

ჰერცეპტინი®

ტრასტუზუმაბი

ანტინეოპლაზმური აგენტი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ანტინეოპლაზმური აგენტი

ATC კოდი: L01 XC03

1.2 დოზირების ფორმა

ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად

ჰერცეპტინი არის მოთეთრო, მოყვითალო ფერის ლიოფილიზირებული ფხვნილი.

1.3 მოხმარების გზა

ინტრავენური ინფუზია.

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური ნივთიერებების შემცველობა

სტერილური პროდუქტი.

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ტრასტუზუმაბი.

პრეპარატის დოზირება: ერთჯერადი დოზირების 150 მგ ფლაკონი და 440 მგ მრავალჯერადი დოზირების ფლაკონები საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად. მომზადებული ხსნარი შეიცავს ტრასტუზუმაბის 21 მგ/მლ-ს.

შემავსებლები: ლოკალური რეგისტრაციის მიხედვით

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენებები

ძუძუს კიბო

მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC)

ჰერცეპტინი ინიშნება ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების სამკურნალოდ, რომლებსაც აღენიშნებათ სიმსივნის HER2 ჰიპერექსპრესია:

- ა) მონოთერაპიის სახით პაციენტებში, რომლებსაც მეტასტაზური კიბოს გამო უკვე ჩატარებული აქვთ ქიმიოთერაპიის ერთი ან მეტი სქემა.
- ბ) პაკლიტაქსელთან ან დოცეტაქსელთან კომბინაციაში იმ პაციენტებში, რომელთაც არ მიუღიათ ქიმიოთერაპია მათი მეტასტაზური დაავადების გამო
- გ) არომბატაზას ინჰიბიტორთან კომბინაციაში იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰორმონ-რეცეპტორ დადებითი ძუძუს მეტასტაზური კიბო.

ადრეული ძუძუს კიბო (EBC)

ჰერცეპტინი ნაჩვენებია HER2 დადებითი ადრეული ძუძუს კიბოს სამკურნალოდ:

- ოპერაციის, ქიმიოთერაპიის (ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური) და რადიოთერაპიის შემდეგ (შესაფერისობის შემთხვევაში).
- დოქსორუბიცინით და ციკლოფოსფამიდით ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის შემდეგ პაკლიტაქსელთან ან დოცეტაქსელთან კომბინაციაში.
- კომბინაციაში დოცეტაქსელით და კარბოპლატინით ადიუვანტური ქიმიოთერაპიისას.
- ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, რასაც მოსდევს ადიუვანტური ჰერცეპტინით მკურნალობა, ლოკალურად გავრცელებული (მათ შორის ანთებითი) ძუძუს კიბოს ან სიმსივნე > 2 სმ ზომის შემთხვევაში.

კუჭის შორსნასული კიბო

ჰერცეპტინი კაპეციტაბინთან ან ინტრავენურ 5-ფტორურაცისილთან და პლატინის პრეპარატებთან კომბინაციაში ნაჩვენებია HER2-დადებითი კუჭისა და გასტროეზოფაგური შენართის შორსნასული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში, რომელთაც მანამდე არ ჩატარებიათ მეტასტაზური კიბოს სანინაალმდეგო მკურნალობა.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ზოგადი

ჰერცეპტინით მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია HER2 ტესტირება.

ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პრეპარატით შეცვლა მოითხოვს მკურნალი ექიმის თანხმობას. ალტერნატიული პროდუქტის ან ჰერცეპტინისა და ბიომიმსგავსებულ

პროდუქტებს - რომლებიც არ ითვლებაიან ურთიერთჩანაცვლებადებად - შორის გადართვის სარგებელი-რისკი ფრთხილად უნდა იყოს განხილული იმ შემთხვევისთვის, როდესაც ალტერნატიული პროდუქტის ან ჰერცეპტინისა და ბიომიმსგავსებულ პროდუქტებს შორის გადართვის ეფექტურობა და უსაფრთხოება არ არის დადგენილი. ჰერცეპტინის მიღება უნდა ხდებოდეს კვალიფიციური ჯანდაცვის მუშაკის მიერ.

გამოყენების წინ აუცილებლად შეამოწმეთ, რომ იყენებთ პრეპარატის სწორედ იმ ფორმას, რომელიც დანიშნული აქვს პაციენტს.

ჰერცეპტინი ი.ვ. (იხ თავი 4 ფარმაცევტული მახასიათებლები):

ჰერცეპტინის ინტრავენური ფორმა არ არის მოწოდებული კანქვეშ ინექციისათვის და გამოყენებული უნდა იქნას ინტრავენური ინფუზიის სახით.

პრეპარატის გამოყენება არ შეიძლება ნაკადად ან ბოლუსის სახით.

ყოველკვირეული რეჟიმი:

დარტყმითი დოზა: რეკომენდებული საწყისი დარტყმითი დოზაა 4 მგ/კგ 90-წუთიანი ინტრავენური ინფუზიის სახით.

შემანარჩუნებელი დოზა: ი.ვ. ჰერცეპტინის ყოველკვირეული შემანარჩუნებელი დოზაა 2 მგ/კგ. თუ პაციენტმა წინა დოზა კარგად აიტანა, მაშინ მომდევნო დოზების შეყვანა შესაძლებელია 30-წუთიანი ინფუზიების სახით.

ალტერნატიული 3-კვირიანი სქემა:

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

მკურნალობის ხანგრძლივობა

- ძუძუს მეტასტაზური კიბოს დროს ჰერცეპტინით მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე.
- ძუძუს ადრეული კიბოს დროს მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 1 წლის განმავლობაში ან დაავადების რეციდივის განვითარებამდე იმის მიხედვით, თუ რომელი უფრო ადრე განვითარდება. ძუძუს ადრეული კიბოს მკურნალობის გაგრძელება ერთ წელზე მეტ ხანს არ არის რეკომენდირებული (იხ. თავი 3.1.2 კლინიკური / ეფექტურობის კვლევების).

- პაციენტებს კუჭის შორსნასული კიბოთი უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა ი.ვ. ჰერცეპტინით, დაავადების პროგრესირებამდე.

დოზის გამოტოვება

თუ პაციენტი გამოტოვებს ი.ვ. ჰერცეპტინის დოზას ერთი კვირით ან უფრო ნაკლები პერიოდით, მაშინ უნდა განახლდეს პრეპარატის ჩვეულებრივი დოზით მიღება (2 მგ/კგ-ყოველკვირეული რეჟიმით; 6 მგ/კგ – სამკვირიანი რეჟიმით) რაც შეიძლება სწრაფად და არ უნდა დაველოდოთ შემდეგ დაგეგმილ ციკლს. ი.ვ. ჰერცეპტინის მომდევნო შემანარჩუნებელი დოზები - (2 მგ/კგ-ყოველკვირეული რეჟიმით; 6 მგ/კგ სამკვირიანი რეჟიმით, შესაბამისად) - პაციენტმა უნდა მიიღოს 7 ან 21 დღის შემდეგ შესაბამისად, დაგეგმილი ყოველკვირეული ან სამკვირიანი სქემის თანახმად.

თუ პაციენტი გამოტოვებს ი.ვ. ჰერცეპტინის დოზას ერთ კვირაზე მეტი ხნით, მაშინ მას უნდა მიეცეთ პრეპარატის განმეორებითი დარტყმითი დოზა დაახლოებით 90 წუთის განმავლობაში (ყოველკვირეული რეჟიმით: 4 მგ/კგ; სამკვირიანი რეჟიმით: 8 მგ/კგ) რაც შეიძლება მალე. ი.ვ. ჰერცეპტინის მომდევნო შემანარჩუნებელი დოზები (ყოველკვირეული რეჟიმით: 2 მგ/კგ, სამკვირიანი რეჟიმით: 6 მგ/კგ) პაციენტმა უნდა მიიღოს შესაბამისად 7 ან 21 დღის შემდეგ, დაგეგმილი ყოველკვირეული ან სამკვირიანი სქემის თანახმად.

დოზის მოდიფიცირება

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციის განვითარების შემთხვევაში(IRR), უნდა შევამციროთ ი.ვ. ჰერცეპტინის ინფუზიების სიჩქარე ან უნდა შევაჩეროთ მკურნალობა (იხ 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

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

2.2.1 დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები

ხანდაზმული პაციენტები

მონაცემების მიხედვით, ჰერცეპტინის დოზა არ იცვლება ასაკის მიხედვით (იხ. 3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში). კლინიკურ კვლევებში ≥ 65 წელზე ხანდაზმულ პაციენტებში ჰერცეპტინის დოზა არ შემცირებულა.

ბავშვები

ჰერცეპტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა < 18 წელზე ნაკლები ასაკის პედიატრიულ პაციენტებში არ არის დადგენილი.

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

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

2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები

2.4.1 ზოგადი

ბიოლოგიური სამკურნალო პროდუქტის მიკვლევალობის გაუმჯობესების მიზნით, პაციენტის ფაილში გარკვევით უნდა იყოს ჩანერილი (მითითებული) მიღებული პროდუქტის სავაჭრო სახელი და სერიის ნომერი.

ჰერცეპტინით თერაპია უნდა ჩატარდეს მხოლოდ სიმსივნით დაავადებული პაციენტების მკურნალობის გამოცდილების მქონე ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ.

ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRRs/ARRs)

ცნობილია, რომ IRRs/ARRs შეიძლება განვითარდეს ჰერცეპტინის მიღებისას (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები)

IRRs/ARRs შეიძლება კლინიკურად ძნელად გასარჩევი იყოს ჰიპერმგრძობელობის რეაქციებისაგან.

IRRs/ARRs რისკის შესამცირებლად შესაძლებელია პრემედიკაციის გამოყენება.

აღწერილია ჰერცეპტინის ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული სერიოზული გვერდითი მოვლენები, როგორცაა დისპნოე, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვინავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, უანგზადით გაჭერების შემცირება, რესპირატორული დისტრესი, სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია და ურტიკარია (იხ. 2.6 გვერდითი მოვლენები). რეკომენდებულია პაციენტების მონიტორინგი ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებულ რეაქციებზე. ინფუზიის შეწყვეტა ხელს უწყობს ამ სიმპტომების გაქრობას. მათი მკურნალობა შესაძლებელია ანალგეტიკებით/ანტიპირეტიკებით, როგორცაა მეპერიდინი და პარაცეტამოლი, ასევე, ანტიჰისტამინური მედიკამენტებით. სერიოზული რეაქციების მკურნალობაში

გამოიყენება უანგბადი, ბეტა აგონისტები და კორტიკოსტეროიდები. იშვიათ შემთხვევებში, ეს რეაქციები დაკავშირებულია კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რომელიც ფატალური გამოსავლით მთავრდება. პაციენტები, რომელთაც შორსნასული კიბოს გამო ქოშინი აღენიშნებათ მოსვენებულ მდგომარეობაში, მეტი რისკის ქვეშ იმყოფებიან ინფუზიასთან დაკავშირებული ფატალური რეაქციების მხრივ. ამ პაციენტების მკურნალობა განსაკუთრებულ სიფრთხილეს საჭიროებს და ყოველი პაციენტის შემთხვევაში გათვალისწინებული უნდა იყოს სარგებლის და რისკის თანაფარდობა.

ფილტვისმიერი მოვლენები

პოსტმარკეტინგულ კვლევებში იშვიათად აღწერილია ფილტვებთან დაკავშირებული მძიმე გვერდითი მოვლენები ი.ვ. ჰერცეპტინით მკურნალობისას. ეს იშვიათი შემთხვევები დასრულდა ფატალური გამოსავლით. აღწერილია ასევე ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, მათ შორის ფილტვში ინფილტარტის შემთხვევები, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, ჰემემონია, პნემონიტი, სითხის დაგროვება პლევრის ღრუში, რესპირატორული დისტრესი, ფილტვების მწვავე შეშუპება და სუნთქვის უკმარისობა. ეს მოვლენები შეიძლება განვითარდეს როგორც ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ან განვითარდეს მოგვიანებით.

ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების რისკის ფაქტორებია უშუალოდ წინამდებარე, ან თანხლებული მკურნალობა სხვა ანტინეოპლაზიური აგენტებით, რომლებიც ასევე იწვევენ ასეთ რისკს; ასეთებია ტაქსანები, გემციტაბინი, ვინორელბინი და დასხივება. პაციენტები, რომელთაც აქვთ ქოშინი მოსვენებულ მდგომარეობაში შორსნასული კიბოს გამო ან თანხლები დაავადების გამო, ფილტვისმიერი მოვლენების მომატებული რისკის ქვეშ არიან. ამ პაციენტების მკურნალობა ჰერცეპტინით არ შეიძლება.

კარდიალური დისფუნქცია

ზოგადი მოსაზრებები

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ჰერცეპტინს, არიან გულის შეგუბებითი უკმარისობის (CHF) ან გულის ასიმპტომური დისფუნქციის განვითარების მომატებული რისკის ქვეშ (New York Heart Association [NYHA] კლასი II-IV). ეს მოვლენები დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს მონოთერაპიის სახით ან ტაქსანთან კომბინაციაში და შემდეგ ანტრაციკლინის (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) შემცველ თერაპიას. ეს მოვლენები შეიძლება იყოს საშუალო სიმძიმის ან მძიმე და შესაძლოა სიკვდილის მიზეზი გახდეს (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები). ამასთანავე, სიფრთხილეს საჭირო იმ პაციენტთა მკურნალობისას, რომელთაც აქვთ გულის დაავადებების მომატებული რისკი - ანუ ჰიპერტენზია, დოკუმენტირებული კორონარული დაავადება, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, დიასტოლური დისფუნქცია, ხანდაზმული ასაკი.

პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა მოდელმა აჩვენა, რომ ტრასტუმაბი შეიძლება დარჩეს სისხლში ი.ე. ჰერცეპტინით ან კანქვემა ჰერცეპტინი (SC)-ით მკურნალობის შეწყვეტიდან 7 თვემდე დროის მანძილზე (იხ. თავი 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები). პაციენტები, რომლებიც ჰერცეპტინით მკურნალობის დასრულების შემდეგ იღებენ ანთრაციკლინს, ასევე არიან კარდიალური დისფუნქციის მომეტებული რისკის ქვეშ.

თუ შესაძლებელია, სასურველია ჰერცეპტინის შეწყვეტიდან 7 თვის მანძილზე ანთრაციკლინის შემცველი თერაპიისაგან თავის შეკავება. ანთრაციკლინების გამოყენების შემთხვევაში სავალდებულოა კარდიალური ფუნქციების მკაცრი მონიტორინგი.

