0	2	0
პალმარ-პლანტარის ერიტროდიზასთერიული სინდრომი	6	0	10	0.5
კუჭ-ნაწლავის სისტემის მხრივ დარღვევები				
გულისრევა	71	3	69	2
დიარეა	67	3	69	10
ყაბზობა	35	0.5	38	0.5
ღებინება	23	1	35	4
სტომატიტი	25	0	27	5
დისპეპსია	19	0	16	0
ტკივილი მუცელში (ზედა ნაწილი)	6	0	13	0
აბდომინური ტკივილი	5	0	10	0
გასტროეზოფაგური რეფლექს სინდრომი	12	0	2	0
სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები				
ანემია	27	3	30	3
ნეიტროპენია	22	12	16	9
ფებრილური ნეიტროპენია	7	7	17	17
ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები				
თავის ტკივილი	30	0.5	14	0.5
გემოს გაუკუღმართება	20	0	19	0.5
პერიფერიული ნეიროპათია	42	3	26	0.5
პარესთეზიები	15	0	9	0
თავბრუსხვევა	12	0	8	0
ძვალ-კუნთოვანი სისტემისა და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
მიალგია	20	0	33	1
ართრალგია	20	0	21	1
ზურგის ტკივილი	10	0	9	0

კიდურების ტკ ივილი	10	0	8	0
ძვლების ტკ ივილი	12	0.5	5	0
ინფექციები და ინვაზიები				
საშარდე სისტემის ინფექციები	11	1	2	0
რესპირატორული სისტემის , გულმკერდისა და მედიასტინუმის მხრივ დარღვევები				
ცხვირიდან სისხლდენა	25	0	19	0
ქოშინი	15	0.5	15	0.5
ხველება	20	0.5	9	0
ყელისა და ხახის მიდამოს ტკივილი	10	0	8	0.5
მეტაბოლიზმის და კვებითი დარღვევები				
მადის დაქვეითება	20	0	23	0
თვალის მხრივ გართულებები				
გაძლიერებული ცრემლდენა	9	0	18	0
ფსიქიური დარღვევები				
ინსომნია	19	0	13	0
სისხლძარღვოვანი დარღვევები				
წამოხურება	19	0	13	0
გამოკვლევები				
თრომბოციტების რიცხვის შემცირება	11	4	3	2
ტრავმები, ინტოქსიკაცია და სამედიცინო პროცედურებთან დაკავშირებული გართულებები				
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	16	1	13	1

ddAC = dose-dense doxorubicin, cyclophosphamide, FEC=5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide

ქვემოთ მოყვანილი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა BERENICE -ში პერტეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტების M 10% -ში (Ptz=pertuzumab; H=trastuzumab; P=paclitaxel; ddAC=dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide; D=docetaxel; FEC= fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide)

კანის და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები: ქავილი(9% ddAC/Ptz+H+P ჯგუფში და 8% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში), ფრჩხილების პათოლოგიები (7% ddAC/Ptz+H+P ჯგუფში და 10% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში)

ინფექციები და ინვაზიები: ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (7% ddAC/Ptz+H+P ჯგუფში და 2% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში), ნაზოფარინგიტი (7% ddAC/Ptz+H+P ჯგუფში და 9% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში), პარონიქია (0.5% ddAC/Ptz+H+P ჯგუფში და 1% FEC/Ptz+H+D ჯგუფში)

სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა (APHINITY)

ცხრილი 6-ში მოცემული გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა HER2-დადებითი ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე 4769 პაციენტში, რომლებიც ჩართული იყვნენ კვლევაში APHINITY. პაციენტები რანდომული გზით იღებდნენ მკურნალობის ორ ხაზს: ერთ ჯგუფში ეძლეოდათ პერჯეტა ტრასტუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, ხოლო მეორე ჯგუფის პაციენტებს მიენოდებოდა პლაცებო ტრასტუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში.

გვერდითი რეაქციები რომლებმაც განაპირობეს ყველა ტიპის მკურნალობის შეწყვეტა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში იყო 13% და 12 იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ პლაცებოს. გვერდითი რეაქციები, რომლებმაც განაპირობეს პერჯეტას და პლაცებოს შეწყვეტა სამუდამოდ გამოვლინდა 7% და 6% სიხშირით შესაბამისად. ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები (>0.5%) რომლებიც განაპირობებდნენ ყველა ტიპის მკურნალობის შეწყვეტას იყო: განდევნის ფრაქციის შემცირება, პერიფერიული ნეიროპათია, დიარეა და გულის უკმარისობა. ცხრილი 6 ში მოცემულია გვერდითი რეაქციების ჩამონათვალი, რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტას საკვლევ ჯგუფში ჩართულ 10%-მდე პაციენტებში.

პერჯეტას მიღებისას ტრასტუმაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში ყველაზე ხშირი (>30%) გვერდითი რეაქციები იყო: დიარეა, გულისრევა, ალოპეცია, დაღლილობის შეგრძნება, პერიფერიული ნეიროპათია, და ღებინება. ყველაზე ხშირი მე-3 –მე- 4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები იყო (> 2%) ნეიტროპენია, ფებრილური ნეიტროპენია, დიარეა, ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება, ანემია, თრომბოციტების რიცხვის შემცირება, ლეიკოპენია, დაღლილობა, ღებინება, სტომატიტი.

ყველა ხარისხის დიარეის სიხშირე უფრო მაღალი იყო თარგეთულ რეჟიმთან ერთად ქიმიოთერაპიის მიღების შემთხვევებში (61% პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფი, ხოლო 34% პლაცებოს ჯგუფში), და ასევე უფრო მაღალი იყო თარგეთულ რეჟიმთან ერთად ანტრაციკლინების მიღების შემთხვევებში (85% პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 62% პლაცებოს ჯგუფში) ანტრაციკლინების ბაზისური თერაპიის ჯგუფთან შედარებით (67% პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 41% პლაცებოს ჯგუფში). დიარეის სიხშირე სამკურნალო რეჟიმის იმ მონაკვეთში როდესაც თარგეთული თერაპია ეძლეოდათ პაციენტებს ქიმიოთერაპიის გარეშე 18% იყო პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში და 9% პლაცებოს ჯგუფში. ყველა ხარისხის დიარეის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 8 დღე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 6 დღე პლაცებოს ჯგუფში. 3 ხარისხის დიარეის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 20 დღე პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, მაშინ როცა 8 დღე იყო პლაცებოს ჯგუფის შემთხვევებში. პაციენტების რაოდენობა, რომელთაც დიარეის (როგორც სერიოზული გვერდითი მოვლენა) გამო დაჭირდათ ჰოსპიტალიზაცია უფრო მეტი იყო პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში (2.4%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (0.7%).

ცხრილი 6. გვერდითი ეფექტების შეჯამება, რომლებიც გამოვლინდა კვლევა APHINITY -ის პერჯეტას ნეოადიუვანტური რეჟიმით მკურნალობის ჯგუფში ჩართული პაციენტების | 10% შემთხვევაში

ორგანოთა სისტემები/ გვერდითი რეაქციები	პერჯეტა + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია n=2364 სიხშირე %		პლაცებო + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია n=2405 სიხშირე %	
	ყველა ხარისხი %	ხარისხი 3 – 4 %	ყველა ხარისხი %	ხარისხი 3 – 4 %
ზოგადი დარღვევები და შეყვანის ადგილის რეაქციები				
დაღლილობა	49	4	44	3
ლორწოვანის ანთება	23	2	19	0.7
ასთენია	21	1	21	2
პირექსია	20	0.6	20	0.7
პერიფერიული ედემა	17	0	20	0.2
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
ალოპეცია	67	<0.1	67	<0.1
გამონაყარი	26	0.4	20	0.2
ქავილი	14	0.1	9	<0.1
კანის სიმშრალე	13	0.1	11	<0.1
ფრჩხილის პათოლოგიები	12	0.2	12	0.1
კუჭ-ნაწლავის მხრივ დარღვევები				
დიარეა	71	10	45	4
გულისრევა	69	2	65	2
ღებინება	32	2	30	2
ყაბზობა	29	0.5	32	0.3
სტომატიტი	28	2	24	1
დისპეპსია	14	0	14	0
აბდომინალური ტკივილი	12	0.5	11	0.6
ტკივილი მუცლის ღრუში (ზედა ნაწილში)	10	0.3	9	0.2
სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები				
ანემია	28	7	23	5
ნეიტროპენია	25	16	23	16
ფებრილური ნეიტროპენია*	12	12	11	11
ნერვული სისტემის მხრივ დარღვევები				
გემოს გაუკუღმართება	26	0.1	22	<0.1

პერიფერიული ნეიროპათია	33	1	32	1
თავის ტკივილი	22	0.3	23	0.4
პარესთეზია	12	0.5	10	0.2
თავბრუსხვევა	11	0	11	0.2
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ დარღვევები				
ართრალგია	29	0.9	33	1
მიალგია	26	0.9	30	1
კიდურებში ტკ ივილი	10	0.2	10	0.2
ინფექციები და ინვაზიები				
ნაზოფარინგიტი	13	<0.1	12	0.1
რესპირატორული სისტემის, გულმკერდისა და მედიასტინუმის მხრივ დარღვევები				
ცხვირიდან სისხლდენა	18	<0.1	14	0
გამონაყარი	16	<0.1	15	<0.1
ქოშინი	12	0.4	12	0.5
მეტაბოლიზმის და კვების მხრივ დარღვევები				
მადის დაქვეითება	24	0.8	20	0.4
სისხლძარღვოვანი დარღვევები				
წამოხურება	20	0.2	21	0.4
თვალის მხრივ დარღვევები				
მომატებული ცრემლდენა	13	0	13	<0.1
ფსიქიატრიული დარღვევები				
ინსომნია	17	0.3	17	<0.1
გამოკვლევები				
ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება	14	10	14	10
ტრავმები, ინტოქსიკაცია (მონამვლა) და გამოკვლევების შემდგომი გართულებები				
კანის დასხივების შემდგომი დაზიანება	13	0.3	11	0.3

* აღნიშნულ ცხრილში მოცემული გვერდითი რეაქცია დაკავშირებულია ლეტალურ გამოსავალთან

კვლევა APHINITY-ში გვერდითი რეაქციების გამო, რომლებიც გამოვლინდა პაციენტების 10% -ში რომელთაგან მხოლოდ 5%-ში იყო განსხვავება პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფსა და პლაცებოს ჯგუფს შორის, საჭირო გახდა ქიმიოთერაპიის შეჩერება (Ptz=pertuzumab; H=trastuzumab; AC=anthracyclines; TCH=docetaxel, carboplatin, and trastuzumab)

კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის დარღვევები: დიარეა (67% Ptz+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 85% Ptz+TCH ჯგუფში, 41% Pla+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 62% Pla+TCH ჯგუფში)

კანი და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ დარღვევები:გამონაყარი (26% Ptz+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 25% Ptz+TCH ჯგუფში, 21% Pla+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 19% Pla+TCH ჯგუფში), ქავილი (14% Ptz+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 15% Ptz+TCH ჯგუფში, 9% Pla+H+AC ქიმიო-ს ჯგუფში, 9% Pla+TCH ჯგუფში)

ქვემოთ მოყვანილი კლინიკურად მნიშვნელოვანი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა კვლევა APHINITY -ში პერჯეტას რეჟიმით სამკურნალო ჯგუფში ჩართული პაციენტების M 10% -ში :

სისხლი და ლიმფური სისტემის მხრივ დარღვევები: ლეოკოპენია (9% გამოვლინდა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, და 9% პლაცებოს ჯგუფში)

ინფექციები და ინვაზიები: ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები (8% გამოვლინდა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 7% - პლაცებოს ჯგუფში), პარონიქია(4% გამოვლინდა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 2% პლაცებოს ჯგუფში)

გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოვლინდა პერჯეტათი და ტრასტუმაბით მკურნალობის დროს ქიმიოთერაპიის შეწყვეტის შემდეგ

APHINITY -ში თარგეტული მკურნალობის ფაზაში პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში ყველა გვერდითი რეაქცია გამოვლინდა პაციენტების < 10% -ში დიარეის (18%), ართრალგიის (15%), კანის რადიაციული დაზიანების (12%), წამოხურების (12%) გარდა.

6.2 იმუნოგენობა

ყველა თერაპიული ცილის მიმართ შესაძლოა გამოვლინდეს იმუნოგენობა. ანტისხეულების გამოვლენა მნიშვნელოვნადაა დამოკიდებული ლაბორატორიული ანალიზის მეთოდის მგრძობელობასა და სპეციფიურობაზე.უფრო მეტიც, დადებითი პასუხის სწორი განსაზღვრა დამოკიდებულია სხვადასხვა ფაქტორებზე, მათ შორის მეთოდოლოგიაზე, ჩატარების ტექნიკაზე, ნიმუშის აღების დროზე, თანმხლებ სამედიცინო მკურნალობაზე და თანმხლებ დაავადებაზე.ამ მიზეზების გამო, პერტუმუმაბის და სხვა წამლების (ასევე სხვადასხვა კვლევებში ანტისხეულების გამოვლენის სიხშირეების შედარებამ) მიმართ ანტისხეულების გამოვლენის სიხშირეების შედარებამ შეიძლება შეცდომაში შეგვიყვანოს.

CLEOPATRA -ში ჩართული პაციენტები გამოიკვლიეს პერჯეტას მიმართ ანტისხეულების არსებობაზე მთელი მკურნალობის განმავლობაში, დროის სხვადასხვა მომენტში. პერჯეტას ჯგუფის 3% (13/389) და პლაცებოს ჯგუფის პაციენტთა 7% (25/372) აღმოაჩნდა დადებითი პასუხი ანტი-პერჯეტა ანტისხეულების არსებობაზე. აქედან 38 პაციენტში ანტისხეულებთან პირდაპირ დაკავშირებული(ADA) ანათილაქსიური/ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები არ გამოვლენილა. საყურადღებოა, რომ შრატში პერტუმუმაბის არსებობამ შესაძლოა ხელი შეუშალოს

ანტი-პერტუზუმაზ ანტისხეულების გამოვლენას ლაბორატორიული კვლევების (ADA ნიმუშები) დროს.

უფრო მეტიც, პირიქით ლაბორატორიულად შესაძლოა გამოვლინდეს ტრასტუზუმაზის მიმართ ანტისხეულები. აქედან გამომდინარე ლაბორატორიული მონაცემები შესაძლოა იძლეოდეს მცდარ ინფორმაციას ანტი-პერტუზუმაზ ანტისხეულების გამოვლენის სიხშირეზე.

კვლევა BERENICE-ის ნეოადიუვანტურ პერიოდში პერჯეტათი ნამკურნალები პაციენტების 0.3% (1/383) აღმოაჩნდა დადებითი პასუხი ანტი-პერჯეტა ანტისხეულების არსებობაზე. აღნიშნულ პაციენტებში ანაფილაქსიური/ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები არ გამოვლენილა.

7 სხვა მედიკამენტებთან ურთიერთქმედება

არ არის აღწერილი წამალთა შორის ურთიერთქმედება პერტუზუმაზსა და ტრასტუზუმაზს, ან პერტუზუმაზსა და დოცეტაქსელს, პაკლიტაქსელს ან კარბოპლატინს შორის.

8 გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში

8.1 ორსულობა

ორსულებში გამოყენების რეგისტრი და ფარმაკოგენდამხედველობის პროგრამა

არსებობს პერჯეტას ორსულებში გამოყენების რეგისტრი, რომელიც მონიტორინგს უწევს ორსულობის მიმდინარეობას და გამოსავალს იმ ქალებში, რომლებიც მკურნალობენ პერჯეტათი ორსულობის განმავლობაში. ასეთ პაციენტებს, რომლებიც იტარებენ პერჯეტა/ტრასტუზუმაზით მკურნალობას ორსულობის პერიოდში ან მკურნალობდნენ დაორსულებამდე 7 თვით ადრე უნდა ვურჩიოთ ჩაერთონ „ორსულ დედათა რეგისტრში“. დარეკონ აღნიშნულ ნომერზე 1-800-690-6720 ან ინფორმაციისათვის მისდით ბმულს <http://www.motherpregnancyregistry.com/>.

გარდა ამისა, არსებობს ორსულობის ფარმაკოგენდამხედველობის პროგრამა პერჯეტასთვის. იმ შემთხვევაში, თუ პერჯეტას მიღება ტრასტუზუმაზთან კომბინაციაში მოხდა ორსულობის პერიოდში ან პაციენტი დაორსულდა პერჯეტათი მკურნალობის განმავლობაში ან პერჯეტას ბოლო დოზის მიღებიდან 7 თვის განმავლობაში, ექიმმა და თავად პაციენტმაც დაუყოვნებლივ უნდა აცნობოს აღნიშნულის შესახებ Genentech-ს ნომერზე: 1-888-835-2555.

რისკები

მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით და ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევების მანაცემებზე დაყრდნობით უნდა ითქვას, რომ პერჯეტას მიღება ორსულობის პერიოდში საზიანოა ნაყოფისთვის. არ არის სანდო მონაცემები ორსულებში პერჯეტას გამოყენების შესახებ. პოსტ-მარკეტინგულ შეფასებებში აღწერილია ოლიგოპროთინემიის და მისი თანამდევი განვითარების პათოლოგიების, როგორცაა: ფილტვის ჰიპოპლაზია, ჩონჩხის განვითარების დარღვევები, და

ნეონატალური სიკვდილობის შემთხვევები სხვა HER2/neu რეცეპტორის ანტაგონისტი მედიკამენტის (ტრასტუმაბი) გამოყენების დროს ორსულობის პერიოდში. ორსულ მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში ორგანოგენეზის პერიოდში პერტუმეზუმის მიღებისას აღინიშნა ოლიგოპიდრამნიოზი, თირკმლის განვითარების შეფერხება და ემბრიოფეტალური სიკვდილი, 2.5 და 20 ჯერ მიღების შემთხვევაში, პრეპარატის მიღება ხდებოდა ადამიანებში რეკომენდებული დოზის მიხედვით, C_{max} -ზე დაყრდნობით[*იხ მონაცემები*].

საჭიროა შეფასდეს ნაყოფისათვის პოტენციური რისკების მოცულობა. მხედველობაში არის მისაღები პაციენტის კლინიკური მდგომარეობა, როდესაც ორსულობის პერიოდში ან ორსულობამდე 7 თვით ადრე პაციენტი იტარებდა პერტუმეზუმს მკურნალობას ტრასტუმაბთან კომბინაციით[*იხ. კლინიკური შეფასება*].

აღნიშნულ პოპულაციასთან მიმართებაში მშობიარობის თანმხლები და აბორტის შემდგომი ძირითად რისკები არ არის ცნობილი. აშშ-ში მშობიარობის თანმხლები და აბორტის შემდგომი ძირითად რისკები კლინიკურად დადასტურებული ორსულობის შემთხვევებში შეადგენს 2-4% და 15-20%, შესაბამისად.

კლინიკური მიდგომები

ნაყოფისასხალშობილის გვერდითი რეაქციები

ქალები, რომლებიც ღებულობდნენ პერტუმეზუმს ტრასტუმაბთან კომბინაციაში ორსულობის პერიოდსა და დაორსულებამდე 7 თვით ადრე საჭიროებენ მონიტორინგს ოლიგოპიდრამნიოზის განვითარების კუთხით. ოლიგოპიდრამნიოზის გამოვლენის შემთხვევაში უნდა ჩატარდეს ნაყოფის გამოკვლევა გესტაციის ასაკისა და ადგილობრივად მიღებული აღნიშნული სიტუაციების მართვის სტანდარტის გათვალისწინებით.

მონაცემები

მონაცემები ცხოველებზე ჩატარებული კვლევებიდან

გესტაციის მე -19 (GD)დღემდე მყოფ ორსულ მაკაკას ჯიშის მაიმუნებს აძლევდნენ პერტუმეზუმს, დასაწყისში ცხოველები დარტყმითი დოზით ღებულობდნენ პერტუმეზუმის 30 დან 150 მგ/კგ, რასაც მოსდევდა შემდგომში ორ კვირიანი კურსი 10 დან 100 მგ/კგ-მდე ოდენობით. ცხოველებში გამოყენებული დოზები 2.5 დან 20-ჯერამდე აღემატებოდა ადამიანებში კლინიკურად რეკომენდებულ დოზას C_{max} -ზე დაყრდნობით. გესტაციის GD19-დან GD50 დღემდე (ორგანოგენეზის პერიოდი) პერიოდის განმავლობაში პერტუმეზუმის ინტრავენური შეყვანა აღმოჩნდა ემბრიოტოქსიური, ასევე ზრდიდა დოზადამოკიდებულ ნაყოფის სიკვდილიანობას გესტაციის GD25 - GD70 პერიოდში. ნაყოფის სიკვდილობის სიხშირე შეადგენდა 33, 50, და 85% -ს იმ ჯგუფებისთვის რომლებსაც აძლევდნენ პერტუმეზუმს 2-კვირიანი კურსით და 10, 30 და 100 მგ/კგ დოზით შესაბამისად (2.5 to 20-ჯერ აღემატებოდა ადამიანებში კლინიკურად რეკომენდებულ დოზას, C_{max} -ზე დაყრდნობით). საკეისრო კვეთით გესტაციის

GD100 -ისთვის, პერტუზუმებით სამკურნალო ჯგუფში გამოვლინდა ოლიგოკლირამნიოზი ფილტვების და თირკმლების მასის შემცირება, მიკროსკოპული კვლევით დადასტურებული თირკმლის ჰიპოპლაზია, შემდგომში თირკმლის განვითარების ჩამორჩენით. პერტუზუმების ზემოქმედება გამოვლინდა შთათომავლებში ყველა სამკურნალო ჯგუფიდან, კერძოდ დედის შრატში 29% დან 40% მდე გესტაციის GD100 დღეზე.