ჰერცეპტინით მკურნალობის კანდიდატებს, განსაკუთრებით მათ, ვისაც მიღებული აქვთ მანამდე ანტრაციკლინი, უნდა ჩაუტარდეთ საბაზისო კარდიალური შეფასება ანამნეზისა და ფიზიკალური გამოკვლევის ჩათვლით, ასევე ელექტროკარდიოგრაფია (ეკგ), ექოკარდიოგრაფია, და/ან multigated acquisition scanning (გულის პარკუჭების გადატუმბავი ფუნქციის არაინვაზიური დიაგნოსტიკური ტესტირება) (MUGA). მონიტორინგი ხელს შეუწყობს იმ პაციენტთა გამოვლენას, რომელთაც უვითარდებათ კარდიალური დისფუნქცია, CHF -ის ნიშნებისა და სიმპტომების ჩათვლით. კარდიალური გამოკვლევები უნდა ჩატარდეს მკურნალობის მანძილზე ყოველ 3 თვეში, ხოლო მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ყოველ 6 თვეში- ჰერცეპტინის ბოლო მიღებიდან 24 თვის განმავლობაში.

თუ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF) ეცემა საწყისი მაჩვენებლიდან 10 ერთეულით და 50%-ზე დაბალია, ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს და დაახლოებით 3 კვირაში განმეორებით უნდა შეფასდეს მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია. თუ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია არ გაუმჯობესდა ან კიდევ უფრო გაუარესდა ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა შეწყდეს გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა ჰერცეპტინით მკურნალობის სარგებელი აღემატება მასთან დაკავშირებულ რისკს. პაციენტებისათვის, რომელთაც უვითარდებათ გულის ასიმპტომური დისფუნქცია უმჯობესია უფრო ხშირი მონიტორინგი (ყოველ 6-8 კვირაში). თუ პაციენტს მუდმივად აღენიშნება მარცხენა პარკუჭის ფუნქციის დაქვეითება, მაგრამ რჩება ასიმპტომური, ჰერცეპტინის მიღების შეწყვეტა უნდა გადამწყდეს თუ არ არის ჰერცეპტინით მკურნალობის კლინიკური სარგებელი.

ჰერცეპტინის გაგრძელების ან განახლების უსაფრთხოება იმ პაციენტებში, რომელთაც აქვთ გულის დისფუნქცია, პროსპექტულად არ არის შესწავლილი. ჰერცეპტინით მკურნალობის დროს განვითარებულ გულის სიმპტომურ უკმარისობას (HF) მკურნალობენ ასეთი შემთხვევებისათვის განკუთვნილი სტანდარტული მედიკამენტებით. ბაზისურ კლინიკურ კვლევებში ჩართული პაციენტების უმრავლესობაში, რომელთაც განუვითარდათ გულის უკმარისობა (HF) ან

ასიმპტომური კარდიალური დისფუნქცია, სტანდარტული მკურნალობა ეფექტური იყო; მკურნალობა მოიცავდა ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორს (ACE ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკერს (ARB) ან β -ბლოკერს. კარდიალური სიმპტომების მქონე პაციენტების უმრავლესობამ, რომლებშიც ჰერცეპტინი კლინიკურად ეფექტური იყო (ARB) გააგრძელეს ჰერცეპტინით მკურნალობა დამატებითი კარდიალური გართულებების განვითარების გარეშე.

მეტასტაზური ტუტუს კიბო (MBC)

მეტასტაზური ტუტუს კიბოს სამკურნალოდ არ არის ნაჩვენები ჰერცეპტინის და ანტრაციკლინების ერთდროული დანიშვნა.

ადრეული ტუტუს კიბო (EBC)

ტუტუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში საწყის ეტაპზე ჩატარებული კარდიოლოგიური გამოკვლევა უნდა გამოეორდეს ყოველ 3 თვეში მკურნალობის განმავლობაში, ყოველ 6 თვეში მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ სანამ არ გავა 24 თვე ჰერცეპტინის ბოლო მიღებიდან. პაციენტები, რომლებიც იტარებენ ქიმიოთერაპიას ანტრაციკლინებით, საჭიროებენ შემდგომ მონიტორინგს, რომელიც უნდა ჩატარდეს ყოველწლიურად, ჰერცეპტინის ბოლო მიღებიდან 5 წლის განმავლობაში, ან უფრო ხანგრძლივად, თუკი აღენიშნებათ მარცხენა პარკუჭის განღვინის ფრაქციის შემცირება.

კლინიკური კვლევიდან, რომელშიც მიმდინარეობდა ტუტუს კიბოს ადოუვანტური მკურნალობა ჰერცეპტინით, გამოირიცხა პაციენტები, რომლებთაც აღენიშნებოდათ ანამნეზში მიოკარდიუმის ინფარქტი; სტენოკარდიის გამო მკურნალობა; ანამნეზში ჰქონდათ ან კვლევის განმავლობაში გამოუვლინდათ გულის შეგუბებითი უკმარისობა (NYHA II-IV); არითმია, რომელიც საჭიროებდა მკურნალობას; კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულის სარქველოვანი დაავადება; რთულად კონტროლირებადი ჰიპერტენზია (დასაშვები იყო სტანდარტული ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებით კონტროლირებადი ჰიპერტენზია); ჰემოდინამიურად მნიშვნელოვანი სითხე პერიკარდში.

ადოუვანტური თერაპია

ადოუვანტური თერაპიის დროს არ უნდა მოხდეს ჰერცეპტინის და ანტრაციკლინების ერთდროული დანიშვნა.

სიმპტომური და ასიმპტომური კარდიალური მოვლენების სიხშირე უფრო მეტი იყო ადრეული ტუტუს კიბოს მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ი.ვ. ჰერცეპტინს ანტრაციკლინებთან კომბინაციაში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ

ჰერცეპტინს დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან კომბინაციაში. კარდიალური მოვლენები უფრო ხშირი იყო, როდესაც პაციენტები ერთდროულად იღებდნენ ი.ვ. ჰერცეპტინსა და ტაქსანებს, ვიდრე ის პაციენტები, რომლებსაც ჰერცეპტინი დაენიშნათ ტაქსანებით თერაპიის შემდეგ. მიუხედავად გამოყენებული თერაპიული რეჟიმებისა, სიმპტომური კარდიალური მოვლენები, ძირითადად, ვითარდებოდა პირველი 18 თვის განმავლობაში.

კარდიალური მოვლენების განვითარების რისკ ფაქტორები შეისწავლეს ოთხ დიდ ადოევანტურ კვლევაში. გამოვლენილი რისკ ფაქტორებია ასაკი (>50წ.); მარცხენა პარკუჭის დაბალი განდევნის ფრაქცია სანყის ეტაპზე და მისი შემდგომი შემცირება (<55%); მარცხენა პარკუჭის დაბალი განდევნის ფრაქცია პაკლიტაქსელით მკურნალობის დაწყებამდე და მკურნალობის დაწყების შემდეგ; ჰერცეპტინით და ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებით ერთდროული მკურნალობა ან ანტიჰიპერტენზიული საშუალებებით მკურნალობა ჰერცეპტინის დანიშვნამდე. იმ პაციენტებში, რომელთაც დაენიშნათ ჰერცეპტინი ადოევანტური ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ, კარდიალური დისფუნქციის რისკი უკავშირდებოდა ანტრაციკლინების (რომლებიც ეძლეოდათ ჰერცეპტინის დანიშვნამდე) მაღალ კუმულაციურ დოზას და სხეულის მასის მაღალ ინდექსს ($BMI > 25 \text{ კგ/მ}^2$).

ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია

ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც შეეფერებათ ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია, ჰერცეპტინი ანტრაციკლინებთან კომბინაციაში უნდა დაინიშნოს სიფრთხილით და მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპია. ანტრაციკლინების დაბალდოზიანი რეჟიმის მაქსიმალური კუმულაციური დოზაა 180 მგ/მ² (დოქსირუბიცინი) ან 360 მგ/მ² (ეპირუბიცინი).

თუკი, პაციენტებს ჩაუტარდათ ნეოადიუვანტური კომბინირებული თერაპია ჰერცეპტინით და დაბალი დოზის ანტრაციკლინებით, ქირურგიული ჩარევის შემდეგ მათ აღარ უნდა დაენიშნოთ დამატებითი ციტოტოქსიური ქიმიოთერაპია.

ძალიან მცირეა ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპიის კლინიკური გამოცდილება 65 წელზე მეტი ასაკის პაციენტებში.

ბენზილის სპირტი

ბენზილის სპირტი, რომელიც კონსერვანტის სახით შედის 440 მგ-იანი მრავალდოზიანი ფლაკონის ბაქტერიოსტატიკური წყლის შემადგენლობაში, ტოქსიკურ ზემოქმედებას ახდენს ახალშობილებსა და 3 წლამდე ბავშვებში. ბენზილის სპირტის მიმართ ჰიპერმგრძობიანობის მქონე პაციენტებისათვის გამხსნელად გამოყენებული უნდა იქნეს

საინექციო წყალი, ამასთან თითოეული ფლაკონიდან გამოყენებული უნდა იყოს მხოლოდ ერთი დოზა. დარჩენილი პრეპარატი უნდა იქნას გადაგდებული. საინექციო სტერილური წყალი 60 მგ-იანი და 150 მგ-იანი ერთჯერადი დოზის გასახსნელად არ შეიცავს ბენზილის სპირტს.

2.4.2 წამლის ბოროტად გამოყენება და მედიკამენტზე დამოკიდებულება

მონაცემები არ არის მოწოდებული.

2.4.3 გავლენა ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე

ჰერცეპტინის გავლენა ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე არ ყოფილა შესწავლილი. ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში პაციენტებმა თავი უნდა შეიკავონ ავტომანქანის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობისაგან სიმპტომების სრულად გაქრობამდე.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე მამაკაცები და ქალები

შვილოსნობა

არ არის ცნობილი ახდენს თუ არა ჰერცეპტინი გავლენას რეპროდუქციულ უნარზე . ცხოველებზე ჩატარებული რეპროდუქციული უნარის შემსწავლელ კვლევებში არ გამოვლენილა დამადასტურებელი მონაცემები იმისა, რომ ჰერცეპტინი გავლენას ახდენდეს შვილოსნობაზე ან თავად ნაყოფზე (იხ. 3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა).

კონტრაცეფცია

უნდა ვურჩიოთ, რომ რეპროდუქციული უნარის მქონე ქალბატონებმა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფცია ჰერცეპტინით მკურნალობისას და მკურნალობის დასრულებიდან სულ მცირე 7 თვის მანძილზე. (იხ. 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

2.5.2 ორსულობა

ორსულობის დროს დაუშვებელია ჰერცეპტინის გამოყენება თუ დედისთვის პოტენციური სარგებელი არ აღემატება ნაყოფისთვის შესაძლო რისკს. პოსტ-მარკეტინგული შეფასებიდან ორსულ ქალებში, რომლებიც ორსულობის პერიოდში იღებდნენ ჰერცეპტინს გამოვლინდა ნაყოფის თირკმლის ზრდის/ან ფუნქციონირების დარღვევების შემთხვევები, რასაც, ასევე, ახლდა ოლიგოჰიდრამნიოზი, ზოგჯერ კი ფილტვის ჰიპოპლაზიაც. ორსულ ქალებს უნდა აფხნათ, რომ არსებობს ნაყოფზე ზემოქმედების პოტენციური რისკი. თუ ორსული ქალი მკურნალობას იტარებს ჰერცეპტინით, ან დაორსულდა ჰერცეპტინის მიღების პერიოდში ან ბოლო დოზის

მიღებიდან 7 თვის განმავლობაში, იგი საჭიროებს მონიტორინგს სხვადასხვა პროფილის ექიმების მხრივ.

მშობიარობა

მონაცემები არ არის მონოღებული.

2.5.3 ლაქტაცია

გადადის თუ არა ტრასტუვუმაბი დედის რძეში უცნობია. ვინაიდან ადამიანის IgG სეკრეტირებს დედის რძეში, ხოლო შესაძლებელი დამაზიანებელი მოქმედება ბავშვზე უცნობია, უმჯობესია პაციენტები მოერიდონ ძუძუთი კვებას ჰერცეპტინით მკურნალობის დროს (იხ. 3.3.3 სხვა).

2.5.4 გამოყენება პედიატრიაში

ჰერცეპტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა 18 წელზე ნაკლები ასაკის პედიატრიულ პაციენტებში არ არის დადგენილი.

2.5.5 გამოყენება გერიატრიაში

მონაცემების მიხედვით, ჰერცეპტინის დოზა არ იცვლება ასაკის მიხედვით (იხ. 3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში).

2.5.6 თირკმლის უკმარისობა

პოპულაციურმა ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ტრასტუვუმაბის დისპოზიცია არ იცვლება თირკმლის ფუნქციის დაქვეითებისას.

2.5.7 ღვიძლის უკმარისობა

მონაცემები არ არის მონოღებული.

2.6 არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

ცხრილში 1 შეჯამებულია წამლის გვერდითი რეაქციები (ADRs), რომელიც ახლდა ჰერცეპტინის გამოყენებას მონოთერაპიის ან ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში საბაზისო კლინიკურ კვლევებში. ცხრილში შესულია ის გვერდითი მოვლენები,

რომლებიც ბაზისურ კლინიკურ კვლევებში გამოვლენილი იყო მაქსიმალური პროცენტული მაჩვენებლით .

ჰერცეპტინი როგორც წესი, გამოიყენება სხვადასხვა ქიმიოთერაპიულ საშუალებებთან და სხივურ თერაპიასთან ერთად, ამიტომ ხშირად ძნელია იმის დიფერენცირება, თუ რომელ კომპონენტთან აქვს მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი გვერდით ეფექტს.

ამ ნაწილში გამოყენებული იქნება სიხშირის გამომხატველი შემდეგი კატეგორიები: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100$ < $1/10$ -მდე), არაღამახასიათებელი ($\geq 1/1,000$ < $1/100$ -მდე), იშვიათი ($\geq 1/10,000$ < $1/1,000$ -მდე), ძალიან იშვიათი (< $1/10,000$), უცნობი სიხშირის (სიხშირე ვერ დგინდება არსებული მონაცემების მიხედვით). თითოეული სიხშირის ჯგუფში გვერდითი მოვლენები წარმოდგენილია მოვლენის სერიოზულობის შემცირების მიხედვით.

ცხრილი 1 გვერდითი მოვლენების შეჯამება, რომლებიც გამოვლინდა კლინიკურ კვლევებში ჩართულ ჰერცეპტინით ნამკურნალებ პაციენტებში

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა*	გამოვლენის სიხშირე
ინფექციები და ინვაზიები	ნაზოფარინგიტი	ძალიან ხშირი
	ინფექცია	ძალიან ხშირი
	გრიპი	ხშირი
	ფარინგიტი	ხშირი
	სინუსიტი	ხშირი
	რინიტი	ხშირი
	ზედა სასუნთქი გზების ინფექციები	ხშირი
	საშარდე გზების ინფექციები	ხშირი
სისხლი და ლიმფური სისტემა	ანემია	ძალიან ხშირი
	თრომბოციტოპენია	ძალიან ხშირი
	ფებრილური ნეიტროპენია	ძალიან ხშირი
	ლეიკოციტების რიცხვის შემცირება/ლეიკოპენია	ძალიან ხშირი
	ნეიტროპენია	ხშირი
იმუნური სისტემა	ჰიპერმგრძობელობა	ხშირი
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევა	წონის კლება	ძალიან ხშირი
	წონის მატება	ძალიან ხშირი
	მადის დაქვეითება	ძალიან ხშირი
ფსიქიატრიული დარღვევები	უძილობა	ძალიან ხშირი
	დეპრესია	ხშირი
	აგზნებადობა	ხშირი
ნერვული სისტემა	თავბრუსხვევა	ძალიან ხშირი
	თავის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	პარესთეზია	ძალიან ხშირი
	ჰიპოსთეზია	ძალიან ხშირი

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა*	გამოვლენის სიხშირე
	გემოს შეგრძნების დარღვევა	ძალიან ხშირი
	ჰიპერტონია	ხშირი
	პერიტეორიული ნეიროპათია	ხშირი
	სომნოლენცია	ხშირი
თვალი	ცრემლდენის გაძლიერება	ძალიან ხშირი
	კონიუნქტივიტი	ძალიან ხშირი
ყურისა და ლაბირინთის დარღვევები	სიყრუე	არა ხშირი
გულის ფუნქციის დარღვევა	განდევნის ფრაქციის შემცირება	ძალიან ხშირი
	⁺ გულის უკმარისობა(შეგუბებითი)	ხშირი
	კარდიომიოპათია	ხშირი
	⁺ სუპრავენტრიკულური ტაქიარითმია	ხშირი
	¹ პულსის გახშირება	ხშირი
სისხლძარღვოვანი დარღვევები	ლიმფედემა	ძალიან ხშირი
	ცხელი ალები	ძალიან ხშირი
	⁺ ჰიპოტენზია	ხშირი
	ჰიპერტენზია	ხშირი
	ვაზოდილატაცია	ხშირი
სუნთქვის სისტემა, გულმკერდი შუასაყარი	⁺ ქოშინი	ძალიან ხშირი
	ცხვირიდან სისხლდენა	ძალიან ხშირი
	ცხვირ-ხახის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	ხველა	ძალიან ხშირი
	გამონადენი ცხვირიდან	ძალიან ხშირი
	ასთმა	ხშირი
	ფილტვების დაზიანება	ხშირი
	[*] გამონაჟონი პლევრაში	ხშირი
	პნევმონია	ხშირი
	პნევმონიტი	არაღამახასიათებელი
	მსტვინავი სუნთქვა	არაღამახასიათებელი
გასტრო-ინტესტინალური სისტემა	ღიარეა	ძალიან ხშირი
	ღებინება	ძალიან ხშირი
	გულისრევა	ძალიან ხშირი
	მუკლის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	დისპეფსია	ძალიან ხშირი
	ყაბზობა	ძალიან ხშირი
	სტომატიტი	ძალიან ხშირი
ჰეპატობილიარული დარღვევები	ჰეპატოციტული დაზიანება	ხშირი
	სიყვიათლე	იშვიათი
კანი და კანქვეშა ქსოვილი	ერითემა	ძალიან ხშირი
	გამონაყარი	ძალიან ხშირი

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა*	გამოვლენის სიხშირე	
	ალოპეცია	ძალიან ხშირი	
	ხელისგულ-მტევნის ერიტრო დიზესთეზიური სინდრომი	ძალიან ხშირი	
	ფრჩხილების დაზიანება	ძალიან ხშირი	
	აკნე	ხშირი	
	დერმატიტი	ხშირი	
	კანის სიმშრალე	ხშირი	
	ოფლიანობა	ხშირი	
	მაკულო-პაპულარული გამონაყარი	ხშირი	
	ონიხოკლაზია	ხშირი	
	ქავილი	ხშირი	
	ურტიკარია	არადაამახასიათებელი	
	ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილი	ართრალგია	ძალიან ხშირი
		მიალგია	ძალიან ხშირი
ართრიტი		ხშირი	
ზურგის ტკივილი		ხშირი	
ძვლების ტკივილი		ხშირი	
კუნთების სპაზმი		ხშირი	
კისრის ტკივილი		ხშირი	
კიდურების ტკივილი		ხშირი	
ზოგადი ჩივილები და ადგილობრივი რეაქციები	ასთენია	ძალიან ხშირი	
	ტკივილი გულმკერდში	ძალიან ხშირი	
	შემცივნება	ძალიან ხშირი	
	მოთენთილობა	ძალიან ხშირი	
	გრიპის მსგავსი სიმპტომები	ძალიან ხშირი	
	ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციები	ძალიან ხშირი	
	ტკივილი	ძალიან ხშირი	
	ცხელება	ძალიან ხშირი	
	პერიფერიული შეშუპება	ძალიან ხშირი	
	ლორწოვანი გარსის ანთება	ძალიან ხშირი	
	შეშუპება	ხშირი	
	ტკივილი ინექციის ადგილზე**	ხშირი	
	საერთო დისკომფორტი	ხშირი	
ტრავმა, მონამვლა და პროცედურული გართულებები	ფრჩხილების ტოქსიურობა	ძალიან ხშირი	

*წამლის გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოვლინდა 2%-ით ან მეტი სიხშირით საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ერთ დიდ რანდომიზებულ კვლევაში.

**ტკივილი ინექციის ადგილზე, რომელიც გამოვლინდა როგორც გვერდითი მოვლენა კანქვეშა ინექციის საკვლევე ჯგუფში- კვლევაში BO22227. ასეთი გვერდითი მოვლენები დამატებულია შესაბამის ორგანოთა/სისტემათა კატეგორიაში და წარმოდგენილია ცხრილში როგორც ნებისმიერ ძირითად კლინიკურ კვლევებში მაღალი სიხშირით გამოვლენილი გვერდითი მოვლენა.

⁺ გვერდითი მოვლენები, რომელთა განვითარებისას გამოვლენილია ლეტალური შედეგი.

¹ გვერდითი მოვლენები, რომლებიც რაპორტირებულია, როგორც ინფუზიასთან-დაკავშირებული რეაქციები. ასეთი გვერდითი მოვლენებისათვის სპეციალური პროცენტობა არ არის ხელმისაწვდომი.

დამატებითი ინფორმაცია ცალკეული გვერდითი მოვლენების შესახებ

ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციები (IRRs/ARRs) და ზემოქმედებლობა

IRRs/ARRs, როგორცაცაა ცხელეა, დისპნოე, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, უანგბადით გაჯერების შემცირება და რესპირატორული დისტრესი, აღწერილია ტრასტუმუმის ყველა კლინიკურ კვლევაში, როგორც ინტრავენურ, ასევე კანქვეშა (SC) ფორმის დროს (*იხ თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

IRRs/ARRs შეიძლება ძნელად გასარჩევი იყოს ზემოქმედებლობის რეაქციებისაგან.

ყველა ხარისხის IRRs/ARR-ის სიხშირე განსხვავებული იყო სხვადასხვა კვლევაში ორი კრიტერიუმის მიხედვით, კერძოდ: მონაცემთა შეკრების მეთოდებისა და ჩვენებაზე დაყრდნობით, რის მიხედვითაც ტრასტუმუმი ეძლეოდათ პაციენტებს ქიმიოთერაპიასთან პარალელურად თუ მონოთერაპიის სახით.

MBC-ის მქონე პაციენტებში, IRR-ის სიხშირე მერყეობდა 49%-დან 54%-მდე ტრასტუმუმის ჯგუფში, მაშინ როცა კომპარატორის (შესადარებელ ჯგუფში) ეს მონაცემები იყო 36%-დან 58%-მდე (რომელიც შეიცავდა სხვა ქიმიოთერაპიის კურსს). მძიმე შემთხვევები ტრასტუმუმის ჯგუფში შეადგენდა 5%-დან 7% -მდე (ხარისხი 3 და ზემოთ) ხოლო შესადარებელ ჯგუფში კი 5 - 6%.

ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, IRR/ARR-ის სიხშირე მერყეობდა 18%-დან 54% -მდე ტრასტუმუმის ჯგუფში, მაშინ როცა კომპარატორის ჯგუფში მონაცემები იყო 6%-დან 50% -მდე (რომელიც შეიცავდა სხვა ქიმიოთერაპიის კურსს). მძიმე შემთხვევები ტრასტუმუმის ჯგუფში შეადგენდა (ხარისხი 3 და ზემოთ) 0.5%-დან 6%-დე ხოლო შესადარებელ ჯგუფში კი 0.3 to 5% -ს.

ნეოადიუვანტური-ადიუვანტური რეჟიმით ნამკურნალებ ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში (BO22227), IRR/ARR-ის სიხშირე შეადგენდა 37.2% -ს ინტრავენური (IV) ჰერცეპტინის ჯგუფში, ხოლო კანქვეშა (SC) ჰერცეპტინის შემთხვევაში კი იყო 47.8%. IRR/ARR-ის მძიმე შემთხვევები (ხარისხი 3) გამოვლინდა შემთხვევათა 2.0% -ში და 1.7% ჰერცეპტინის ინტრავენურ (IV) და კანქვეშა (SC) ჯგუფებში შესაბამისად, მკურნალობის ფაზაში. მე- 4 ან მე- 5 IRR/ARR-ები არ გამოვლენილა.

ერთეულ შემთხვევებში გამოვლენილია ანაფილაქტოიდური რეაქციები.

კარდიალური დისფუნქცია

ჰერცეპტინის ხშირ გვერდით მოვლენას წარმოადგენს გულის შეგუბებითი უკმარისობა (NYHA II-IV კლასი), რომელმაც შესაძლოა ფატალური შედეგი გამოიწვიოს. ჰერცეპტინით ნამკურნალებ პაციენტებში აღწერილია კარდიალური დისფუნქციის სიმპტომები, როგორებიცაა ქოშინი, ორთოპნოე, გახშირებული ხველა, ფილტვის შეშუპება, S₃ გალოპის რითმი და განდევნის ფრაქციის შემცირება (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

მეტასტაზური ტუტის კიბო

კარდიალური დისფუნქციის დასადგენად მონოდეზულ კრიტერიუმებზე დაყრდნობით, მეტასტაზური კიბოს შემსწავლელ ძირითად კვლევებში ამ მოვლენების სიხშირე ჰერცეპტინი+ პაკლიტაქსელის ჯგუფში შეადგენდა 9% -12% , მხოლოდ პაკლიტაქსელის ჯგუფში - 1% – 4%, ჰერცეპტინით მონოთერაპიის ჯგუფში 6%-9%. კარდიალური დისფუნქციის ყველაზე მაღალი სიხშირე გამოვლინდა ჰერცეპტინი+ანტრაციკლინი/ ციკლოფოსფამიდის ჯგუფში (27%), რაც გაცილებით მაღალი იყო ვიდრე მხოლოდ ანტრაციკლინი/ ციკლოფოსფამიდის ქვეჯგუფში (7% – 10%). შემდგომ პროსპექტულ კვლევაში, რომელშიც ხდებოდა გულის ფუნქციური მდგომარეობის მონიტორინგი, გულის სიმპტომური უკმარისობის სიხშირე ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის ჯგუფში შეადგენდა 2.2%-ს დოცეტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით, სადაც გულის უკმარისობის გამოვლენის სიხშირე 0%-ს შეადგენდა. ამ კვლევებში მონაწილე პაციენტების უმრავლესობის მდგომარეობა (79%), რომელთაც განუვითარდათ კარდიალური დისფუნქცია, გაუმჯობესდა სტანდარტული კარდიოლოგიური მკურნალობის შემდეგ.

ტუტის ადრეული კიბო (ადიუვანტური თერაპია)

სამ ძირითად კლინიკურ კვლევაში, ადიუვანტურ რეჟიმში ჰერცეპტინით ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში მკურნალობის დროს, 3-4 ხარისხის კარდიალური დისფუნქციის (სიმპტომური გულის შეგუბებითი უკმარისობა) სიხშირე იყო ისეთივე, როგორც მხოლოდ ქიმიოთერაპიის დროს ან, როდესაც ჰერცეპტინი ინიშნებოდა ტაქსანების შემდეგ (0.3-0.4%). მოვლენების სიხშირე უფრო მაღალი იყო იმ პაციენტებში, რომლებიც ერთდროულად იღებდნენ ჰერცეპტინს და ტაქსანებს (2.0%). მე-3 წლისათვის, კარდიალური მოვლენების სიხშირე პაციენტების ჯგუფში, რომლებიც მკურნალობდნენ AC→P (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ პაკლიტაქსელი) + H (ტრასტუმაბი), შეადგენდა 3.2%, AC→P ჯგუფში კი 0.8%. კარდიალური მოვლენების კუმულაციური სიხშირის გაზრდა არ იქნა ნანახი შემდგომი 5 წლის განმავლობაში.