8.2 ლაქტაცია რისკები

არ არსებობს ინფორმაცია ადამიანის რძეში პერტუზუმების არსებობის შესახებ, ასევე არ არის ცნობილი ახდენს თუ არა იგი გავლენას ახალშობილის ძუძუთი კვებასა და ან სარძევე ჭირკვალში რძის წარმოქმნაზე.

ცნობილია, რომ ადამიანის IgG გადადის რძეში, მაგრამ არ ხვდება ნაყოფის და ახალშობილის სისხლის მიმოქცევის სისტემაში მნიშვნელოვანი რაოდენობით. უნდა შედარდეს ერთმანეთს ძუძუთი კვების ახალშობილის განვითარებასა და ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე დადებითი გავლენის მოცულობა, დედისთვის პერტუზუმების კლინიკურ მნიშვნელობას. მხედველობაში უნდა მივიღოთ მეძუძურობის პერიოდში გამოყენებული პერჯეტათი გამოწვეული გვერდითი რეაქციების პოტენციური ალბათობა ახალშობილებში. გასათვალისწინებელია ასევე, პერტუზუმების ნახევრად გამოყოფის პერიოდის და ტრასტუზუმების 7 თვიანი „გამორეცხვის“ პერიოდის საკითხები.

8.3 რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალები და მამაკაცები ორსულობის ტესტები

პერჯეტათი მკურნალობის დანყებამდე უნდა განისაზღვროს ორსულობის ვერიფიკაცია რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალებში.

კონტრაცეფცია ქალები

მოქმედების მექანიზმის გათვალისწინებით და ცხოველებზე ჩატარებული გამოკვლევების მო ნაცემებზე დაყრდნობით უნდა ითქვას, რომ პერჯეტას მიღება ორსულობის პერიოდში საზიანოა ნაყოფისთვის. რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალებმა მკურნალობის დროს და მკურნალობის დასრულებიდან 7 თვის (პერჯეტას ტრასტუზუმებთან კომბინაციაში ბოლო დოზის მიღებიდან) განმავლობაში უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეპციული საშუალებები [გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.1)].

8.4 გამოყენება პედიატრიაში

პედიატრიული ჯგუფის პაციენტებში პერჯეტას უსაფრთხოება და ეფექტურობა დადგენილი არ არის.

8.5 გამოყენება ხანდაზმულებში (გერიატრიული)

კვლევებში: CLEOPATRA, NeoSphere, TRYPHAENA, BERENICE, და APHINITY ჩართული ასაკოვანი (გერიატრიული ჯგუფის) წარმომადგენლებიდან, რომლებიც იტარებდნენ პერტეტათი მკურნალობას, 464 პაციენტი ≥ 65 წლის და 47 კი იყო ≥ 75 წლის. ყველაზე ხშირი ($\geq 10\%$) მე-3-მე-4 ხარისხის გვერდითი რეაქციები ორივე ასაკობრივ ჯგუფში იყო ნეიტროპენია ($22\% \geq 65$ წლის, $23\% \geq 75$ წლის), ფებრილური ნეიტროპენია ($12\% \geq 65$ წლის, $13\% \geq 75$ წლის), დიარეა ($15\% \geq 65$ წლის, $17\% \geq 75$ წლის) და ანემია ($15\% \geq 75$ წლის).

ყველა ხარისხის ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციების სიხშირე სულ მცირე 5% ით უფრო მაღალი იყო ≥ 65 ასაკობრივ ჯგუფში, <65 ასაკობრივ ჯგუფთან შედარებით: მადის დაქვეითება (13% -ით მაღალი), ანემია (7% -ით მაღალი), წონაში კლება (7% -ით მაღალი), ასთენია (7% -ით მაღალი), გემოს გაუკუღმართება (7% -ით მაღალი), პერიფერიული ნეიროპათია და ჰიპომაგნიემია (5% ით მაღალი).

პერტეტას ეფექტურობაში განსხვავება არ გამოვლენილა ≥ 65 ასაკის და <65 ასაკის პაციენტებში. ასევე არსებობს რამდენიმე პაციენტი ≥ 75 ასაკობრივი ჯგუფიდან რომელთაც დაუდასტურდათ პერტეტას ეფექტურობა.

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზებზე დაყრდნობით პერტეტას ფარმაკოკინეტიკაში მნიშვნელოვანი განსხვავება არ გამოვლენილა < 65 ასაკის ($n=306$) და ≥ 65 ასაკის ($n=175$) პაციენტებში .

8.6 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

პერტეტას ღობის კორექცია არ არის საჭირო მსუბუქი (კრეატინინის კლირენსი [CLcr] 60 - 90 მლ/წთ) და საშუალო (CLcr 30 - 60 მლ/წთ) ხარისხის თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში. ასევე არ არის საჭირო პერტეტას ღობის კორექცია თირკმლის მძიმე (CLcr 30 მლ/წთ-ზე ნაკლები) უკმარისობის შემთხვევაში, რადგან არ არსებობს საკმარისი ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები აღნიშნულ საკითხთან დაკავშირებით [იხ. კლინიკური ფარმაკოლოგია (12.3)].

პერტეტას ფარმაკოკინეტიკის შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა.

8.7 ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითება

შესაბამისი კვლევები, რომლებიც შეაფასებდა ღვიძლის ფუნქციის დაქვეითებაზე პერტეტას ფარმაკოკინეტიკის გავლენას არ არის ჩატარებული.

11 ზოგადი მონაცემები

პერტეუმები არის რეკომბინანტული ჰუმანიზებული ადამიანის მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სპეციფიკურად მოქმედებს ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი-2 ის ცილის (HER2) უჯრედგარეთა დიმერიზაციის დომენზე (II სუბდომენი). პერტეუმები მიიღება DNA-ის რეკომბინანტული დამუშავების მეთოდით ძუძუმწოვრების უჯრედულ კულტურაში, რომელიც შეიძლება შეიცავდეს ანტიბიოტიკს,

კერძოდ გენტამიცინს. გენტამიცინი არ შედის საბოლოო პროდუქტის შემადგენლობაში. პერტუმუმაბის მოლეკულის მასა დაახლოებით შეადგენს 148 kDa.

პერტუმას საინფუზიო ხსნარი, რომლის გამოყენება დასაშვებია მხოლოდ ინტრავენურად არის სტერილური, გამჭვირვალედან ოდნავ ოპალესცენტურამდე, უფერო, ამასთან მკრთალი მოყავისფრო ელფერიით. პერტუმას ერთჯერადი დოზის ფლაკონი შეიცავს 420 მგ პერტუმუმაბს კონცენტრაციით : 30 მგ/მლ განზავებული 20 mM L-ჰისტიდინ აცეტატს (pH 6.0), დამატებული 120 mM საქაროზა და 0.02% პოლისორბატი 20.

12 კლინიკური ფარმაკოლოგია

12.1 მოქმედების მექანიზმი

პერტუმუმაბი სპეციფიკურად მოქმედებს ადამიანის ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორი-2 ის ცილის (HER2) უჯრედგარეთა დიმერიზაციის დომენზე (II სუბდომენი), და თრგუნავს ლიგანდ-დამოკიდებულ HER2 -ის ჰეტეროდიმერიზაციას ოჯახის სხვა წევრებთან ერთად, როგორცაა

EGFR, HER3 და HER4. შესაბამისად, პერტუმუმაბი თრგუნავს ლიგანდ-დამოკიდებულ უჯრედშიდა 2 ძირითად სასიგნალო გზას: მითოგენით აქტივირებულ პროტეინის (MAP) კინაზას და ფოსფოინოზიტიდ-3-კინაზას (PI3K). ამ სასიგნალო გზების დათრგუნვა იწვევს უჯრედის ზრდის შეფერხებას და აპოპტოზს შესაბამისად. გარდა ამისა, პერტუმა არეგულირებს ანტისხეულ-დამოკიდებულ უჯრედ-დამოკიდებულ ციტოტოქსიურობას- (ADCC).

HER2-ჰიპერექსპრესიის ქსენოტრანსპლანტაციურ მოდელებში პერტუმუმაბი ახდენს მხოლოდ სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვას, პერტუმუმაბის და ტრასტუმუმაბის კომბინაცია კი უზრუნველყოფს სიმსივნის სანინაალმდეგო მოქმედების მნიშვნელოვან გაძლიერებას.

12.3 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები

პერტუმუმაბი 2-25 მგ დოზით მიღებისას ავლენს ხაზობრივ ფარმაკოკინეტიკას. პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის (PK)მიხედვით, რომელშიც მოიცავდა 481 შემთხვევას, პერტუმუმაბის საშუალო კლირენსი იყო 0.24 ლ/დღეში, ხოლო საშუალო ნახევრადდაშლის პერიოდი კი 18 დღეს შეადგენდა.

პერტუმუმაბის მიღებისას საწყისი დოზით - 840 მგ, რასაც მოსდევდა შემანარჩუნებელი დოზა 420 მგ ყოველ სამ კვირამ ერთჯერ, მდგრადი კონცენტრაცია მიიღწეოდა პირველი შემანარჩუნებელი დოზის შემდეგ.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის მონაცემებით, ასაკი, სქესი და ეთნიკურობა (იაპონელი/არაიაპონელი) ან დაავადების სტატუსი (ნეოადიუვანტური ან ანიუვანტური/ მეტასტაზურთან შედარებით) არ ახდენდა გავლენას პერტუმუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე. შესაბამისად, პაციენტის წონასა და ალბუმინის საბაზისო დონესთან მიმართებაში არ არის საჭირო დოზის კორექცია

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების დროს პერჯეტას ფარმაკოკინეტიკის შემსწავლელი ოფიციალური კვლევები არ ჩატარებულა. პოპულაციურ ფარმაკოკინეტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით, პერტუზუმაბის ექსპოზიცია თირკმლის მსუბუქი (CLcr 60 - 90 mL/min, n=200) და საშუალო ხარისხის (CLcr 30 to 60 mL/min, n=71) უკმარისობის დროს ისეთივე იყო როგორც ნორმალური ფუნქციონირებისას (CLcr 90 mL/min -ზე მეტი, n=200). CLcr (27 - 244 mL/min) ზე მეტი მაჩვენებლის შემთხვევაში კავშირი არ გამოვლინდა CLcr-სა და პერტუზუმაბის ექსპოზიციას შორის.

12.6 ელექტროკარდიოგრაფია

კვლევა CLEOPATRA -ში ფასდებოდა პერტუზუმაბის საწყისი დოზის - 840 მგ და შემდგომი შემანარჩუნებელი დოზის 420 მგ მოქმედების ეფექტი ყოველ 3 კვირაში ერთხელ QTc ინტერვალის შეფასებით HER2-დადებითი ძუძუს კიბოს მქონე 20 პაციენტისაგან შემდგარ ქვეჯგუფში. საკვლევ ჯგუფში QT ინტერვალის მნიშვნელოვანი ცვლილებები არ აღინიშნებოდა(მაგ.; 20 ms-ზე მეტი) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით, რაც ფასდებოდა ფრიდერიცის კორექციის მეთოდით. QTc -ს მცირედ მომატება არ არის გამოირიცხული (i.e., 10 ms-ზე ნაკლები) რაც აიხსნება კვლევის შეზღუდული დიზაინით.

13 არაკლინიკური ტოქსიკოლოგია

13.1 კანცეროგენობა, მუტაგენობა, ნაყოფიერების (ფერტილობის) დარღვევა

პერტუზუმაბის კანცეროგენული პოტენციალის შესაფასებელი ხანგრძლივი კვლევები ცხოველებში ჩატარებული არ არის

პერტუზუმაბის მუტაგენობის პოტენციალის შესაფასებელი კვლევები ჩატარებული არ არის

ცხოველებში პერტუზუმაბის ნაყოფიერებაზე მოქმედების შესასწავლად კვლევები ჩატარებული არ არის. პერჯეტას განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევებით მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში, რომლებიც დაახლოებით 6 თვის განმავლობაში გრძელდებოდა, პერტუზუმაბის უარყოფითი ზეგავლენა მდებარეობით და მამრობით რეპროდუქციულ ორგანოებზე არ გამოვლენილა

14 კლინიკური კვლევები

14.1 ძუძუს მეტასტაზური კიბო

CLEOPATRA (NCT00567190 არის მულტიცენტრული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული კლინიკური კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 808 პაციენტი HER2-დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დიაგნოზით. კვლევაში HER2-ის ჰიპერექსპრესიად მიიჩნეოდა IHC მიხედვით 3+ ხარისხის სიმსივნე ან ISH მიხედვით ფარდობა > 2.0. პაციენტები რანდომიზებული იქნა 1:1 პლაცებო+ტრასტუმაბი+დოცეტაქსელი და პერჯეტა+ტრასტუმაბი+დოცეტაქსელის ჯგუფებად. რანდომიზაციის სტრატეფიკაცია ხდებოდა ჩატარებული (ძირითადი)

მკურნალობის სტატუსის (de novo ან ჩატარებულია ადიუვანტური/ნეოადიუვანტური მკურნალობა) და გეოგრაფიული რეგიონის (ევროპა, ჩრდილოეთ ამერიკა, სამხრეთ ამერიკა და აზია) მიხედვით. ჩატარებული ადიუვანტური/არაადიუვანტური მკურნალობის შემთხვევაში კვლევაში ჩართვამდე დაავადებისაგან თავისუფალი პერიოდი უნდა ყოფილიყო სულ მცირე 12 თვე.

პერჯეტა შეჰყავდათ ინტრავენურად 840 მგ სანცისი დოზით და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 420 მგ დოზით. ტრასტუმაბი შეჰყავდათ ინტრავენურად 8მგ/კგ სანცისი დოზით და შემდეგ ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 6მგ/კგ დოზით. პერჯეტას და ტრასტუმაბის შეწყვეტა ხდება მხოლოდ დაავადების პროგრესირების, პაციენტის მიერ მკურნალობაზე უარის თქმის ან არაკორეგირებადი ტოქსიურობის შემთხვევაში.

დოცეტაქსელის სანცისი დოზაა 75 მგ/მ². დოცეტაქსელი შეჰყავდათ ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთხელ სულ მცირე 6 ციკლის სახით. დოცეტაქსელის სანცისი დოზის კარგად ატანის შემთხვევაში მკვლევარის გადანწყვეტილებით, შეიძლება დოზის გაზრდა 100მგ/მ²-დ. ძირითადი ანალიზის დროს ჩატარებული მკურნალობის ციკლების საშუალო რაოდენობა პლაცებოს ჯგუფში იყო 16.2, პერჯეტას ჯგუფში-19.9.

კვლევის CLEOPATRA მთავარ/პირველად საბოლოო წერტილს წარმოადგენდა პროგრესირების გარეშე პერიოდი (PFS), რაც ფასდებოდა დამოუკიდებლად IRF (independent review facility) მიერ. PFS განისაზღვრებოდა პერიოდით პაციენტის რანდომიზაციიდან დაავადების პროგრესირებამდე ან პაციენტის (ნებისმიერი მიზეზით) სიკვდილამდე, თუ ლეტალური გამოსავალი დგებოდა სიმსივნის ბოლო შეფასებიდან 18 კვირის განმავლობაში.

მეორადი საბოლოო წერტილები იყო სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობა (OS), დაავადების გარეშე მიმდინარე პერიოდი PFS (შეფასებული მკვლევარის მიერ), მკურნალობაზე საერთო პასუხი (ORR)/მკურნალობის ეფექტურობა, მკურნალობის ეფექტურობის ხანგრძლივობა.

კვლევა დემოგრაფიულად და საბაზისო მახასიათებლების მიხედვით კარგად იყო დაბალანსებული. პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 54 წ. პაციენტთა უმეტესობა (59%) იყო თეთრი კანის ფერით, 32% იყო აზიელი და 4% შავკანიანი. 2 პაციენტის გარდა ყველა იყო მდებარეობითი სქესის. პაციენტები 17 % ჩართული იყო სამხრეთ ამერიკაში, 14% სამხრეთ ამერიკაში, 38% ევროპაში და 31% აზიაში. დაავადების პროგნოზული მახასიათებლები, როგორცაა: ჰორმონული რეცეპტორების სტატუსი (დადებითი 48%, უარყოფითი 50%), შინაგანი ორგანოების (ვისცერალური) პათოლოგიების არსებობა (78%) და სხვა ნოზოლოგიების არსებობა (არავისცერალური) (22%), კვლევის სხვადასხვა განხრებში იყო ერთნაირი. დაახლოებით პაციენტთა ნახევარზე მეტს ჩატარებული ჰქონდა ძირითადი ანტი-HER2 თერაპიული ადიუვანტური ან ნეო-ადიუვანტური მკურნალობა ან ქიმიოთერაპია (პლაცებოს ჯგუფში-47% და 46%] პერჯეტას ჯგუფში).

ჰორმონ დადებითი სიმსივნის მქონე პაციენტებიდან 45% იტარებდა ადიუვანტურ ჰორმონულ თერაპიას და 11% ჰორმონულ თერაპიას მეტასტაზური დაავადებისათვის. თერთმეტი პროცენტი ღებულობდა ძირითად ადიუვანტურ ან ტრასტუმაბით

ნეოადიუვანტურ თერაპიას.

CLEOPATRA კვლევაში პერჯეტას ჯგუფში პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა IRF-მიერ დადასტურებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება (hazard ratio (HR) = 0.62, (95% CI = 0.51, 0.75, p<0.0001] და პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) საშუალო ხანგრძლივობის, რაც შეადგენდა 6.1 თვე, გაზრდა. პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 12.4 თვეს პლაცებოს ჯგუფში vs 18.5 თვეს პერჯეტას ჯგუფში). (იხ. გრაფიკი 1). მკვლევარებისა და IRF მიერ შეფასებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) მაჩვენებლები არ გასხვავდებოდა.

ერთნაირი შედეგები იყო მიღებული შემდეგი მახასიათებლების მქონე:რამოდენიმე ქვეჯგუფში, როგორცაა: ასაკობრივი ჯგუფი (< 65 or ≥ 65 წელი), რასა, გეოგრაფიული რეგიონი, ძირითადი ადიუვანტური/ნეოადიუვანტური ანტი-HER2 თერაპია ან ქიმიოთერაპია (დიახ ან არა), და ძირითადი ადიუვანტური/ნეოადიუვანტური ტრასტუმაბით თერაპია (დიახ ან არა). ჰორმონ რეცეპტორების ნეგატიური სტატუსის მქონე სიმსივნით პაციენტების ქვეჯგუფში (n=408), რისკის ზღვარი იყო 0.55 (95% CI: 0.42, 0.72). ჰორმონ რეცეპტორების დადებითი სტატუსის მქონე სიმსივნით პაციენტების ქვეჯგუფში (n=388), რისკის ზღვარი იყო 0.72 (95% CI: 0.55, 0.95). მეტასტაზების არარეცეპტორული ლოკალიზაციით პაციენტთა ქვეჯგუფში(n=178), რისკის ზღვარი იყო 0.96 (95% CI: 0.61, 1.52).