5.5 წლისათვის, კარდიალური მოვლენების და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ცვლილების სიმპტომური გამოვლინებების სიხშირე შედაგენდა 1.0%, 2.3% და 1.1% AC→D (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი), AC→DH (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი+ტრასტუზუმაბი) და DCarbH (დოცეტაქსელი, კარბოპლატინი და ტრასტუზუმაბი) ჯგუფებში, შესაბამისად. სიმპტომური გულის უკმარისობის (3-4 ხარისხი) სიხშირის 5 წლის მონაცემები იყო 0.6%, 1.9%, და 0.4% სამკურნალო ჯგუფებში AC→D, AC→DH, და DcarbH, შესაბამისად. სიმპტომური კარდიალური მოვლენების საერთო რისკი იყო ისეთივე დაბალი, როგორც AC→D და DCarbH სამკურნალო ჯგუფებში; მსგავსად AC→D და DCarbH ჯგუფებისა მატულობდა სიმპტომური კარდიალური მოვლენების განვითარების რისკი AC→DH სამკურნალო ჯგუფში; AC→DH ჯგუფში შესამჩნევად გაიზარდა სიმპტომური კარდიალური მოვლენების და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ცვლილების კუმულაციური სიხშირე 2,3%-მდე სხვა ორ ჯგუფთან (AC→D და DCarbH) შედარებით, სადაც სიხშირე იყო 1%-მდე.

ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის დასრულების შემდეგ, ჰერცეპტინით 1 წლის განმავლობაში ნამკურნალებ ჯგუფში NYHA III-IV ფუნქციური კლასის გულის უკმარისობა გამოვლინდა პაციენტთა 0.6%-ში, 12 თვიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდში. ჰერცეპტინით 1 წლიანი მკურნალობის შემდეგ საშუალოდ 3.6 წლიანი დაკვირვების განმავლობაში სიმპტომური კარდიალური მოვლენების და მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ცვლილების სიხშირე იყო დაბალი, 0.8% და 9.8% შესაბამისად.

კვლევაში BO16348, 8 წლიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდის შემდეგ, გულის შეგუბებითი უკმარისობის (NYHA III და IV) მწვავე ინციდენტი 1 წლიანი ჰერცეპტინით მკურნალობის შემდგომ (ჰერცეპტინის ორი ჯგუფის მკურნალობის კომბინირებული ანალიზი) იყო 0.89% და ზომიერი სიმპტომური და ასიმპტომური მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის გამოვლენის სიხშირე იყო 6.35%.

გულის შეგუბებითი უკმარისობის შექცევადობა (განისაზღვრება ერთმანეთის მიყოლებით, მინიმუმ ზედიზედ ორჯერ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მონაცემებით $\geq 50\%$ კარდიალური მოვლენის შემდეგ) ნაჩვენებია იქნა ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 71,4%-ში. ზომიერი სიმპტომური და ასიმპტომური მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის შექცევადობა იყო ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 79.5%-ში. დაახლოებით 17% კარდიალური მოვლენის საბოლოო წერტილები გამოვლინდა ჰერცეპტინის მიღების დასრულების შემდეგ.

გაერთიანებული ანალიზი კვლევებისა NSABP B-31 და NCCTG N9831 დაკვირვების საშუალო დროით 8.1წელი AC→PH ჯგუფში

(დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი,რასაცმოჰყვება პაკლიტაქსელი+ტრასტუმაბი), ახლადწარმოშობილი კარდიალური დისფუნქციის ინციდენტობა, რაც განისაზღვრებოდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) მაჩვენებლით, უცვლელი იყო იმ მონაცემებთან შედარებით, რაც დაფიქსირდა 2.0 წლიანი საშუალო დაკვირვების დროის შემდეგ AC→PH ჯგუფში: 18.5% AC→PH პაციენტებისა LVEF დაქვეითებით $\geq 10\%$ -დან 50%-მდე. მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია შექცევადი იყო იმ პაციენტთა 64.5% , რომელთაც აღენიშნებოდათ გულის სიმპტომური შეგუბებითი უკმარისობა (CHF) AC→PH ჯგუფში; შემდგომი დაკვირვებისას მათ სიმპტომები აღარ ჰქონდათ, და 90.3%-ს აღენიშნა LVEF-ის სრული ან ნაწილობრივი აღდგენა.

ძუტუს ადრეული კიბო (ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია)

კვლევაში MO16432, ჰერცეპტინი დარღებოდა ნეოადიუვანტურ თერაპიას, რომელიც მოიცავდა დოქსორუბიცინის სამ ციკლს (კუმულაციური დოზით 180 მგ/მ²). სიმპტომური კარდიალური დისფუნქციის ინციდენტობა ჰერცეპტინის ჯგუფში იყო 1.7%.

კვლევაში BO22227, ჰერცეპტინი დარღებოდა ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიას, რომელიც მოიცავდა ეპირუბიცინის ოთხ ციკლს (კუმულაციური დოზა 300 მგ/მ²); 40 თვიანი დაკვირვების შემდეგ გულის შეგუბებითი უკმარისობის ინციდენტი იყო 0% ჰერცეპტინი IV-ის ჯგუფში და 0.7% ჰერცეპტინი SC-ს ჯგუფში. პაციენტებში სხეულის მცირე წონით (<59 კგ) ჰერცეპტინი SC-ის ფიქსირებული დოზა არ ასოცირდებოდა არც კარდიალური მოვლენების გაზრდილ რისკთან და არც LVEF-ის შემცირებასთან.

კუჭის შორსწასული კიბო

კვლევაში BO18255, სკრინინგის პერიოდში, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის საშუალო მაჩვენებელი ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინის (FP) ჯგუფში იყო 64% (მერყეობდა 48%-90% ფარგლებში), ჰერცეპტინი IV+ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინის (H+FP) ჯგუფში კი 65% (მერყეობდა 50%-86% ფარგლებში). კვლევაში BO18255 მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის შემცირება ძირითადად უსიმპტომოდ მიმდინარეობდა ერთი გამონაკლისის გარდა ჰერცეპტინის ჯგუფში, რომელსაც მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითების პარალელურად აღენიშნა გულის უკმარისობა.

ცხრილი 2. მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის ცვლილება სანყისთან შედარებით (კვლევა BO18255)

მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) შემცირება:	ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინი	ტრასტუმაბი/ფლუოროპირიმიდინი/
--	-----------------------------	------------------------------

ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი სკრინინგის შემდეგ	(N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ცისპლატინი (N = 294) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)
*LVEF შემცირება $\geq 10\%$ -ით, 50%-ზე ქვემოთ	1.1%	4.6%
აბსოლუტური მაჩვენებელი <50%	1.1%	5.9%
*LVEF შემცირება $\geq 10\%$ -ით 50%-დან	11.8%	16.5%

*მოიცავს მხოლოდ ისეთ პაციენტებს, რომელთა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია სანყის და შემდეგ ვიზიტებზე შეფასდა ერთნაირი მეთოდით (FP, N = 187 და H + FP, N = 237)

ცხრილი 3. კარდიალური გვერდითი მოვლენები (კვლევა BO18255)

	ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუმაბი/ ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 294) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	
კარდიალური მოვლენების საერთო რიცხვი	6%	6%	
ხარისხი > 3 NCI CTCAE v3.0 (გვერდითი მოვლენების ზოგადად მიჩნეული ტერმინოლოგიური კრიტერიუმები)	*3%	**1%	

*9 პაციენტს განუვითარდა გვერდითი მოვლენების 9 შემთხვევა.

** 4 პაციენტს განუვითარდა გვერდითი მოვლენების 5 შემთხვევა.

დასკვნა ისაა, რომ მნიშვნელოვანი განსხვავება კარდიოტოქსიურობის მხრივ ჰერცეპტინისა და საკონტროლო ჯგუფებს შორის არ გამოვლენილა.

ჰემატოლოგიური ტოქსიურობა

ტუტუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიის დროს იშვიათ შემთხვევებში მოსალოდნელია ჰემატოლოგიური ტოქსიურობის გამოვლენა. პაციენტთა <1 %-ში შესაძლებელია განვითარდეს WHO მე-III ხარისხის ლეიკოპენია, თრომბოციტოპენია და ანემია. WHO მე-IV ხარისხის ტოქსიურობა არ გამოვლენილა.

ჰერცეპტინი+პაკლიტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში პაკლიტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა WHO მე- III- IV ხარისხის ტოქსიურობის შემთხვევების მატება (34% vs. 21%). ჰემატოლოგიური ტოქსიურობის შემთხვევები მაღალი იყო

ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში დოცეტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით (NCI-CTC კრიტერიუმებით 3/4 ხარისხის ნეიტროპენია 32% vs 22%). ფებრილური ნეიტროპენია/ნეიტროპენიური სეფსისის სიხშირე, ასევე, უფრო მაღალი იყო ჰერცეპტინი+დოცეტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში დოცეტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით (23% vs 17%).

კვლევაში BO16348, ჰერცეპტინის ჯგუფში NCI-CTC კრიტერიუმებით განსაზღვრული მე-III-IV ხარისხის გვერდითი მოვლენების სიხშირე იყო 0.4%, საკონტროლო ჯგუფში -0.6%.

კუჭის შორსწასული კიბო

მკურნალობისას ყველაზე ხშირად გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები მესამე ან მეტი ხარისხით და 1%-ზე მაღალი სიხშირით, დამატებულია სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევების კატეგორიას და მოყვანილია ქვემოთ ცხრილში:

ცხრილი 4. ხშირად მოხსენებული ≥3 ხარისხის გვერდითი მოვლენები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ

	ფლუოროპირიმიდინი/ ცისპლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუმაბი/ ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატ (N = 294) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	
ნეიტროპენია	30%	27%	
ანემია	10%	12%	
ფებრილური ნეიტროპენია	3%	5%	
თრომბოციტოპენია	3%	5%	

NCI-CTCAE v3.0 კლასიფიკაციით მესამე ან მეტი ხარისხის გვერდითი მოვლენები აღინიშნა FP ჯგუფის 38%-ში და FP + H ჯგუფის 40%-ში.

დასკვნის სახით, მნიშვნელოვანი განსხვავება ჰემოტოქსიურობის მხრივ ჰერცეპტინისა და საკონტროლო ჯგუფებს შორის არ გამოვლენილა.

ჰეპატო- და რენალური ტოქსიურობა

ბუტუს კიბო

ჰერცეპტინი IV-ით მონოთერაპიის დროს WHO მე-III- IV ხარისხის ჰეპატოტოქსიურობა აღინიშნა მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტთა 12%-ში. ასეთი პაციენტების 60%-ში ჰეპატოტოქსიურობას თან ახლდა დაავადების პროგრესირება.

ჰერცეპტინი IV +პაკლიტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში პაკლიტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა WHO მე- III- IV ხარისხის ტოქსიურობის შემთხვევების ნაკლები სიხშირე (7% -15%). WHO მე- III - IV ხარისხის რენალური ტოქსიურობის შემთხვევა არ დაფიქსირებულა.

კუჭის შორსნასული კიბო

კვლევაში BO18255 ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობის მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა სამკურნალო და დაკვირვების ჯგუფებში.

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

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

ფალარათი

ძუძუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიაზე მყოფი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტების 27%-ს აღინიშნა ფალარათი. თავიდან მსუბუქიდან საშუალო სიმძიმის ფალარათის შემთხვევების ზრდა ასევე დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იმყოფებოდნენ ჰერცეპტინით პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში მკურნალობაზე, იმათთან შედარებით ვინც იღებდა მხოლოდ პაკლიტაქსელს.

კვლევაში BO16348, ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 8%-ს ჰქონდა ფალარათი მკურნალობის პირველი წლის განმავლობაში.

კუჭის შორსნასული კიბო

კვლევაში BO18255, 109 პაციენტს (37%) ჰერცეპტინის ჯგუფში და 80 პაციენტს (28%) შესადარებელ ჯგუფში ჰქონდა სხვადასხვა სიმძიმის ფალარათი. NCI-CTCAE (v3.0) სიმძიმის კრიტერიუმის გამოყენებით ≥ 3 ხარისხის ფალარათის სიხშირე FP ჯგუფში იყო 4% და FP+H ჯგუფში-9%.

ინფექცია

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

2.6.2 პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

ჰერცეპტინთან დაკავშირებულ ცხრილში მოცემული გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა პოსტმარკეტინგული მონაცემებიდან (ცხრილი 5).

ცხრილი 5. პოსტმარკეტინგულ პერიოდში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა
სისხლი და ლიმფური სისტემა	ჰიპოპროთრომბინემია
	იმუნური თრომბოციტოპენია
იმუნური სისტემა	ანაფილაქტოიდური რეაქცია
მეტაბოლური და ნეტრიციული დარღვევები	სიმსივნის ლიზისის სინდრომი
თვალი	მადაროზი
კარდიალური დარღვევები	კარდიოგენული შოკი
	ტაქიკარდია
რესპირატორული სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი	ბრონქოსპაზმი
	ჟანგბადით სატურაციის შემცირება
	სუნთქვის უკმარისობა
	ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება
	ფილტვის ინფილტრაცია
	მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი
	რესპირატორული დისტრესი
	ფილტვის ფიბროზი
	ჰიპოქსია
ხორხის შეშუპება	
თირკმელი და საშარდე გზები	გლომერულონეფროპათია
	თირკმლის უკმარისობა
ორსულობის, მშობიარობისა და	ფილტვის ჰიპოპლაზია

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა
ლოგინობის ხანის დარღვევები	თირკმლის ჰიპოპლაზია
	ოლიგოპიდრამნიოზი

2.6.3 გვერდითი მოვლენები

ცხრილში 6 მოყვანილია გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოვლინდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს. რადგანაც არ არსებობს მიზნობრივი კავშირის სარწმუნოება ჰერცეპტინის მიღებასა და ამ გვერდითი მოვლენების განვითარებას შორის, ეს გვერდითი მოვლენები არ საჭიროებს რეგულარულ ანგარიშგებას.

ცხრილი 6 გვერდითი მოვლენები

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა
ინფექციები და ინვაზიები	ცელულიტი
	წითელი ქარი
	სეფსისი
	მენინგიტი
	ბრონქიტი
	ჰერპეს ზოსტერი
	ცისტიტი
სისხლი და ლიმფური სისტემა	ლეიკემია
იმუნური სისტემა	ანაფილაქსია
	ანაფილაქსიური შოკი
ფსიქიატრიული დარღვევები	ანომალური აზროვნება
ნერვული სისტემა	ატაქსია
	პარეზი
	ცერებრო-ვასკულარული დარღვევები
	ტვინის შეშუპება
	ლეთარგია
	კომა
ყური და ლაბირინთი	ვერტიგო
გულის ფუნქციის დარღვევა	სითხე პერიკარდიუმში
	ბრადიკარდია
	პერიკარდიტი
სასუნთქი სისტემა, გულმკერდი და და შუასაყარი	სლოკინი
	ქოშინი დატვირთვისას
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	გასტრიტი
	პანკრეატიტი
ჰეპატო-ბილიარული სისტემა	ღვიძლის უკმარისობა
ძვალ-კუნთოვანი სისტემა და შემაერთებელი ქსოვილი	ტკივილი ძვლებსა და კუნთებში
თირკმლები და საშარდე გზები	დიზურია
რეპროდუქციული სისტემა და ძუძუ	ტკივილი ძუძუს არეში

ზოგადი დარღვევები და ადგილობრივი რეაქციები	დისკომფორტის შეგრძნება გულმკერდის არეში
--	---

2.7 დოზის გადაჭარბება

ადამიანების მონაწილეობით ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში დოზის გადაჭარბება არ დაფიქსირებულა. 10 მგ/კგ-ზე მეტი ერთჯერადი დოზა შესწავლილი არ არის.