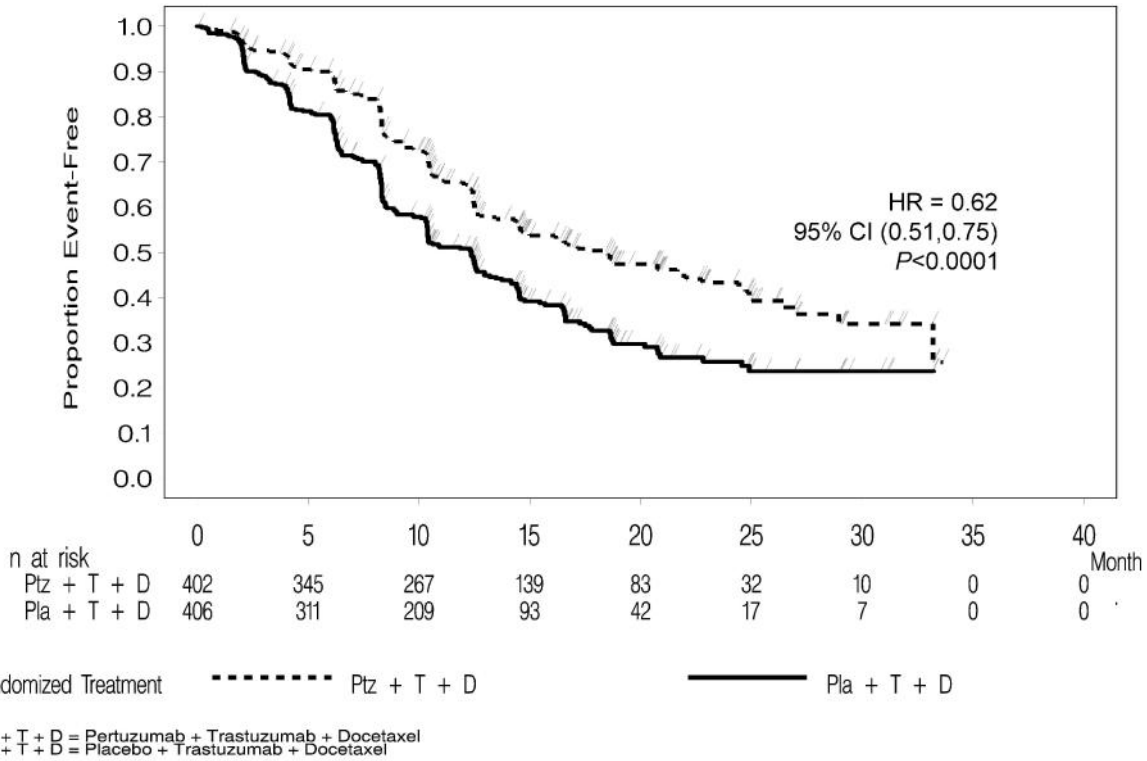
ეფექტურობის საბოლოო ანალიზისთვის ლეტალური გამოსავალი აღინიშნა 165 პაციენტში, აქედან პლაცებოს ჯგუფში აღინიშნა მაღალი სიკვდილობა (23.6%) პერჯეტას ჯგუფთან შედარებით (17.2%). საერთო სიცოცხლის ხანგრძლივობა HR (0.64, p = 0.0053) არ შეესაბამება შუალედური ანალიზის ზღვარს და შესაბამისად არაა სტატისტიკურად სარწმუნო. ანალიზის დროითვის სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა შეფასებული ვერ იქნა (იხ. ცხრილი 2). სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის (OS) მონაცემები არ იყო დასრულებული და შუალედური მონაცემები არ ემთხვეოდა წინასწარ განსაზღვრულ სტატისტიკურად მნიშვნელოვან შეჩერების ზღურბლს. სიცოცხლის საერთო ხანგრძლივობის (OS) საბოლოო მონაცემები(ცხრილი 7, გრაფიკი 2) დაიღო 389 პაციენტის ლეტალური გამოსავლის შემდეგ (აქედან 221 გარდაიცვალა პლაცებოს ჯგუფში, 168 პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში). OS -ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აღინიშნა პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში [HR=0.68 (95% CI; 0.56, 0.84), p=0.0002], კერძოდ გაიზარდა სიცოცხლის საშუალო ხანგრძლივობა 15.7 (საშუალო OS იყო 56.5 თვე) პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, ხოლო 40.8 თვე იყო პლაცებოს ჯგუფში. ქვეჯგუფებში OS-ის მონაცემები შესაბამისობაში იყო IRF-ის მიერ შეფასებულ პროგრესირების გარეშე პერიოდის (PFS) მონაცემებთან, გამონაკლისს წარმოადგენდა მხოლოდ მონაცემები მეტასტაზების არარეცეპტორული ლოკალიზაციით პაციენტთა ქვეჯგუფში [HR=1.11 (95% CI:0.66, 1.85)].

ცხრილი 7 წამლის ეფექტურობის შეჯამება CLEOPATRA-ში

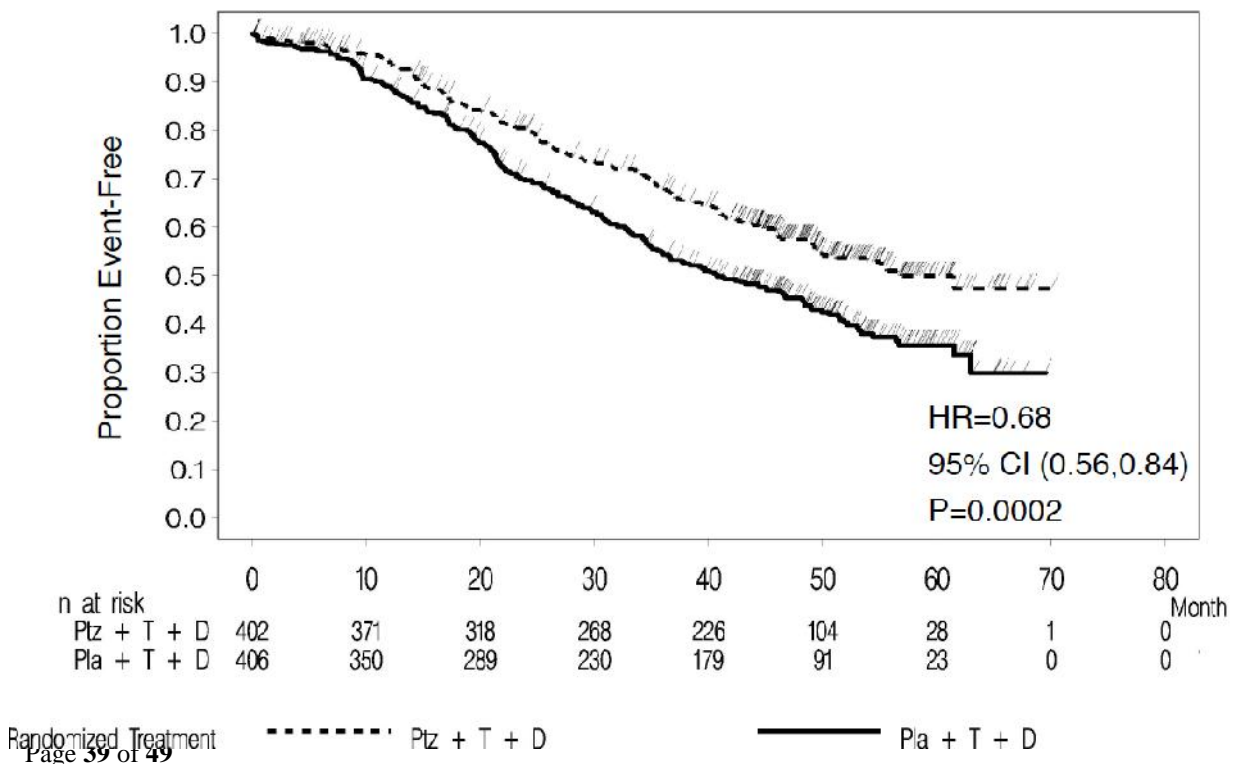
პარამეტრები	პერჯეტა + ტრასტუზუმა ბი + დოცეტაქსე ლი n=402	პლაცებო + ტრასტუზუმა ბი + დოცეტაქსე ლი n=406	HR (95% CI)	p-value
<p>პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობა (დამოუკიდებელი მიმოხილვა)</p> <p>პაციენტთა რიცხვი საშუალო ხანგრძლივობა თვეების მიხედვით</p>	<p>191 (47.5%) 18.5</p>	<p>242 (59.6%) 12.4</p>	<p>0.62 (0.51, 0.75)</p>	<p>< 0.0001</p>
<p>სიცოცხლის საერთო გადარჩენადობა* (საბოლოო ანალიზი)</p> <p>პაციენტთა (ლეტალური გამოსავლით) რიცხვი საშუალო ხანგრძლივობა თვეების მიხედვით</p>	<p>168 (41.8%) 56.5</p>	<p>221 (54.4%) 40.8</p>	<p>0.68 (0.56, 0.84)</p>	<p>0.0002</p>
<p>ობიექტური პასუხის სიხშირე (ORR,დამოუკიდებელი მიმოხილვა)</p> <p>შეფასებული პაციენტთა რაოდენობა</p> <p>ობიექტური პასუხი(CR + PR)</p> <p>სრული პასუხი (CR)</p> <p>ნაწილობრივი პასუხი (PR)</p> <p>პასუხის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)</p>	<p>343</p> <p>275 (80.2%)</p> <p>19 (5.5%)</p> <p>256 (74.6%)</p> <p>20.2</p>	<p>336</p> <p>233 (69.3%)</p> <p>14 (4.2%)</p> <p>219 (65.2%)</p> <p>12.5</p>		
<p>განსხვავება ORR-ში 95% CI</p>	<p>10.8% (4.2%, 17.5%)</p>			<p>0.0011</p>

* საერთო გადარჩენადობის საბოლოო ანალიზი, კვლევის დახურვის თარიღი, თებერვალი 2014
 CI=სარწმუნო ინტერვალი

გრაფიკი 1 CLEOPATRA-ში IRF-ით შეფასებული პროგრესირების გარეშე გადარჩენადობის კაპლან-მაიერის მრუდი



გრაფიკი 2 CLEOPATRA-ში კაპლან-მაიერის მრუდი საერთო გადარჩენადობის ამსახველი (საბოლოო ანალიზი)



14.2 სარძევე ჭირკვლის კიბოს ნეოადიუვანტური მკურნალობა

NeoSphere

NEOSPHERE (NCT00545688) არის მულტიცენტრული, რანდომიზებული, კლინიკური კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 417 პაციენტი ოპერაბელური, ლოკალურად გაზრდილი ან ანთებითი HER2-დადალებითი სარძევე ჭირკვლის კიბოთი (T2–4d) რომლებიც იღებდნენ ნეოადიუვანტურ მკურნალობას. სარძევე ჭირკვლის კიბოს ნიმუშებში სავალდებულო იყო HER2 ჰიპერექსპრესიის არსებობა, რომელიც განისაზღვრებოდა სკალით 3+ IHC ან ISHამპლიფიკაციის ხარისხით ≥ 2.0 , და ფასდებოდა ცენტრალური ლაბორატორიის მიერ. პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ ქირურგიულ ჩარევამდე ჩამოთვლილიდან ერთ-ერთი (4 რეჟიმიდან რომელიმე 1) ნეოადიუვანტური სქემით მკურნალობისათვის: 1. ტრასტუმაბი + დოცეტაქსელი, 2. პერჯეტა + ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელი, 3. პერჯეტა + ტრასტუმაბი, ან 4. პერჯეტა + დოცეტაქსელი. რანდომიზაციის სტრატეგიის მიხედვით ხდებოდა სარძევე ჭირკვლის კიბოს ტიპით (ოპერაბელური, ლოკალურად გავრცელებული, ან ანთებითი) და ესტროგენ (ER) ან პროგესტერონ (PgR) რეცეპტორების პოზიტიურობით.