2.8 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ადამიანებში ჰერცეპტინსა და თანხლებ მემდიაგენტებს შორის წამალთაშორისი ურთიერთქმედების შემსწავლელი კვლევები არ ჩატარებულა(იხ. 3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

კვლევებში, სადაც ჰერცეპტინს პაციენტები ღებულობდნენ დოცეტაქსელთან, კარბოპლატინთან ან ანასტროზოლთან ერთად, ამ მემდიაგენტების ფარმაკოკინეტიკა არ შეცვლილა და, ასევე არ შეცვლილა ტრასტუმუმაბის ფარმაკოკინეტიკა.

პაკლიტაქსელის და დოქსორუბიცინის კონცენტრაციები (და მათი ძირითადი მეტაბოლიტები 6- α ჰიდროქსილ-პაკლიტაქსელი, POH, და დოქსორუბიცინოლი, DOL) არ იცვლება ტრასტუმუმაბის თანხლებით მათი გამოყენებისას. თუმცა ტრასტუმუმაბმა შეიძლება გამოიწვიოს დოქსორუბიცინის ერთ-ერთი მეტაბოლიტის საერთო ექსპოზიციის მომატება, (7-deoxy-13 dihydro-doxorubicinone, D7D). D7D -ს ბიოაქტიურობა და მისი კლინიკური ზეგავლენა აღნიშნული მეტაბოლიტის მომატებაზე არ არის ცნობილი. ასევე არ შეცვლილა ტრასტუმუმაბის კონცენტრაცია პაკლიტაქსელის და დოქსორუბიცინის თანხლებით მისი გამოყენებისას.

კვლევებიდან მიღებული წამალთაშორისი ურთიერთქმედების შედეგების მიხედვით, რომლებშიც ფასდებოდა კაპეციტაბინის და ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკა, როდესაც იყენებდნენ ტრასტუმუმაბთან ერთად ან მის გარეშე, ვარაუდობენ, რომ კაპეციტაბინის ბიოაქტიური მეტაბოლიტების (მაგ. 5-FU) ექსპოზიციამზე გავლენას არ ახდენს ცისპლატინის ერთდროული გამოყენება ან ცისპლატინისა და ტრასტუმუმაბი კომბინაციის ერთდროული გამოყენება. ამასთან, კაპეციტაბინმა თავისთავად აჩვენა უფრო მაღალი კონცენტრაცია და უფრო ხანგრძლივი ნახევარგამოყოფის პერიოდი, ტრასტუმუმაბთან ერთად გამოყენებისას.

მონაცემები, ასევე მიუთითებს, რომ ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკა არ შეცვლილა კაპეციტაბინთან ერთდროული გამოყენებით ან კაპეციტაბინისა და ტრასტუმუმაბის კომბინაციასთან ერთდროული გამოყენებით.

3. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ტრასტუზუმაბი არის რეკომბინანტული ჰუმანიზირებული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სელექტიურად ურთიერთქმედებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2 რეცეპტორის (HER2) უჯრედგარე დომენტთან. ანტისხეული მიეკუთვნება IgG კლასს, რომელიც შეიცავს ადამიანის სტრუქტურულ რეგიონებს კომპლემენტურს თავის HER2-ის ანტი-p185 ანტისხეულისა, რომელიც უკავშირდება ადამიანის HER2-ს. HER2 პროტონკოგენი ან c-erbB2 აკოდირებს ტრანსმემბრანულ, რეცეპტორების მსგავს ცილას მასით 185 kDa, რომელიც სტრუქტურულად არის დაკავშირებული ეპიდერმული ზრდის ფაქტორების რეცეპტორთან. HER2-ის გადაჭარბებული ექსპრესია აღინიშნება პირველადი ტუჩს კიბოს 15% -20% -ში.

კვლევაში BO18255 სკრინინგიდან მიღებული მონაცემების საფუძველზე ირკვევა, რომ გავრცელებული კუჭის კიბოს შემთხვევაში HER2 პოზიტიურობის სიხშირის საერთო მაჩვენებელი იყო 15% IHC3+ და IHC2+/FISH+ სტატუსის შემთხვევებისთვის, ხოლო 22.1% -ს შეადგენდა IHC3+ or FISH+ სტატუსის შემთხვევაში.

HER2 გენის ამპლიფიკაციის შედეგად ვლინდება HER2 ცილის ექსპრესიის ზრდა ამ სიმსივნური უჯრედების ზედაპირზე, რაც იწვევს HER2 ცილის მნიშვნელოვან გააქტიურებას.

კვლევებში ნაჩვენებია, რომ ტუჩს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა სიმსივნესაც ახასიათებს HE HER2 ამპლიფიკაცია ან ჰიპერექსპრესია დაავადებისგან თავისუფალი გადარჩენადობის დრო უფრო ნაკლებია იმ პაციენტებთან შედარებით, რომელთა სიმსივნესაც არ ახასიათებს HER2 ამპლიფიკაცია ან ჰიპერექსპრესია.

in vitro და ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებშიც ტრასტუზუმაბმა აჩვენა HER2 ჰიპერექსპრესირებადი კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვის უნარი. *in vitro* ტრასტუზუმაბით განპირობებული ანტისხეულ-დამოკიდებული უჯრედული ციტოტოქსიურობა (ADCC) შერჩევითად გამოვლინდა HER2 ჰიპერექსპრესირებად უჯრედებზე, იმ უჯრედებთან შედარებით რომლებშიც არ ვლინდება HER2-ის ჰიპერექსპრესია.

3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები

ტუჩს მეტასტაზური კიბო

კლინიკურ კვლევებში ჰერცეპტინი მონოთერაპიის სახით გამოყენებული იქნა ტუჩს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში HER2 ჰიპერექსპრესიით, რომლებშიც არაეფექტური იყო ერთი ან რამოდენიმე ქიმიოთერაპიული რეჟიმი.

ჰერცეპტინს, ასევე იყენებდნენ კლინიკურ კვლევებში პაკლიტაქსელთან ან ანტრაციკლინებთან (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) +ციკლოფოსფამიდი პირველი ხაზის თერაპიის სახით, თუქს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში HER2 ჰიპერექსპრესიით.

პაციენტებს, რომლებიც ადრე იმყოფებოდნენ ანთრაციკლინზე დამყარებულ ადოვანტურ მკურნალობაზე, მკურნალობდნენ პაკლიტაქსელით (175 მგ/მ² გადასხმა 3 საათის განმავლობაში) ჰერცეპტინთან ერთად ან მის გარეშე. ჰერცეპტინით მკურნალობა შესაძლებელია გავრცელდეს დაავადების პროგრესირებამდე.

HER2 ჰიპერექსპრესირებადი თუქს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში ჰერცეპტინით, როგორც მეორე ან მესამე ხაზის მკურნალობა განაპირობებს მკურნალობაზე პასუხის 15% სიხშირეს და 13-თვიან საერთო გადარჩენადობის საშუალო მაჩვენებელს.

ჰერცეპტინის გამოყენება პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში პირველი ხაზის თერაპიის სახით თუქს HER2 ჰიპერექსპრესირებადი მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებში სარწმუნოდ აუმჯობესებს დროს დაავადების პროგრესირებამდე მხოლოდ პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან შედარებით. ჰერცეპტინით და პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებში დრო დაავადების პროგრესირებამდე საშუალოდ გაიზარდა 3.9 თვით (6.9 თვე 3-ის ნაცვლად). სიმსივნის პასუხი მკურნალობაზე და ერთწლიანი მკურნალობის გადარჩენადობა ასევე გაიზარდა ჰერცეპტინით და პაკლიტაქსელით კომბინირებული მკურნალობისას მხოლოდ პაკლიტაქსელთან შედარებით.

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

კომბინირებული მკურნალობა ჰერცეპტინით და ანასტროზოლით

ჰერცეპტინი, როგორც პირველი ხაზის მკურნალობა, ანასტროზოლთან კომბინაციაში შესწავლილი იქნა HER2- ის ჰიპერექსპრესირებადი ჰორმონ-რეცეპტორ [მაგ. ესტროგენ-რეცეპტორ (ER) და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორ (PR)] დადებითი თუქს მეტასტაზური

კიბოს მქონე პაციენტებში. პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა გაიზარდა 2-ჯერ ჰერცეპტინს პლიუს ანასტროზოლის ჯგუფში მხოლოდ ანასტროზოლთან შედარებით (4.8 თვე 2.4 თვესთან შედარებით). სხვა პარამეტრების გაუმჯობესება კომბინირებული მკურნალობისას იყო შემდეგი: საერთო პასუხი (16.5%, 6.7%-თან შედარებით), კლინიკური სარგებლის სიხშირე (42.7%, 27.9%-თან შედარებით), დრო პროგრესირებამდე (4.8 თვე, 2.4 თვესთან შედარებით). პასუხამდე დროის და პასუხის ხანგრძლივობის მხრივ 2 ჯგუფს შორის განსხვავება არ დაფიქსირებულა. კომბინირებული მკურნალობის ჯგუფში საერთო გადარჩენადობის მედიანა გაიზარდა 4.6 თვით. განსხვავება არ ყოფილა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი, მაგრამ პაციენტების ნახევარზე მეტი ანასტროზოლის ჯგუფიდან გადაყვანილ იყვნენ ჰერცეპტინის შემცველ რეჟიმზე დაავადების პროგრესირების შემდეგ. ჰერცეპტინისა და ანასტროზოლის კომბინაციის ჯგუფში პაციენტების 52%-ის სიცოცხლის ხანგრძლივობა იყო სულ ცოტა 2 წელი მაინც, მაშინ როცა მხოლოდ ანასტროზოლის ჯგუფში პაციენტების მხოლოდ 45%-ში იყო იგივე შედეგი.

ქუქს ადრეული კიბო

ადიუვანტური მკურნალობისას ჰერცეპტინი შესწავლილი იქნა 4 დიდ მულტიცენტრულ, მე-III ფაზის რანდომიზებულ კვლევაში:

- BO16348 კვლევა ჩატარდა ოპერაციის, ქიმიოთერაპიის და სხივური თერაპიის (თუ საჭირო იყო) შემდეგ HER2 დადებითი ქუქს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში, და მასში შედარებული იყო - ჰერცეპტინით სამკვირიანი რეჟიმის გამოყენებით ერთწლიანი და ორწლიანი მკურნალობა საკონტროლო ჯგუფთან. გარდა ამისა, განხორციელდა ორწლიანი ჰერცეპტინით მკურნალობის შედარება ერთწლიანი ჰერცეპტინის მკურნალობასთან. პაციენტები, რომლებიც მოხვდნენ ჰერცეპტინის ჯგუფში, იღებდნენ ჰერცეპტინის პირველ დატვირთვის დოზას 8მგ/კგ და შემდეგ 6მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ ერთი და ორი წლის განმავლობაში.
- NCCTG N9831 და NSAPB B-31 კვლევები მოიცავს გაერთიანებულ ანალიზს და ჩატარდა ჰერცეპტინისა და პაკლიტაქსელის კომბინაციის მოქმედების შესასწავლად სანყისი AC ქიმიოთერაპიის (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი) კურსის შემდეგ. გარდა ამისა, NCCTG N9831 კვლევით შესწავლილი იქნა ჰერცეპტინის თანმიმდევრული დამატება AC-პაკლიტაქსელ ქიმიოთერაპიის შემდეგ HER2 დადებითი ქუქს ადრეული კიბოს დროს ოპერაციის შემდეგ.
- BCIRG006 კვლევა ჩატარდა ჰერცეპტინის ეფექტურობის შესაფასებლად. HER2 დადებითი ქუქს ადრეული კიბოს დროს ოპერაციის შემდეგ დოცეტაქსელთან კომბინაციაში სანყისი AC ქიმიოთერაპიის კურსის შემდეგ ან დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან კომბინაციაში.

სარძევე ჯირკვლის ადრეული კიბოს შემსწავლელი კვლევა - BO16348 შემოიფარგლებოდა შემდეგი კრიტერიუმებით: სარძევე ჯირკვლის ოპერაციული, პირველადი, ინვაზიური ადენოკარცინომა, ილლიის (აქსილარული) ლიმფურ კვანძებში მეტასტაში, ე.წ კვანძ – დადებითი ან აქსილარული კვანძ – უარყოფითი (აღნიშნულ კვანძებში მეტასტაში არ არის) სიმსივნეებით, რომელთა დიამეტრი შეადგენს მინიმუმ 1 სმ.