პერჯეტას სანყისი დოზა იყო 840 მგ, რასაც მოსდევდა 420 მგ ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის მანძილზე. ტრასტუმაბი კეთდებოდა ინტრავენურად სანყისი დოზით 8 მგ/კგ, რასაც მოყვებოდა 6 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის მანძილზე. დოცეტაქსელი კეთდებოდა ინტრავენურად სანყისი დოზით 75 mg/m^2 ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის მანძილზე. დოცეტაქსელის სანყისი დოზის კარგად ატანის შემთხვევაში მკვლევარის გადანყვეტილებით, შეიძლება დოზის გაზრდა 100 mg/m^2 -დე.

ოპერაციის შემდეგ ყველა პაციენტი იღებდა 3 ციკლს 5-ფტორურაცილის (600 mg/m^2), ეპირუბიცინის (90 mg/m^2), ციკლოფოსფამიდის (600 mg/m^2) (FEC) ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში და ტრასტუმაბს ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში 1 წლის მანძილზე. პაციენტები პერჯეტა+ტრასტუმაბი ჯგუფში იღებდნენ დოცეტაქსელს ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის მანძილზე ქირურგიის შემდგომი FEC-ს წინ.

კვლევის პირველადი საბოლოო წერტილი იყო მორფოლოგიური სრული პასუხი (pCR) სარძევე ჭირკვალში (ypT0/is). FDA-ის განმარტებით pCR არის ინვაზიური სიმსივნის არ არსებობა სარძევე ჭირკვალსა და ლიმფურ კვანძებში (ypT0/isypN0).

დემოგრაფიული მაჩვენებლები იყო კარგად დაბალანსებული (საშუალო ასაკი იყო 49–50 წელი, უმრავლესობა თეთრი კანის ფარის რასის წარმომადგენელი (71%) და ყველა იყო ქალი). პაციენტთა 7% ქონდა ანთებითი სარძევე ჭირკვლის კიბო, 32% ლოკალურად გავრცელებული სარძევე ჭირკვლის კიბო და 61% ოპერაბელური კიბო. პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს ყველა ჯგუფში ქონდათ ჰორმონ-რეცეპტორ-პოზიტიური (განისაზღვრება როგორც ER პოზიტიური და /ან PgR პოზიტიური) კიბო.

ეფექტურობის მონაცემები შეჯამებულია ცხრილში 8. pCR-ის (როგორც კვლევის ისე FDA-ის განმარტებაზე დაყრდნობით) დონის (ypT0/is) სტატისტიკურად

მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება აღინიშნა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პერჯეტა+ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელი შედარებით ტრასტუმაბს+ დოცეტაქსელის ჯგუფთან. pCR დონე და გაუმჯობესების ხარისხი პერჯეტათი მკურნალობისას ჰორმონ რეცეპტორ პოზიტიურ ჯგუფში იყო უფრო დაბალი ჰორმონ-რეცეპტორ ნეგატიურ ჯგუფთან შედარებით.

ცხრილი 8 ეფექტურობის ამონაცემები- NeoSphere

საბოლოო წერტილი/კვლევის პოპულაცია	H+T	Ptz+H+T	Ptz+H	Ptz+T
სრული ITT	N=107	N=107	N=107	N=96
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	23 (21.5%) [14.1, 30.5]	42 (39.3%) [30.0, 49.2]	12 (11.2%) [5.9, 18.8]	17 (17.7%) [10.7, 26.8]
p-მონაცემი (Simes კორექციით CMH გამოკვლევისთვის) ³		0.0063 (vs. H+T)	0.0223 (vs. H+T)	0.0018 (vs. Ptz+H+T)
ჰორმონ-რეცეპტორ პოზიტიური ქვეჯგუფი	N=50	N=50	N=51 ⁴	N=46
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	6 (12.0%) [4.5, 24.3]	11 (22.0%) [11.5, 36.0]	1 (2.0%) [0.1, 10.5]	4 (8.7%) [2.4, 20.8]
ჰორმონული რეცეპტორები_ნეგატიური _ქვეჯგუფი	N=57	N=57	N=55 ⁴	N=50
pCR ¹ , n (%) [95% CI] ²	17 (29.8%) [18.4, 43.4]	31 (54.4%) [40.7, 67.6]	11 (20.0%) [10.4, 33.0]	13 (26.0%) [14.6, 40.3]

T=დოცეტაქსელი, Ptz=პერჯეტა, H=ტრასტუმაბი

CI=სარწმუნოების ინტერვალი

¹ypT0/isypN0 (absence of invasive cancer in the breast and lymph nodes)

²95% CI for one sample binomial using Pearson-Clopper method.

³p-მონაცემი from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) ტესტიდან, Simes კორექციით

⁴ ერთ პაციენტს ქონდა დაუდგენელი ჰორმონ-რეცეპტორული. პაციენტში არ იყო მიღწეული pCR.

TRYPHAENA

კვლევაში TRYPHAENA (TRYPHAENA, NCT00976989) მონაწილეობდა 225 პაციენტი HER2-პოზიტიური, ლოკალურად გავრცელებული, ოპერაბელური, ან ანთებითი (T2-4d) სარძევე ჯირკვლის კიბოთი, კარდიოლოგიური უსაფრთხოების

შესაფასებლად.სარძევეჯირკვლის კიბოს ნიმუშებში სავალდებულო იყო HER2
ჰიპერექსპრესიის არსებობა, რომელიც განისაზღვრებოდა სკალით 3+ IHC ან ISH
ამპლიფიკაციისხარისხით 2.0, და ფასდებოდა ცენტრალური ლაბორატორიის მიერ.

პაციენტები რანდომიზებული იყვნენ ქირურგიულ ჩარევამდე ჩამოთვლილიდან
ერთერთი (3 რეჟიმიდან რომელიმე 1) ნეოადიუვანტური სქემით მკურნალობისათვის:
1)FEC-ს 3 ციკლს+ 3 ციკლი დოცეტაქსელი ყველა პერჯეტასთან და ტრასტუმაბთან
კომბინაციით;2) მხოლოდ FEC-ის 3 ციკლს + 3 ციკლი დოცეტაქსელი და ტრასტუმაბი
პერჯეტასთან კომბინაციით; ან 3) 6 ციკლი დოცეტაქსელი+კარბოპლატინი და
ტრასტუმაბი (TCH) პერჯეტასთან კომბინაციით.

რანდომიზაციის სტრატეგიცირება ხდებოდა სარძევე ჯირკვლის კიბოს ტიპით
(ოპერაბელური, ლოკალურად გავრცელებული , ან ანთებითი) და ესტროგენ (ER) ან
პროგესტერონ (PgR) პოზიტიურობით.

პერჯეტას სანყისი ინტრავენური დოზა იყო 840 მგ, რასაც მოსდევდა 420 მგ ყოველ 3
კვირაში. ტრასტუმაბი კეთდებოდა ინტრავენურად სანყისი დოზით 8 მგ/კგ, რასაც
მოსდევდა 6 მგ/კგ ყოველ 3კვირაში. 5-ფტორურაცილი (500 მგ/მ2), ეპირუბიცინი (100
მგ/მ2), ციკლოფოსფამიდი (600 მგ/მ2)კეთდებოდა ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში 3
ციკლის მანძილზე. პერჯეტას+ ტრასტუმაბი, დოცეტაქსელი და FEC -ის ჯგუფში
დოცეტაქსელის მიღება ხდებოდა სანყისი დოზით 75 მგ/მ2 ინტრავენური ინფუზიის
სახით ყოველ 3 კვირაში 3 ციკლის სახით იმ მიზნით, რომ მომხდარიყო ესკალაცია 100
მგ/მ2-მდე მკვლევარის გადანყვეტილებით იმ შემთხვევებში, თუ სანყისი დოზა კარგად
აიტანებოდა. პერჯეტასა და TCH კომბინაციის ჯგუფში,დოცეტაქსელი კეთდებოდა
ინტრავენურად დოზით 75 მგ/მ2 (ესკალაცია არ იყო დაშვებული), ხოლო
კარბოპლატინი (AUC 6) კეთდებოდა ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში 6 ციკლის
სახით. ოპერაციის შემდეგ ყველა პაციენტი იღებდა ტრასტუმაბს ინტრავენურად
ყოველ 3 კვირაში ერთი წლის მანძილზე.

დემოგრაფიული მაჩვენებლები იყო კარგად დაბალანსებული (საშუალო ასაკი იყო 49–
50 წელი, უმრავლესობა იყო კანის თეთრი ფერით რასის წარმომადგენელი [76%] და
ყველა იყო ქალი). პაციენტთა 6% ქონდა ანთებითი სარძევე ჯირკვლის კიბო, 25%
ლოკალურად გავრცელებული სარძევე ჯირკვლის კიბო და 69% ოპერაბელური კიბო;
პაციენტთა დაახლოებით ნახევარს ყველა ჯგუფში ქონდათ ჰორმონ-რეცეპტორ-
პოზიტიური (განისაზღვრება როგორც ER პოზიტიური და /ან PgR პოზიტიური) კიბო.
pCR(ypT0/is ypN0) სიხშირე იყო 56.2% (95% CI: 44.1%, 67.8%), 54.7% (95% CI: 42.7%,
66.2%), და 63.6% (95% CI: 51.9%, 74.3%) პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, რომლებიც
მკურნალობდნენ:პერჯეტას+ტრასტუმაბი და FECი, რასაც მოსდევდა პერჯეტა +
ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელი, პერჯეტა+ ტრასტუმაბი და დოცეტაქსელი რასაც
მოსდევდა FEC, ან პერჯეტა+ TCH, შესაბამისად. pCR სიხშირე იყო უფრო დაბალი
ჰორმონ-რეცეპტორ-პოზიტიური ქვეჯგუფის პაციენტებში :41.0% (95% CI: 25.6%, 57.9%),
45.7% (95% CI: 28.8%, 63.4%), და 47.5% (95% CI: 31.5%, 63.9%) ჰორმონ-რეცეპტორ-

ნეგატიური ქვეჯგუფის პაციენტებთან შედარებით: 73.5% (95% CI: 55.6%, 87.1%), 62.5% (95% CI: 45.8%, 77.3%), and 81.1% (95% CI: 64.8%, 92.0%), შესაბამისად.