BO16348 კვლევის ეფექტურობის ამსახველი შედეგები დაჯამებულია შემდეგ ცხრილში:

ცხრილი 7 კვლევის (BO16348 კვლევა) ეფექტურობის ამსახველი შედეგები: **12 თვიანი* და 8 წლიანი** ეფექტურობის შედეგები დაკვირვების საშუალო პერიოდისათვის**

parametri	12 თვიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდი		8 წლიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდი	
	dakvi rveb N=1693	herceptini wel i N = 1693	dakvi rveba N= 1697***	ჰერცეპტინი 1 წელი N = 1702***
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენალობა - პაციენტების რიცხვი გართულებით	219 (12.9%)	127 (7.5%)	570 (33.6%)	471 (27.7%)
-პაციენტების რიცხვი გართულების გარეშე	1474 (87.1%)	1566 (92.5%)	1127 (66.4%)	1231 (72.3%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	< 0.0001		< 0.0001	
HR - რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.54		0.76	
რეციდივისაგან თავისუფალი გადარჩენალობა - პაციენტების რიცხვი გართულებით	208 (12.3%)	113 (6.7%)	506 (29.8%)	399 (23.4%)
-პაციენტების რიცხვი გართულების გარეშე	1485 (87.7%)	1580 (93.3%)	1191 (70.2%)	1303 (76.6%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	< 0.0001		< 0.0001	
HR - რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.51		0.73	
დისტანციური დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენალობა პაციენტების რიცხვი გართულებით	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
-პაციენტების რიცხვი გართულების გარეშე	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)	1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	< 0.0001		< 0.0001	
HR - რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.50		0.76	
საერთო გადარჩენალობა (სიკვდილი)				

-პაციენტების რიცხვი მოვლენით	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
-პაციენტების რიცხვი მოვლენის გარეშე	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით		0.24		0.0005
HR - რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით		0.75		0.76

*1 წლიანი DFS-ის პირველადი საბოლოო წერტილმა დაკვირვებასთან შედარებით აჩვენა წინასწარ განსაზღვრული სტატისტიკური მაჩვენებელი

** საბოლოო ანალიზი (მათ შორის, ჰერცეპტინის ჯგუფის დაკვირვების 52% ჯვარედინი გადასვლის პაციენტები)

*** ნიმუშის საერთო ზომიში არსებობს განსხვავება პაციენტთა მცირე რაოდენობის გამო, რომლებიც შერჩეულ იქნენ 12 თვიანი დაკვირვების ანალიზის დასრულების შემდეგ

შუალედური ეფექტურობის ანალიზის შედეგად მიღებულმა ეფექტურობის შედეგებმა გადაკვეთა პროტოკოლით წინასწარ განსაზღვრული სტატისტიკური საზღვარი 1 წლიანი ჰერცეპტინის მიღებისას დაკვირვებასთან შედარებით. 12 თვიანი დაკვირვების შემდგომ, რისკის მაჩვენებელი (HR) დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა იყო 0.54% (95% CI 0.44, 0.67), რომლის თანაფარდობის აბსოლუტურ სარგებელში გადაყვანისას 2-წლიანი დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა 7.6% გაუმჯობესებული იყო ჰერცეპტინის ჯგუფში (85.8% შედარებით 78.2%).

საბოლოო ანალიზი ჩატარდა 8 წლიანი დაკვირვების შემდგომ და რომელმაც აჩვენა, რომ 1 წლიანი ჰერცეპტინით მკურნალობა უკავშირდება რისკის შემცირებას 24%-ით მხოლოდ დაკვირვებასთან შედარებით (HR=0.76, 95% CI 0.67, 0.86), რომლის თანაფარდობის აბსოლუტურ სარგებელში გადაყვანისას 8-წლიანი დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა 6.4% გაუმჯობესებული იყო ჰერცეპტინით მკურნალობის 1 წლიან ჯგუფში.

მოცემულ საბოლოო ანალიზში, ჰერცეპტინით გაფართოებულმა მკურნალობამ 2 წლიანი პერიოდის განმავლობაში არ აჩვენა სხვა დამატებითი უპირატესობა 1 წლიან მკურნალობასთან შედარებით [DFS-ის HR 2 წლის განმავლობაში პოპულაციის მკურნალობის განზრახვით (ITT) 1 წლიან მკურნალობასთან შედარებით, 1 წელი=0.00 (95% CI: 0.87, 1.13), p-მაჩვენებელი=0.90 და OS HR=0.98 (0.83, 1.15); p-მაჩვენებელი=0.78]. ასიმპტომური კარდიალური დისფუნქციის სიხშირე გაიზარდა 2 წლიანი მკურნალობის ჯგუფში (8.1% - 4.6% 1 წლიანი მკურნალობის ჯგუფთან შედარებით). პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნა მინიმუმ ერთი, 3 ან 4 სტადიის უკუჩვენება 2 წლიანი მკურნალობის ჯგუფში (20.4%), თუკი შევადარებთ 1 წლიანი მკურნალობის ჯგუფს (16.3%).

გაერთიანებული ანალიზის მქონე NCCTG N9831 და NSAPB B-31 კვლევებში ჩართული იყო პაციენტები ოპერაბელური მაღალი რისკის ძუძუს კიბოს დიაგნოზით. პაციენტების

განსაზღვრა ხდებოდა როგორც HER2-დადებითი და ილლიის ლიმფური კვანძების დაზიანებით ან HER2 დადებითი და ილლიის ლიმფური კვანძების დაზიანების გარეშე მაღალი რისკის ნიშნებით (სიმისენის ზომა > 1 სმ და ER (ესტროგენების რეცეპტორი) - უარყოფითი ან სიმისენის ზომა > 2 სმ ჰორმონული სტატუსის მოუხედავად). შერაცხუბრის მიღება ხდებოდა პაკლიტაქსელთან ერთად AC ქიმიოთერაპიის შემდეგ. პაკლიტაქსელის შეყვანა ხდებოდა შემდეგი სქემით:

- ი.ვ. პაკლიტაქსელი - 80 მგ/მ² უწყვეტი ინფუზიის სახით კვირაში ერთხელ 12 კვირის განმავლობაში, ან
- ი.ვ. პაკლიტაქსელი - 175 80 მგ/მ² უწყვეტი ინფუზიის სახით 3 კვირაში ერთხელ 4 ციკლის სახით (1 ციკლი-1 დღე).

ცხრილი 8

ეფექტურობის შედეგების შეჯამებული ანალიზი ერთობლივად ორივე კვლევისთვის NSABP B-31 და NCCTG N9831 at the Time of the Definitive DFS Analysis*:

პარამეტრი	AC→P (N=1679)	AC→PH (N=1672)	p-value versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95% CI)
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა პაციენტთა რიცხვი გართულებით (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	< 0.0001	0.48 (0.39, 0.59)
დისტანტური რეციდივი პაციენტთა რიცხვი გართულებით	193 (11.5)	96 (5.7)	< 0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
სიკვდილი (საერთო გადარჩენადობის-OS მოვლენა) პაციენტთა რიცხვი გართულებით (%)	92 (5.5)	62 (3.7)	0.014**	0.67 (0.48, 0.92)

A: დოქსორუბიცინი; C: ციკლოფოსფამიდი; P: პაკლიტაქსელი; H: ტრასტუმაბი

* დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობა 1.8 წელი AC→P ჯგუფის პაციენტებისთვის და 2.0 წელი C→PH ჯგუფის პაციენტებისთვის

** p მაჩვენებელი OS-თვის არ გადალახა წინასწარ მითითებული სტატისტიკური საზღვარი AC → PH- ს შედარებით AC → P -თან. გვ→P

წყარო: ცხრილი 15 კლინიკური კვლევების ანგარიში: B-31 და N9831 კვლევების გაერთიანებული ანგარიში, 04 თებერვალი 2006, Genentech, Inc

პირველადი სამიზნისთვის დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა, DFS, ჰერცეპტინისა და პაკლიტაქსელის ჯგუფში 52%-ით მცირდება დაავადების რეციდივის რისკი. HR მიუთითებს ჰერცეპტინის აბსოლუტურ სარგებლობას 3 წლიან დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მხრივ 11.8%-იანი უპირატესობით (87.2 % vs 75.4 %) AC→PH (ჰერცეპტინი) ჯგუფის სასარგებლოდ.

NSABP B-31 და NCCTG N9831 კვლევების წინასწარ დაგეგმილი გაერთიანებული ანალიზი ჩატარდა მას შემდეგ, რაც დაფიქსირდა სიკვდილის 707 შემთხვევა (დაკვირვების საშუალო დრო 8.3 წელი AC→P H ჯგუფში). AC→P H მკურნალობამ გამოიწვია საერთო გადარჩენადობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება AC→P -თან შედარებით (HR=0.64; 95% CI [0.55, 0.74]; log-rank p-value < 0.0001). 8 წლის შემდეგ, გადარჩენადობის გამოთვლილი დონე სავარაუდოდ არის 86.9% ჯგუფში AC→P H და 79.4% ჯგუფში AC→P, ხოლო აბსოლუტური სარგებელი 7.4% (95% CI 4.9%, 10.0%).

საერთო გადარჩენადობის საბოლოო მაჩვენებელი NSABP B-31 და NCCTG N9831 გაერთიანებული ანალიზის შედეგად ასახულია ცხრილში 9.

ცხრილი 9. NCCTG 9831 და NSABP B-31 კვლევების საერთო გადარჩენადობის შეჯამებული ანალიზი

პარამეტრი	AC→P (N=2032)	AC→PH (N=2031)	p-value versus AC→P	Hazard Ratio versus AC→P (95% CI)
სიკვდილი (OS მოვლენა): პაციენტთა რიცხვი (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	< 0.0001	0.64 (0.55, 0.74)

A: დოქსორუბიცინი; C: ციკლოფოსფამიდი; P: პაკლიტაქსელი; H: ტრასტუმუმაბი

BCIRG 006 კვლევაში ჩართული იყო პაციენტები მხოლოდ HER2 დადებითი ტუტის ადრეული კიბოს დიაგნოზით, ილლიის ლიმფური კვანძების დაზიანებით ან მაღალი

რისკით ილღის ლიმფური კვანძების დაზიანების გარეშე (pN0) და აღენიშნებოდათ ერთ-ერთი შემდეგი ფაქტორი: სიმსივნის ზომა > 2 სმ, ესტროგენ-რეცეპტორისა და პროგესტერონის რეცეპტორ- უარყოფითობა, ჰისტოლოგიურად და/ან ბირთვული ხარისხის მიხედვით 2-3, ან ასაკი < 35 წელი. BCIRG 006 კვლევაში ჰერცეპტინი გამოიყენებოდა დოცეტაქსელთან კომბინაციაში AC ქიმიოთერაპიის კურსის შემდეგ (AC-DH) ან დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან ერთად კომბინაციაში (DCarbH)

დოცეტაქსელის მიღება ხდებოდა შემდეგი სქემით:

- ი.ვ. დოცეტაქსელი - (100 მგ/მ² ინფუზია 1 სთ განმავლობაში) ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 4 ციკლის სახით (პირველი ციკლის 2 დღეს და შემდეგ ყველა მომდევნო ციკლის 1 დღეს), ან
- ი.ვ. დოცეტაქსელი - (75 მგ/მ² ინფუზია 1 სთ განმავლობაში) ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 6 ციკლის სახით (პირველი ციკლის 2 დღეს და შემდეგ ყველა მომდევნო ციკლის 1 დღეს).

დოცეტაქსელის თერაპიის შემდეგ ხდებოდა კარბოპლატინის მიღება (სამიზნე AUC = 6 მგ/მლ/წთ) ი.ვ. ინფუზიის სახით 30-60 წთ-ის განმავლობაში, ყოველ 3 კვირაში ერთხელ, სულ 6 ციკლი.

BCIRG 006 კვლევის ეფექტურობის შედეგები შეჯამებულია შემდეგ ცხრილებში:

ცხრილი 10. AC→D vs AC→DH ეფექტურობის ანალიზის მიმოხილვა (BCIRG 006 კვლევა)

პარამეტრი	AC→D (N=1073)	AC→DH (N=1074)	p-value versus AC→D (log-rank)	Hazard Ratio versus AC→D (95% CI)
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენალობა პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	195	134	< 0.0001	0.61 (0.49, 0.77)
შორეული რეციდივი პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	144	95	< 0.0001	0.59 (0.46, 0.77)
საერთო გადარჩენალობა (სიკვდილობა)				

პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	80	49	0.0024	0.58 (0.40, 0.83)
----------------------------------	----	----	--------	-------------------

AC→D = დოქსორუბიცინი + ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი; AC→DH
= დოქსორუბიცინი + ციკლოფოსფამიდი, შემდეგ დოცეტაქსელი+ტრასტუმაბი; CI = სარწმუნოების
ინტერვალი

ცხრილი 11. AC→D vs DCarbH ეფექტურობის ანალიზის მიმოხილვა (BCIRG 006)

პარამეტრი	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1075)	p-value versus AC→D (log-rank)	Hazard Ratio versus AC→D (95% CI)
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	195	145	0.0003	0.67 (0.54, 0.83)
შორეული რეციდივი პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	144	103	0.0008	0.65 (0.50, 0.84)
სიკვდილი (საერთო გადარჩენადობა) პაციენტთა რიცხვი	80	56	0.0182	0.66 (0.47, 0.93)

AC→D = დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი; DCarbH = დოცეტაქსელი, კარბოპლატინი და
ტრასტუმაბი; CI = სარწმუნოების ინტერვალი

BCIRG 006 კვლევაში პირველადი სამიზნის - დაავადებისაგან თავისუფალი
გადარჩენადობის DFS-ის HR-რისკის კოეფიციენტი მიუთითებს ჰერცეპტინის
აბსოლუტურ სარგებლობას 3 წლიანი დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის
მხრივ 5.8% %-იანი უპირატესობით (86.7 % vs 80.9 %) AC→DH (Herceptin) ჯგუფის
სასარგებლოდ და 4.6 %-იანი უპირატესობით (85.5 % vs 80.9 %) DCarbH (ჰერცეპტინი)
ჯგუფის სასარგებლოდ AC→D -თან შედარებით.

მეორადი სამიზნისთვის - OS საერთო გადარჩენადობა AC→DH ჯგუფში აღინიშნა
სიკვდილობის შემცირება 42% -ით AC→D ჯგუფთან შედარებით (HR 0.58 [95% CI: 0.40,
0.83] p = 0.0024, log-rank ტესტი) და DCarbH ჯგუფში აღინიშნა სიკვდილობის შემცირება
34% -ით AC→D ჯგუფთან შედარებით (HR 0.66 [95% CI: 0.47, 0.93], p = 0.0182). მეორეს
შუალედური ანალიზით BCIRG 006 კვლევაში: გარდაიცვალა 185 პაციენტი, აქედან 80
პაციენტი (7.5%) AC→D ჯგუფიდან, 49 პაციენტი (4.6%) AC→DH ჯგუფიდან და 56
პაციენტი (5.2%) DC arbH ჯგუფიდან. დაკვირვების პერიოდის საშუალო ხანგრძლივობა
AC→D ჯგუფში შეადგენდა 2.9.წელს, AC→DH და DCarbH ჯგუფებში კი 3.0 წელს.

ჰერცეპტინი ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტურ რეჟიმში შეფასებული იქნა მეორე თაზის 3 კვლევაში.