BERENICE

ორი განხრის მქონე, რანდომიზებულ კვლევაში (BERENICE, NCT02132949) მონაწილეობდა 401 პაციენტი HER2-პოზიტიური, ლოკალურად გავრცელებული, ანთებითი ან ადრეული სტადიის სარძევე ჯირკვლის კიბოთი. სარძევე ჯირკვლის კიბოს ნიმუშებში სავალდებულო იყო HER2 ჰიპერექსპრესიის არსებობა, რომელიც განისაზღვრებოდა სკალით 3+ IHC ან ISH ამპლიფიკაციის ხარისხით 2.0, და ფასდებოდა ცენტრალური ლაბორატორიის მიერ.

პაციენტები ღებულობდნენ ქირურგიულ ჩარევამდე ჩამოთვლილიდან ორიდან ერთ ერთს (2 რეჟიმიდან რომელიმე 1) ნეოადიუვანტური სქემით მკურნალობისათვის: 4 ციკლი dosedense (ქიმიოთერაპიის სქემა როდესაც მედიკამენტი ეძლევა გადასხმებს შორის ინტერვალის მკვეთრი შემცირებით) დოქსორუბიცინი და ციკლოფოსფამიდი (ddAC), რასაც მოსდევს 4 ციკლი პერჯეტა ტრასტუმაბთან კომბინაციაში და ყოველ კვირაში ერთჯერ პაკლიტაქსელი 12 კვირის მანძილზე ან 4 ციკლის სახით 5-ფტორურაცილი, ეპირუბიცინი, ციკლოფოსფამიდი (FEC) რასაც მოსდევდა პერჯეტას ტრასტუმაბთან და დოცეტაქსელთან ან კომბინაცია 4 ციკლი სახით. ნეოადიუვანტურ სქემას ირჩევდა მკვლევარი კონკრეტული სიტუაციის მიხედვით. რეჟიმები ტარდებოდა შემდეგი დოზირებით:

პერჯეტას სანყისი ინტრავენური დოზა იყო 840 მგ, რასაც მოსდევდა 420 მგ ყოველ 3 კვირაში. ტრასტუმაბი კეთდებოდა ინტრავენურად სანყისი დოზით 8 მგ/კგ, რასაც მოყვებოდა 6 მგ/კგ ყოველ 3 კვირაში.

- ddAC კოჰორტში, (დოქსორუბიცინი 60 მგ/მ² და ციკლოფოსფამიდი 600 მგ/მ²) პაციენტებს ეძლეოდათ ინტრავენურად 2 კვირის მანძილზე (ddAC) 4 ციკლის სახით G-CSF-ის დამატებით (გრანულოციტების მასტიმულირებელი ფაქტორი) მკვლევარის გადანყვეტილების საფუძველზე, რასაც მოსდევდა ინტრავენურად პაკლიტაქსელი 80 მგ/მ² 12 კვირის მანძილზე, ასევე მოსდევდა პერჯეტა და ტრასტუმაბი ერთად ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ პაკლიტაქსელის პარალელურად 4 ციკლის სახით.
- FEC-ის კოჰორტში ეძლეოდათ 5-ფტორურაცილი (5-FU) (500 მგ/მ²), ეპირუბიცინი (100 მგ/მ²), ციკლოფოსფამიდი (600 მგ/მ²) კეთდებოდა ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის მანძილზე, რასაც მოსდევდა დოცეტაქსელის მიღება სანყისი დოზით 75 მგ/მ² ინტრავენური ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში 4 ციკლის სახით პერჯეტასთან და ტრასტუმაბთან ერთად რათა მომხდარიყო დოცეტაქსელის დოზის ესკალაცია 100 მგ/მ²-მდე მკვლევარის გადანყვეტილებით იმ შემთხვევაში, თუ სანყისი დოზა კარგად აიტანებოდა.

ქირურგიული ოპერაციის შემდეგ ყველა პაციენტი იღებდა პერჯეტას და ტრასტუმბაბს ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში 1 წლიანი კურსის დასრულების მიზნით.

კვლევაში ჩართული პოპულაციის საშუალო ასაკი იყო 49 წელი (21-78 ასაკობრივი ჯგუფი), 12% იყო 65 წლის ან უფრო ხნის, 83% იყო თეთრი ფერის რასის წარმომადგენელი და მხოლოდ ერთი პაციენტი იყო მდედრი. პაციენტების 3% გამოუვლინდა ანთებითი სიმსივნე, 23% ადგილობრივად გავრცელებული (სტადია 3A ან მეტი), 5% კლასიფიცირდა არ მომხდარა TNM სტადიურობის განმსაზღვრელი შკალით, თითოეული სამკურნალო ჯგუფის დაახლოებით 2/3 გამოუვლინდა ER-დადებითი და/ან PgR-დადებითი ფორმა. ECOG მიხედვით ყველა პაციენტის მაჩვენებელი იყო 0 ან 1.

pCR (ypT0/is ypN0) სიხშირე იყო 61.8% (95% CI: 54.7, 68.6) და 60.7% (95% CI: 53.6, 67.5) იმ პაციენტებში, რომლებიც ღებულობდნენ ddAC, რასაც მოსდევდა პერჯეტა+ ტრასტუმბაბი და პაკლიტაქსელი, ან იტარებდნენ FEC-ს, რასაც მოსდევდა პერჯეტა+ ტრასტუმბაბი და დოცეტაქსელი, შესაბამისად. pCR-ის სიხშირე უფრო დაბალი იყო ჰორმონ-რეცეპტორ-პოზიტიური ჯგუფის პაციენტებში: 51.6% (95% CI: 42.6, 60.5%) და 57.3% (95% CI: 48.1, 66.1%) ჰორმონ-რეცეპტორულ-ნეგატიურ ჯგუფთან შედარებით: 81.5% (95% CI: 70.0, 90.1%) and 68.0% (95% CI: 56.2, 78.3%), შესაბამისად.

14.3 სარძევე ჯირკვლის კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა

APHINITY (NCT01358877) არის მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული კლინიკური კვლევა, რომელშიც მონაწილეობდა 4804 პაციენტი HER2-დადებითი ადრეული ტიპის კიბოს დიაგნოზით, რომელთაც რანდომიზაციამდე ჩაუტარდათ ქირურგიული ოპერაცია. პაციენტების რანდომიზაცია მოხდა შემდეგ ჯგუფებად: იღებენ პერჯეტას ან პლაცებოს, ადიუვანტურ ტრასტუმბაბთან და ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში. რანდომიზაციის სტრატეფიკაცია ხდებოდა შემდეგი ფაქტორების მიხედვით: გეოგრაფიული რეგიონი, კვანძებში მეტასტაზების არსებობა, პროტოკოლის ვერსია, რეცეპტორული სტატუსი და ადიუვანტური ქიმიოთერაპია. მკვლევარებმა შეარჩიეს საბაზისო ანტრაციკლინით ან ბაზისური ანტრაციკლინის გარეშე ქიმიოთერაპიული რეჟიმები ინდივიდუალური პაციენტებისათვის:

- FEC-ის 3 ან 4 ციკლი (5-FU 500-600 მგ/მ², ეპირუბიცინი 90-120 მგ/მ², ციკლოფოსფამიდი 500-600 მგ/მ²) ან FAC (5-FU 500-600 მგ/მ², დოქსორუბიცინი 50 მგ/მ², ციკლოფოსფამიდი 500-600 მგ/მ²), რასაც მოსდევდა დოცეტაქსელის 3 ან 4 ციკლი (75 მგ/მ² -ეს დოზა შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/მ² მდე ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ მიღებით) ან პაკლიტაქსელის 12 ციკლი ყოველკვირეული დოზირებით (80 მგ/მ²).
- AC-ის 4 ციკლი (დოქსორუბიცინი 60 მგ/მ² და ციკლოფოსფამიდი 500-600 მგ/მ²) ან EC (ეპირუბიცინი 90-120 მგ/მ² და ციკლოფოსფამიდი 500-600 მგ/მ²) ან 3 კვირაში ერთჯერ ან ყოველ 2 კვირაში ერთჯერ GCSF-ის დამატებით, რასაც მოსდევს დოცეტაქსელი (100 მგ/მ² 3 ციკლი ან 75 მგ/მ² პირველი ციკლის დროს

და 100 მგ/მ² მომდევნო ციკლების დროს, ან 75 მგ/მ² 4 ციკლის სახით) ან ყოველკვირეული პაკლიტაქსელის 12 ციკლი (80 მგ/მ²).

- დოცეტაქსელის 6 კურსი (75 მგ/მ²) კარბოპლატინთან კომბინაციაში (AUC 6)

პერჯეტას და ტრასტუმაბის მიღება ხდებოდა ინტრავენურად ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ. კომბინაცია იწყებოდა ტაქსანის შემცველი პირველი ციკლის პირველივე დღიდანვე, სულ 52 კვირის განმავლობაში (18 ციკლამდე) ან რეციდივის გამოვლენამდე, პაციენტის მიერ მკურნალობაზე უარის თქმის ან არაკორეგირებადი ტოქსიურობის შემთხვევაში.

ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ პაციენტებს უტარდებოდათ რადიოთერაპია და/ან ჰორმონ-თერაპია მკვლევარის გადანყვეტილების მიხედვით.

კვლევის ეფექტურობის ძირითადი განმსაზღვრელი ფაქტორი იყო ინვაზიური დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი (IDFS), ეს არის დროის მონაკვეთი რანდომიზაციიდან ი სილატერალური, ლოკალური ან რეგიონული ინვაზიური სიმსივნის პირველი რეციდივის, შორეული რეციდივის, კონტრალატერალური ძუძუს კიბოს, ან ნებისმიერი მიზებით სიკვდილობის გამოვლენამდე. ეფექტურობის დამატებითი საბოლოო წერტილები იყო: IDFS რომელიც მოიცავდა მეორე ხაზის ძირითად, არა-სარძევე ჯირკვლის სიმსივნეებს, დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელს (DFS), და საერთო გადარჩენადობის მაჩვენებელს (OS).

დემოგრაფიული მაჩვენებლები დაბალანსებული იყო ორ ძირითად ჯგუფს შორის. საშუალო ასაკი იყო 51 წელი (18-86 ასაკობრივი ფარგლები), პაციენტების 13% იყო 65 წლის და უფრო ხანდაზმული და 99% ზე მეტი იყო ქალი. პაციენტთა 63% გამოუვლინდა მეტასტაზები ლიმფურ კვანძებში, 64%-ს აღენიშნებოდა ჰორმონ-რეცეპტორ დადებითი სიმსივნე და 71% იყო თეთრი კანის ფერის რასის წარმომადგენელი. ECOG მიხედვით ყველა პაციენტის მაჩვენებელი იყო 0 ან 1.

78% მკურნალობდა ანტრაციკლინის შემცველი კურსით.

როგორც პერჯეტას სამკურნალო ისე პლაცებოს ჯგუფის პაციენტები ღებულობდნენ ანტი HER2 თერაპიის საშუალოდ 18 ციკლს მაინც. საშუალოდ 45.4 თვის შემდგომი მონაცემებით გამოვლინდა IDFS-ის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება პერჯეტას სამკურნალო ჯგუფში, პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით. APHINITY დან მიღებული ეფექტურობის შედეგები შეჯამებული სახით მოცემულია ცხრილი 9, ცხრილი 10 და გრაფიკი 3.

ცხრილი 9APHINITY -დან მიღებული ეფექტურობის შედეგები

	პერჯეტა + ტრასტუზუმაბი + ქემოთერაპია N=2400	პლაცებო + ტრასტუზუმაბი + ქემოთერაპია N=2404
ინვაზიური დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობა (IDFS) პაციენტების რაოდენობა (%) ინვაზიის არსებობით HR [95% CI] ¹ p-value (Log-Rank test, stratified ¹) 3 წლით თავისუფალი_სიხშირე ² , % [95% CI]	171 (7.1%) 0.82 [0.67, 1.00] 0.047 94.1 [93.1, 95.0]	210 (8.7%) 0.83 [0.68, 1.00] 0.047 93.2 [92.2, 94.3]
IDFS -მეორადი ხაზის ძირითადი არა-სარძევე ჯირკვლის კიბო პაციენტების რაოდენობა (%) ინვაზიის არსებობით HR [95% CI] ¹ 3 წლით თავისუფალი_სიხშირე ² , % [95% CI]	189 (7.9%) 0.83 [0.68, 1.00] 93.5 [92.5, 94.5]	230 (9.6%) 0.83 [0.68, 1.00] 92.5 [91.4, 93.6]
დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენობა (DFS) პაციენტების რაოდენობა (%) ინვაზიის არსებობით HR [95% CI] ¹ 3 წლით თავისუფალი_სიხშირე ² , % [95% CI]	192 (8.0%) 0.82 [0.68, 0.99] 93.4 [92.4, 94.4]	236 (9.8%) 0.82 [0.68, 0.99] 92.3 [91.2, 93.4]
საერთო გადარჩენადობა (OS)³ პაციენტების რაოდენობა (%) ინვაზიის არსებობით HR [95% CI] ¹ 3 წლით თავისუფალი_სიხშირე ² , % [95% CI]	80 (3.3%) 0.89 [0.66, 1.21] 97.7 [97.0, 98.3]	89 (3.7%) 0.89 [0.66, 1.21] 97.7 [97.1, 98.3]

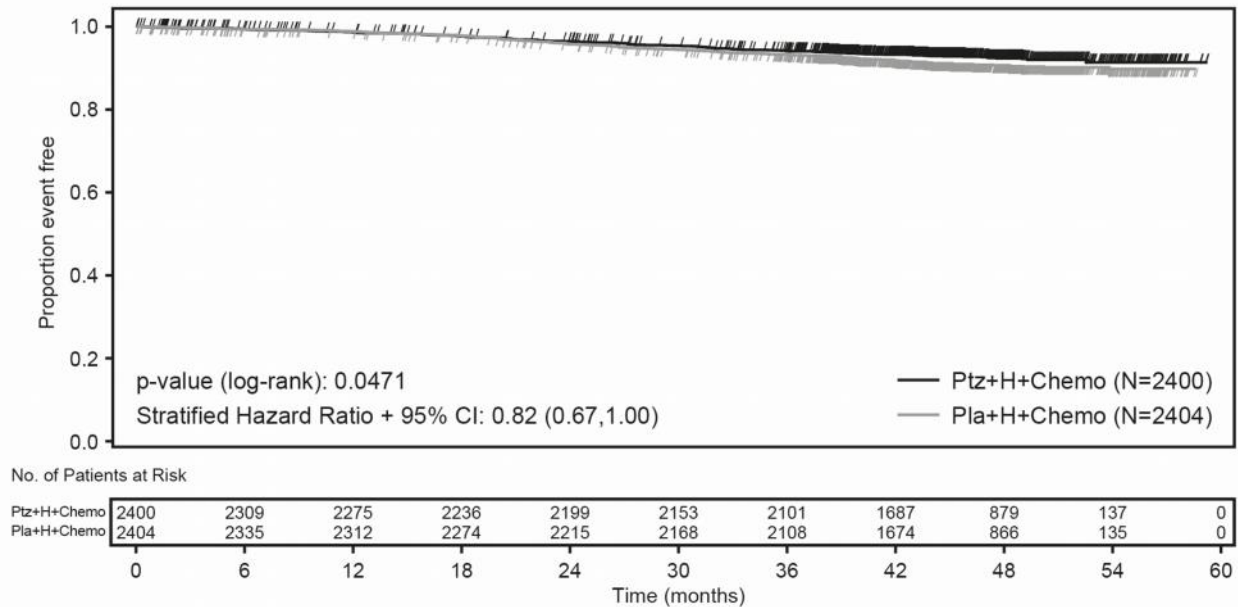
HR=რისკის ზღვარი, CI=სარწმუნოების ინტერვალი

¹ All analyses stratified by nodal status, protocol version, central hormone receptor status, and adjuvant chemotherapy regimen. Stratification factors are defined according to the randomization data for IDFS.

² 3-წლიანი სიმსივნის გარეშე შემთხვევითა სიხშირე Kaplan-Meier -ის შეფასებით

³ პირველი შუალედური ანალიზის მონაცემები

გრაფიკი 3 APHINITY-დან მიღებული ინვაზიური დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის ამსახველი კაპლან-მაიერის მრუდი (ITT პოპულაცია)



ცხრილი 10 კვლევა APHINITY¹-დან მიღებული ეფექტურობის შედეგები დაავადების სტანდარტული მახასიათებლების და ალიუვანტური ქიმიოთერაპიის მიხედვით

პოპულაცია	შემთხვევათა რაოდენობა/სრული N (%)		IDFS at 3 year (% , 95% CI)		დაშრევების გარეშე HR (95% CI)
	პერჯეტა + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია	პლაცებო + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია	პერჯეტა + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია	პლაცებო + ტრასტუმაბი + ქიმიოთერაპია	
ჰორმონული რეცეპტორების სტატუსი					
ნეგატიური	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	92.8 (90.8, 94.3)	91.2 (89.0, 92.9)	0.76 (0.56, 1.04)
პოზიტიური	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	94.8 (93.5, 95.8)	94.4 (93.1, 95.4)	0.86 (0.66, 1.13)
კვანძების სტატუსი (მეტასტაზის არსებობაზე)					
ნეგატიური	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	97.5 (96.3, 98.4)	98.4 (97.3, 99.0)	1.13 (0.68, 1.86)
პოზიტიური	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	92.0 (90.5, 93.3)	90.2 (88.5, 91.6)	0.77 (0.62, 0.96)
ალიუვანტური ქიმიოთერაპიის სტატუსი					
ანტრაციკლინებით	139/1865 (7.4%)	171/1877 (9.1%)	93.8 (92.6, 94.8)	93.0 (91.8, 94.1)	0.82 (0.66, 1.03)
ანტრაციკლინების გარეშე	32/535 (6.0%)	39/527 (7.4%)	94.9 (92.6, 96.6)	94.0 (91.5, 95.8)	0.82 (0.51, 1.31)

¹Exploratory analyses without adjusting multiple comparisons, therefore, results are considered descriptive.

16 მონოღება/შენახვის და მოხმარების პირობები

16.1 მონოღების პირობები

პერჯეტას კონსერვანტებისაგან თავისუფალი საინექციო ხსნარი მონოღებულია 420 მგ/14 მლ (30 მგ/მლ) ერთჯერადი დოზის შემცველი ფლაკონის სახით. NDC 50242-145-01.

პერჯეტას ფლაკონები გამოყენებამდე შეინახეთ მაცივარში 2°C - 8°C (36°F to 46°F) ტემპერატურის პირობებში.

სინათლის სხივისგან დაცვის მიზნით ფლაკონი შეინახეთ გარეთა მუყაოს კოლოფში.

არ გაყინოთ. არ შეანჯღრიოთ

17 პაციენტისთვის საკონსულტაციო ინფორმაცია

მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია

- ურჩიეთ პაციენტს დაუყოვნებლივ დაუკავშირდეს ექიმს თუკი შენიშნავს: გახშირებული სუნთქვა, ხველა, ფეხების/კოჭის არეში შეშუპება, სახის შეშუპება, გულისცემის შეგრძნება, წონაში მატება 5 -ზე მეტი ფუნტით 24 სთ განმავლობაში, თავბრუსხვევა ან გონების დაკარგვა [*იხ. განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები (5.1)*].

ემბრიო-ფე ტალური ტოქსიურობა

- ორსულ და ასევე რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალებს მიზანშეწონილია აუფხსნათ, რომ პერჯეტას მიღებამ ტრასტუმუმაბთან კომბინაციაში ორსულობის პერიოდში ან დაორსულებამდე 7 თვის მანძილზე, შესაძლოა გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება. ქალი პაციენტები უნდა დაუკავშირდნენ ექიმს ორსულობის შემთხვევაში ან ორსულობაზე ეჭვის დროს. [*იხ. გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.1)*].
- პაციენტებს, რომლებიც იტარებენ პერჯეტა/ტრასტუმუმაბით მკურნალობას ორსულობის პერიოდში ან მკურნალობდნენ დაორსულებამდე 7 თვით ადრე უნდა ვაცნობოთ რომ არსებობს პერჯეტას ორსულებში გამოყენების რეგისტრი და ორსულობის ფარმაკოგენდამხედველობის პროგრამა, რომელიც მონიტორინგს უწევს ორსულობის მიმდინარეობას და გამოსავალს. ასეთ პაციენტებს ურჩიეთ ჩაერთონ „ორსულ დედათა რეგისტრში“ და ორსულობის შესახებ აცნობონ Genentech [*იხ. გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.1)*].
- ურჩიეთ რეპროდუქციის უნარის მქონე ქალ პაციენტებს გამოიყენონ მაღალ ეფექტური კონტრაცეპტივები პერჯეტა/ტრასტუმუმაბის კომბინაციით მკურნალობის განმავლობაში და პერჯეტას ბოლო დოზის მიღებიდან 7 თვის მანძილზე [*იხ. გამოყენება განსაკუთრებულ შემთხვევებში (8.3)*].

პერჯეტა® (პერტუმუმაბი)

დამზადებულია:

Genentech, Inc. მიერ

Roche ჯგუფის წევრი

1 DNA Way

სამხრეთ სანფრანცისკო, CA

94080-4990

U.S. ლიცენზიის No. 1048

პერჯეტა არის სავაჭრო დასახელება Genentech-

თვის, Inc.

©2017 Genentech, Inc.