- MO16432 კვლევაში ჰერცეპტინი გამოიყენებოდა ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპიის სახით 10 ციკლად [ანთრაციკლინი და ტაქსანები (AP + H, შემდეგ P+H, შემდეგ კი CMF + H)] ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტურ ჰერცეპტინთან კომბინაციაში, ან ნეოადიუვანტური ქიმიოთერაპია მარტო, და შემდეგ ადიუვანტური ჰერცეპტინი მკურნალობის საერთო ხანგრძლივობით 1 წელი) ლოკალურად გავრცელებული (III სტადია) ან ანთებითი HER2 დადებითი ტუქს კიბოს პაციენტებში.
- კვლევის BO22227 მიზანი იყო ფარმაკოკინეტიკისა (PK) -ს და ეფექტურობის სამიზნეების (trastuzumab C_{trough} at pre-dose Cycle 8, and pCR rate at definitive surgery, respectively) მაჩვენებლებზე დაყრდნობით ეჩვენებინა კანქემა(SC) ჰერცეპტინის non-inferiority ინტრავენურ (IV) ჰერცეპტინთან შედარებით პაციენტებში, რომელთაც ჰქონდათ HER2-პოზიტიური, ოპერაბელური ან ლოკალურად გავრცელებული ტუქს კიბო(LABC), ასევე, მოიცავდა ანთებითი ტუქს კიბოს მქონე პაციენტებს, რომლებიც ღებულობდნენ IV ან SC ჰერცეპტინის რვა ციკლს ქიმიოთერაპიის პარალელურად (docetaxel followed by FEC), რის შემდეგაც უკეთდებოდათ ქირურგიული ოპერაცია და აგრძელებდნენ მკურნალობას კანქემა (SC) ან ინტრავენური (IV) ჰერცეპტინით როგორც თავდაპირველად იყვნენ რანდომიზებული დამატებითი 10 ციკლის მისაღებად; მკურნალობა მათლიანად გრძელდებოდა საერთო ჯამში ერთი წელი.

MO16432 კვლევის ეფექტურობის შედეგები შეჯამებულია ქვემოთ ცხრილში. ჰერცეპტინის ჯგუფში დაკვირვების საშუალო ხანგრძლივობა შეადგენდა 3.8 წელს.

ცხრილი 12 კვლევის ეფექტურობის ანალიზის მიმოხილვა (MO16432 კვლევა)

პარამეტრი	Chemo + Herceptin (N=115)	Chemo only (N=116)	
მოვლენისაგან-თავისუფალი გადარჩენადობა			Hazard Ratio (95% CI)
პაციენტების რიცხვი (მოვლენებით)	46	59	0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
ტოტალური პათოლოგიური სრული პასუხი * (95% CI)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014

* განისაზღვრება სიმსივნის ინვაზიის არარსებობით ძუძუსა და ილლიის ლიმფურ კვანძებში.

პირველადი სამიზნისთვის - მოვლენისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა - ჰერცეპტინის დამატებით ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიაზე, და შემდეგ ადიუვანტური ჰერცეპტინით მკურნალობის გაგრძელებით საბოლოოდ 52 კვ-მდე, განაპირობებს დაავადების რეციდივის/პროგრესიის რისკის 35%-ით შემცირებას. რისკის თანათარღობა ითარგმნება როგორც აბსოლუტურ სარგებელში, და 3-წლიანი მოვლენისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებელი უტოლდება 13%-ს (65% vs 52%) ჰერცეპტინის ჯგუფის სასარგებლოდ.

კვლევაში BO22227 ეფექტურობის ანალიზი პირველადი სამიზნისთვის, pCR, განისაზღვრა, როგორც სარძევე ჯირკვალში ინვაზიური ნეოპლაზიური უჯრედების არარსებობის სახით, შედეგი იყო სიხშირე - 40.7% (95% CI: 34.7, 46.9) ჰერცეპტინის IV ჯგუფში, ხოლო 45.4% (95% CI: 39.2%, 51.7%) ჰერცეპტინის SC ჯგუფში, სხვაობა შეადგენდა 4.7% კანქვეშა ჰერცეპტინის (SC) ჯგუფის უპირატესობით. სარწმუნოების კოეფიციენტის ცალმხრივი ქვედა ზღვარი შეადგენდა 97.5% , ხოლო pCR -ის მაჩვენებელი კი იყო -4.0, მაშინ როცა წინასწარ განსაზღვრული არასრულფასოვნების ზღვარი შეადგენდა -12.5%, რაც აჩვენებდა ჰერცეპტინის SC შეუსაბამობას კო-პირველადი სამიზნისთვის.

ცხრილი 13 პათოლოგიური სრული პასუხი (pCR) (BO22227 HannaH კვლევა)

	Herceptin IV (N = 263)	Herceptin SC (N=260)
pCR (ძუძუში კიბოს ინვაზიური უჯრედების არარსებობა)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
არამოპასუხეები	156 (59.3%)	142 (54.6%)
ზუსტად 95% CI pCR-სათვის ¹	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
განსხვავება pCR-ში (SC მინუს IV ჯგუფი)	4.70	
უფრო დაბალი ერთმხრივი 97.5% CI pCR სხვაობისათვის ²	-4.0	

1 სარწმუნოების ინტერვალი ერთი სინჯისათვის პერსონ-კლოპერის მეთოდის გამოყენებით
2 Anderson და Hauck (1986) კონტინუუმის კორექცია გამოყენებული იქნა მოცემულ გათვლებში

უფრო ხანგრძლივი (საშუალოდ 40 თვეზე მეტი) ანალიზის შედეგებმა დაადასტურა ჰერცეპტინი SC-ს არანაკლები ეფექტურობა ჰერცეპტინი IV-თან შედარებით, EFS და OS მსგავსი შედეგებით (3-წელი EFS 73%-ში ჰერცეპტინი IV ჯგუფში და 76%-ში ჰერცეპტინი SC ჯგუფში, ასევე 3-წელი OS 90% -ში ჰერცეპტინი IV ჯგუფში და 92%-ში ჰერცეპტინი SC ჯგუფში).

Non-inferiority PK კო-პირველადი საბოლოო წერტილისათვის ტრასტუმუმების წონასწორული კონცენტრაციის C_{trough} მკურნალობის მე-7 ციკლის დასასრულს, იხ. ნაწილი 3.2. ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები.

საშუალო ეტაპის (რომელიც შეადგენდა 70 თვეზე მეტ ხნის პერიოდს) შეფასების საბოლოო ანალიზისას გამოვლინდა მსგავსი EFS და OS-ის მაჩვენებლები ინტრავენური - IV და კანქვეშა- SC ჰერცეპტინის ჯგუფის პაციენტებში. 6-წლიანი EFS მაჩვენებელი შეადგენდა 65% ორივე ჯგუფში (ITT პოპულაცია: HR=0.98 [95% CI: 0.74;1.29]) და OS მაჩვენებელი კი იყო 84% ასევე ორივე ჯგუფში (ITT პოპულაცია: HR=0.94 [95% CI: 0.61;1.45]).

კუჭის შორსნასული კიბო

ეფექტურობის შედეგები BO18255 კვლევიდან მოყვანილია მე-13 -ე ცხრილში. კვლევაში ჩართული იყვნენ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ კუჭის ან გასტროეზოფაგური შეერთების HER2- დადებითი არაოპერაბელური ლოკალურად შორსნასული ან მორეციდივე და/ან მეტასტაბური ადენოკარცინომა, რომელიც არ ექვემდებარებოდა მკურნალობას. პირველადი სამიზნე იყო საერთო გადარჩენადობა, რომელიც განისაზღვრა როგორც დრო რანდომიზაციის თარიღიდან ნებისმიერი მიზნით გამოწვეულ სიკვდილამდე. ანალიზის დროისათვის 349 რანდომიზებული პაციენტიდან გარდაიცვალა: 182 პაციენტი (62.8%) საკონტროლო ჯგუფში და 167 პაციენტი (56.8%) სამკურნალო ჯგუფში. უმრავლეს შემთხვევაში სიკვდილი გამოწვეული იყო თანმდევი კიბოთი.

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

Post-hoc ქვეჯგუფის ანალიზი აჩვენებს, რომ სამიზნე სიმსივნე HER2-ის უფრო მაღალი დონით (IHC2+FISH და IHC 3+/FISH სტატუსის მიუხედავად) (IHC -იმუნოჰისტოქიმია, FISH - Fluorescence In Situ Hybridization) აჩვენებს მკურნალობის უფრო მაღალ ეფექტს. საშუალო საერთო გადარჩენადობა - ის (OS) ხანგრძლივობა HER2-ის მაღალი ექსპრესის ჯგუფში იყო 11.8 თვე 16 თვესთან შედარებით 0.65 (95% CI 0.51-0.83) და საშუალო პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა იყო 5.5 თვე 7.6 თვესთან შედარებით, HR 0.64 (95% CI 0.51-0.79) კაპეციტაბინი /5-FU და ცისპლატინისათვის და ჰერცეპტინი+კაპეციტაბინი/5-FU-ს და ცისპლატინისათვის შესაბამისად.

მეთოდების შესაბამისობის კვლევებით კუჭის კიბოს დროს HER2 გენის ამპლიფიკაციის დეტექციისათვის SISH (silver stain hybridization in situ) და FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) მეთოდებს შორის მაღალი თანხვედრა - >95% (კონკორდანსი) გამოვლინდა.

ცხრილი 14 ეფექტურობის შედეგები (BO18255 კვლევიდან)

პარამეტრი	FP N = 290	H+FP N = 294	HR (95% CI)	p-value
საერთო გადარჩენადობა, თვეების საშუალო რიცხვი	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
პროგრესირებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა, თვეების საშუალო რიცხვი	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
დრო დაავადების პროგრესირებამდე, თვეების საშუალო რიცხვი	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
მკურნალობის მიმართ სრული პასუხის სიხშირე, %	34.5%	47.3%	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
პასუხის ხანგრძლივობა, თვეების საშუალო რიცხვი	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	< 0.0001

FP: ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინი

H+ FP: ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინი + ჰერცეპტინი

^a Odds ratio

3.1.3 იმუნოგენურობა

ნეოადიუვანტური EBC კვლევაში (BO22227), საშუალო მიმოხილვის დროს, რომელიც შესრულდა 70 -ზე მეტი თვის შემდეგ, IV ჰერცეპტინით ნამკურნალები პაციენტების 10.1% (30/296) -ში და კანქვეშა (SC) ჰერცეპტინით ნამკურნალები პაციენტების 15.9% (47/295)-ში გამოვლინდა ტრასტუზუმაბის მიმართ ანტისხეულები. ანტი-ტრასტუზუმაბის ანტისხეულების განეიტრალება აღინიშნა პოსტ-ბაზისურ ნიმუშებში 30 პაციენტიდან 2 შემთხვევაში IV ჰერცეპტინის ჯგუფში და 47 პაციენტიდან 3 შემთხვევაში კანქვეშა (SC) ჰერცეპტინის ჯგუფში.

ამ ანტისხეულების კლინიკური მნიშვნელობა არ არის ცნობილი. ანტი-ტრასტუზუმაბის ანტისხეულების არსებობა არ ცვლის IV და SC ჰერცეპტინის ფარმაკოკინეტიკას, ეფექტურობას [რომელიც განსაზღვრულია სრული მორფოლოგიური პასუხით(pCR) და მოვლენისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის მაჩვენებლით(EFS)] და

უსაფრთხოებას [განსაზღვრულია ნამლის შეყვანასთან დაკავშირებული რეაქციების არსებობით (ARRs)]

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ტრასტუმამბის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებული იქნა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური მოდელის ანალიზით 18 I, II და III ფაზის კვლევების ჰერცეპტინი IV-ით ნამკურნალევი 1,582 პაციენტის მონაცემების შეჯამებული განხილვით. ორნანილიანმა მოდელმა პარალელური ლინეარული და არალინეარული ელიმინაციით ცენტრალური ნაწილიდან, აღწერა ტრასტუმამბის კონცენტრაციის დროში განაწილების პროფილი. არალინეარული ელიმინაციის გამო ტოტალური კლირენსი იზრდებოდა კონცენტრაციის შემცირებისას. ლინეარული კლირენსი იყო 0.127 ლ/დღ ძუძუს კიბოს დროს (MBC/EBC) და 0.176 ლ /დღ კუჭის შორსნასული კიბოსათვის (AGC). არალინეარული ელიმინაციის პარამეტრის მნიშვნელობა იყო 8.81 მგ/დღ ელიმინაციის მაქსიმალური დონისათვის (V_{max}) და 8.92 მგ/ლ Michaelis-Menten კონსტანტისათვის (Km). ცენტრალური ნაწილის მოცულობა იყო 2.62 ლ ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებისათვის და 3.63 ლ კუჭის შორსნასული კიბოს (AGC) მქონე პაციენტებისათვის.

პოპულაციური პრედიქციული PK ექსპოზიცია (მე- 5 - მე-95 Percentiles) და PK პარამეტრის მაჩვენებლები კლინიკურად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებზე (C_{max} და C_{min}) ძუძუს კიბოსათვის და AGC პაციენტებისათვის, რომლებსაც მკურნალობა ჩატარდათ q1w and q3w დოზირების რეჟიმებით, ნაჩვენებია ცხრილში 15 (ციკლი 1) და ცხრილში 16 (სტაბილური მდგომარეობა).

ცხრილი 15 პოპულაციური პრედიქციული 1-ლი ციკლის PK ექსპოზიციის მნიშვნელობა 5 - 95 პერცენტულობით Percentiles) IV რეჟიმით ძუძუს კიბოს და AGC მქონე პაციენტებში

რეჟიმი	პირველადი სიმსივნის ტიპი	N	C_{min} ($\mu\text{g/ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{day/ml}$)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	29.4 (5.8 - 59.5)	178 (117 - 291)	1373 (736 - 2245)
	AGC	274	23.1 (6.1 - 50.3)	132 (84.2 - 225)	1109 (588 - 1938)
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC/EBC	1195	37.7 (12.3 - 70.9)	88.3 (58 - 144)	1066 (586 - 1754)

ცხრილი 16 პოპულაციური პრედიქციული სტაბილური კონცენტრაციის PK ექსპოზიციის მაჩვენებლები (5--95 პერცენტულობით) IV ჰერცეპტინის რეჟიმისას ძუძუს კიბოს ან AGC მქონე პაციენტებში

რეჟიმი	პირველადი სიმსივნის ტიპი	N	C _{min,SS} (µg/ml)	C _{max,SS} (µg/ml)	AUC _{ss} (µg·day/ml)	დრო სტაბ. კონც.-მდე (კვირა)	საერთო CL დონე სტაბილიზაციის პერიოდში (l/day)
8mg/kg + 6mg/kg q3w	MBC/EBC	1195	47.4 (5 - 115)	179 (107 - 309)	1794 (673 - 3618)	12	0.173 - 0.283
	AGC	274	32.9 (6.1 - 88.9)	131 (72.5 - 251)	1338 (557 - 2875)	9	0.189 - 0.337
4mg/kg + 2mg/kg qw	MBC/EBC	1195	66.1 (14.9 - 142)	109 (51.0 - 209)	1765 (647 - 3578)	12	0.201 - 0.244

3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

დეტალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები ხანდაზმულ პაციენტებში, თირკლის ან ღვიძლის დაზიანებების მქონე პირებში არ ჩატარებულა.

თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

დეტალური ფარმაკოკინეტიკური კვლევები თირკმლის ფუნქციის დაქვეითების მქონე პაციენტებში ჩატარებული არ ყოფილა. პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით ნაჩვენებია, რომ თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება ტრასტუმაბის დისპოზიციამდე გავლენას არ ახდენს.

ხანშიშესულები

ასაკი არ ახდენს ზეგავლენას ტრასტუმაბის განაწილებაზე (იხ. პარაგრაფი 2.2 დოზირება და მიღების წესი).

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

ტრასტუმაბას კარგად იტანენ თაგვები (არა-შეჯვარებადი სახეობები) და მაკაკას ჯიშის მაიმუნები (შეჯვარებადი სახეობები), რომლებშიც შესწავლილია ერთჯერადი და განმეორებითი დოზების ტოქსიურობა 6 თვემდე ხანგრძლივობის კვლევებში. მწვავე და ქრონიკული ტოქსიურობის მტკიცებულებები არ არსებობს.

3.3.1 კანცეროგენულობა

კანცეროგენულობის შემსწავლელი კვლევები არ არის ჩატარებული ჰერცეპტინის კანცეროგენული პოტენციალის დასადგენად.

3.3.2 გენოტოქსიურობა

მონაცემები არ არის.

3.3.3 გავლენა ნაყოფიერების უნარზე

ცინომოლგუსის მაკაკებზე ჩატარებული რეპროდუქციულობის შემსწავლელი კვლევებიდან, რომლის მიმდინარეობის დროსაც მაიმუნებს მედიკამენტი ეძლეოდათ ადამიანების ი.ვ ჰერცეპტინის ყოველკვირეულ შემანარჩუნებელ დოზაზე, (რაც შეადგენს 2 მგ/კგ ჰერცეპტინს) 25 ჯერ მეტი დოზით, არ გამოვლენილა ნაყოფიერებისათვის ზიანის მომტანი დამადასტურებელი ფაქტები.

3.3.4 რეპროდუქციული ტოქსიურობა

ცინომოლგუსის მაკაკებზე ჩატარებული კვლევებიდან, რომლის მიმდინარეობის დროსაც მაიმუნებს მედიკამენტი ეძლეოდათ ადამიანების ი.ვ ჰერცეპტინის ყოველკვირეულ შემანარჩუნებელ დოზაზე, (რაც შეადგენს 2 მგ/კგ ჰერცეპტინს) 25 ჯერ მეტი დოზით, არ გამოვლენილა ნაყოფისათვის ზიანის მომტანი დამადასტურებელი ფაქტები. მიუხედავად ამისა, ადამიანებში ჰერცეპტინის რეპროდუქციული ტოქსიურობის რისკის შეფასებისას, ასევე, ძალზედ მნიშვნელოვანია გავითვალისწინოთ მღრღნელებში ემბრიონის ნორმალური განვითარებისას HER2 სახეცვლილი რეცეპტორების არსებობა და მუტანტურ თაგვებში, რომელთაც არ აქვთ HER2 რეცეპტორები, ემბრიონის სიკვდილობის არსებობა. ნაყოფის ადრეულ (გესტაციის 20-50 დღე) და გვიანი (გესტაციის 120-150 დღე) განვითარების სტადიებზე გამოვლინდა პლაცენტაში ტრასტუზუმაბის შეღწევის ფაქტები.

3.3.5 სხვა

ლაქტაცია

კვლევა ჩატარდა მაკაკებში (cynomolgus), ადამიანებში გამოყენებულ ჰერცეპტინის შემანარჩუნებელ დოზაზე (კვირაში 2მგ/კგ) ჰერცეპტინი IV 25-ჯერ მეტი დოზის გამოყენებით. კვლევამ აჩვენა, რომ ტრასტუზუმაბი სეკრეტირდება რძეში. ტრასტუზუმაბის არსებობას ახალშობილი მაიმუნების შრატში დაბადებიდან ერთ თვემდე არ გამოუწვევია ზრდასთან და განვითარებასთან დაკავშირებული რაიმე უარყოფითი მოვლენა.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1 შენახვა

ეს პრეპარატი არ უნდა იყოს გამოყენებული კოლოფზე მითითებული ვადის გასვლის შემდეგ.

ჰერცეპტინი IV

ინახება 2-8 °C ტემპერატურაზე.

- 440 მგ ფლაკონები (მრავალდოზიანი ფლაკონები)

მომზადებული ხსნარის შენახვა

440 მგ ფლაკონების თანმხლები ბაქტერიოსტატიკური საინექციო წყლის მეშვეობით მომზადებული ჰერცეპტინის ხსნარი სტაბილურია 28 დღის განმავლობაში 2-8 °C ტემპერატურაზე.

ვინაიდან ბაქტერიოსტატიკური წყალი შეიცავს კონსერვანტს, მომზადებული ხსნარის მომხარება შესაძლებელია მრავალჯერადად. მომზადებული ხსნარის დარჩენილი პორცია უნდა განადგურდეს 28 დღის შემდეგ.

თუ ჰერცეპტინი უკეთდება პაციენტს ბენზილის სპირტის მიმართ ცნობილი ჰიპერმგრძობელობით, (იხ. ნაწილი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები, 2.4.1 ზოგადი, ბენზილის სპირტი), ჰერცეპტინი უნდა გაიხსნას სტერილურ საინექციო წყალში. თუ ჰერცეპტინის გახსნა მოხდა სტერილური საინექციო წყლით, გამოყენებული უნდა იქნას ჰერცეპტინის ფლაკონიდან მხოლოდ ერთი დოზა. ხსნარი უნდა გამოვიყენოთ მომზადებისთანავე. გამოუყენებელი პორცია უნდა გადავადლოთ.

მომზადებული ხსნარის გაყინვა არ შეიძლება.

საინფუზიოდ მომზადებული, გახსნილი პრეპარატის შემკველი ხსნარის შენახვა

საინფუზიო ხსნარი (0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარი ინფუზიისათვის), რომელიც შეიცავს გახსნილ პროლექტს ფიზიკურად და ქიმიურად მდგრადია 24 საათი 2°C - 8°C ტემპერატურაზე.

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, ჰერცეპტინის საინფუზიო ხსნარის გამოყენება უნდა მოხდეს დაუყოვნებლივ. თუ მოხმარება არ ხდება დაუყოვნებლივ,

მაშინ შენახვის დრო და პირობები გამოყენებამდე მომხმარებლის პასუხისმგებლობაა და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8 °C -ზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა გახსნა ხდება კონტროლირებად და გარანტირებულ ასეპტიკურ პირობებში.

- 150მგ ფლაკონები (ერთჯერადი დოზის შემცველი)

მომზადებული ხსნარის შენახვა

განზავებული პრეპარატი ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილურია **48 საათის მანძილზე 2-8 °C ტემპერატურაზე** თუ იგი გახსნილია სტერილური საინექციო წყლის გამოყენებით.

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, ჰერცეპტინის საინფუზიო ხსნარი მაშინვე უნდა იქნას გამოყენებული. თუ ეს არ მოხდა, მაშინ შენახვის დრო და პირობები გამოყენებამდე მომხმარებლის პასუხისმგებლობაა და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8 °C -ზე, გარდა იმ შემთხვევებისა, როცა შენახვა ხდება კონტროლირებად და გარანტირებულ ასეპტიკურ პირობებში.

მომზადებული ხსნარის გაყინვა არ შეიძლება.

საინექციოდ მომზადებული პროდუქტის შემცველი ხსნარის გარვისობის ვადა

საინფუზიო ხსნარი (0.9% ნატრიუმის ქლორიდი ინფუზიისათვის), რომელიც შეიცავს გახსნილ პროდუქტს ფიზიკურად და ქიმიურად მდგრადია **24 საათი 2°C – 8°C ტემპერატურაზე**.

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

4.2 განსაკუთრებული მითითებები გამოყენებისათვის, მოპყრობისა და გადაცდებისათვის

გამოყენებული უნდა იქნას ადექვატური ასეპტიკური ტექნიკა.

ჰერცეპტინი IV:

განზავება

სიფრთხილვით საჭირო ჰერცეპტინის ხსნარის მომზადებისას. ხსნარის მომზადებისას ზედმეტმა ნჯღრევამ და აქაფებამ შეიძლება გაართულოს ჰერცეპტინის მთლიანი დოზის ამოღება ფლაკონიდან. 600 მგ/5 მლ არ მოითხოვს გახსნას ან განზავებას.

- *ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 440 მგ-იანი ფლაკონი*

განზავება საჭიროა 1.1% ბენზილის სპირტის შემცველ საინექციო ბაქტერიოსტატიკური წყლის მეშვეობით, რომელიც თან ახალავს პრეპარატს. შედეგად ვლბებულობით ხსნარს მრავალჯერადი შეყვანისათვის, რომელიც შეიცავს 21 მგ/მლ ტრასტუმბებს და რომლის pH არის 6.0.

ხვთ გამხსნელების გამოყენება არ არის რეკომენდებული, გარდა საინექციო წყლისა იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც აქვთ ჰიპერმგრძობელობა ბენზილის სპირტის მიმართ.

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

- *ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 150 მგ-იანი ფლაკონი:*

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

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

განზავების ინსტრუქციები:

განსაზღვრეთ საჭირო ხსნარის რაოდენობა:

- ტრასტუემუმაბის დარტყმითი დოზის- 4 მგ/კგ ტრასტუემუმაბი სხეულის მასის მიხედვით, ან შემდგომი ყოველ კვირეული დოზის – 2 მგ/კგ სხეულის მასის მიხედვით :

მოცულობა (მლ)= $\frac{\text{სხეულის მასა (კგ)} \times \text{დოზა (4 მგ/კგ დარტყმითი და 2 მგ/კგ შემანარჩუნებელი)}}{21}$ (მგ/მლ, დამზადებული ხსნარის კონცენტრაცია)

- ტრასტუემუმაბის დარტყმითი დოზის- 8 მგ/კგ ტრასტუემუმაბი სხეულის მასის მიხედვით, ან მომდევნო 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზის – 6 მგ/კგ ტრასტუემუმაბი სხეულის მასის მიხედვით:

მოცულობა(მლ)= $\frac{\text{სხეულის მასა (კგ)} \times \text{დოზა (8 მგ/კგ დარტყმითი ან 6 მგ/კგ შემანარჩუნებელი)}}{21}$ (მგ/მლ, დამზადებული ხსნარის კონცენტრაცია)

მომზადებული ხსნარის კონცენტრატის ფლაკონიდან საჭიროა ხსნარის შესაბამისი მოცულობის ამოღება და შემდეგ მისი შეყვანა ნატროუმის ქლორიდის 0.9% 250 მლ-იან ინფუზიურ პაკეტში. გამოყენებული არ უნდა იქნას დექსტროზა (5%) (იხ.4.3 შეუთავსებლობა). შემდეგ ინფუზიური პაკეტი ფრთხილად უნდა გადააბრუნოთ ხსნარის შესარევად ქათვის წარმოქმნის გარეშე. პარენტერალური გამოყენების პრეპარატები უნდა შემოწმდეს მექანიკური მინარევების არსებობაზე და შეფერილობის შეცვლაზე. ინფუზიური ხსნარი შეყვანილი უნდა იქნეს მომზადებისთანავე. (იხ. 4.1 შენახვის პირობები).

გამოყენებელი/ვადაგასული წამლის გადავლება

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

შემდეგი წესები მკაცრად უნდა იყოს დაცული გამოყენებული შპრიცებისა და სხვა სამედიცინო ბასრი საგნების მიმართ:

- ნემსები და შპრიცები არასოდეს არ უნდა იყოს განმეორებით გამოყენებული.

- ყველა გამოყენებული ნემსი და შპრიცი უნდა იყოს მოთავსებული სპეციალურ კონტეინერში ბასრი საგნებისათვის(მყარი, ჩხვლეტით არ ზიანდებოდეს, ერთჯერადი კონტეინერი).
- საგსე კონტეინერი უნდა იყოს გადაგდებული ლოკალური მოთხოვნების მიხედვით.

დაიცავით ადგილობრივი მოთხოვნები გამოყენებელი / ვადაგასული მედიკამენტების ან ნარჩენების მასალების განადგურების შემთხვევაში.

4.3 შეუთავსებლობა

ჰერცეპტინსა და პოლივინილქლორიდის, პოლიეთილენის ან პოლიპროპილის ჩანთებს შორის შეუთავსებლობა არ არის გამოვლენილი.

პრეპარატის გახსნა გლუკოზის 5% ხსნარში არ შეიძლება, ვინაიდან ეს იწვევს ცილების აგრეგაციას.

არ შეიძლება ჰერცეპტინის შერევა და გახსნა სხვა პრეპარატებთან ერთად.

4.4 შეფუთვა

150 მგ-იანი ფლაკონი

1 შეკვრა შეიცავს ჰერცეპტინის 1 ფლაკონს ტრასტუზუმაბის 150 მგ-ით

440 მგ-იანი ფლაკონი

1 შეკვრა შეიცავს ჰერცეპტინის 1 ფლაკონს ტრასტუზუმაბის 440 მგ-ით

+ 1 ცალი 20 მლი-იანი ბაქტერიოსტატიკური წყლის ფლაკონი, რომელიც შეიცავს ბენზილის სპირტს.

არ შეინახოთ ბავშვებისთვის ხელმისაწვდომ ადგილას

მიმდინარე : ნოემბერი, 2018

150 მგ-იანი ფლაკონები

Made in Switzerland by F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel

440 მგ-იანი ფლაკონები

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland

by Genentech Inc., Hillsboro, Oregon, USA