

პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია

ჰერცეპტინი®

HERCEPTIN

ტრასტუგუმაბი

1. აღწერილობა

1.1 წამლის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი
ანტინეოპლასტიური აგენტი
ATC კოდი: L01 XC03

1.2 დოზირების ფორმა

ინტრავენური (IV) ფორმა (ჰერცეპტინი IV):
ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად

კანქვეშა (SC) ფორმა (ჰერცეპტინი SC):

საინექციოდ გამზადებული ხსნარი.

1.3 მოხმარების გზა

ჰერცეპტინი IV:

ინტრავენური ინფუზია.

ჰერცეპტინი SC (კანქვეშა ინექციისთვის):

საინექციოდ გამზადებული ხსნარი.

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური ნივთიერებების შემცველობა

სტერილური პროდუქტი

1.5 თვისობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ინგრედიენტი: ტრასტუგუმაბი

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

ჰერცეპტინი SC ფორმა ფლაკონით (ჰერცეპტინი SC ფლაკონი):

საინექციოდ გამზადებული ხსნარის 600 მგ/5 მლ ფიქსირებული დოზით შემცველი ფლაკონი (არ განაზღვრეთ).

შემავსებლები: ჰერცეპტინი SC შეიცავს ადამიანის რეკომბინანტულ ჰიალურონიდაზას (rHuPH20), რაც არის ფერმენტი, რომელიც კანქვეშ შეყვანისას ზრდის პრეპარატის დისპერსიასა და აბსორბციას.

სხვა შემავსებლები აღწერილია ლოკალური მოთხოვნების შესაბამისად.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 ჩვენებები

ჰერცეპტინი IV და ჰერცეპტინი SC:

ტუქს კიბო

მეტასტაზური ტუქს კიბო (MBC)

ტუქს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების მკურნალობა, 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) არომატაზას ინჰიბიტორთან კომბინაციაში იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ჰორმონ-რეცეპტორ დადებითი ტუქს მეტასტაზური კიბო.

ტუქს ადრეული კიბო (EBC)

ჰერცეპტინი ნაჩვენებია HER2 დადებითი ტუქს ადრეული კიბოს სამკურნალოდ:

- ოპრეაციის, 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 გაზრდილი (ანთებითის ჩათვლით) ტუქს კიბოს ან > 2 სმ დიამეტრის სიმსივნეების სემთხვევაში.

მხოლოდ ჰერცეპტინი Herceptin IV:

კუჭის შორსნასული კიბო

ჰერცეპტინი კაპეციტაბინთან ან ინტრავენურ 5-ფტორურაცისთან და პლატინის პრეპარატებთან კომბინაციაში ნაჩვენებია HER2-დადებითი კუჭისა და გასტროენტეროგუგური შენართის შორსნასული ადენოკარცინომის მქონე პაციენტებში, რომელთაც მანამდე არ ჩატარებიათ კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობა მეტასტაზებთან საბრძოლველად.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

ჰერცეპტინით მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია HER2ტესტირება.

ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პრეპარატით შეცვლა მოითხოვს მკურნალი ექიმის თანხმობას. სიფრთხილეა საჭირო, თუ არ არსებობს მონაცემები ჰერცეპტინისა და კონკრეტული ბიოლოგიურად მიმსგავსებული პროდუქტის ურთიერთჩანაცვლებადობის შესახებ.

ჰერცეპტინი უნდა დაინიშნოს კვალიფიციური ჯანდაცვის მუშაკის მიერ.

გამოყენების წინ აუცილებლად შეამოწმეთ, რომ იყენებთ პრეპარატის სწორედ იმ ფორმას (ჰერცეპტინი IV ან ჰერცეპტინი SC), რომელიც დაინიშნული აქვს პაციენტს.

მკურნალობის გადართვა ჰერცეპტინი IV-დან ჰერცეპტინი SC -ზე და პირიქით დოზირების სამკვირიანი რეჟიმით (q3w), შესწავლილი იქნა კვლევაში MO22982 (იხ. თავი 2.6.1 არასასურველი ეფექტები, კლინიკური კვლევები).

სამედიცინო შეცდომის თავიდან ასაცილებლად მნიშვნელოვანია ფლაკონის ეტიკეტის შემოწმება რათა დარწმუნდეთ, რომ წამალი, რომლის დამზადებას და გამოყენებას აპირებთ არის ნამდვილად ჰერცეპტინი (ტრასტუზუმაბი) და არა კადცილა (ტრასტუზუმაბ ემტანზინი).

ინტრავენური ფორმა (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:

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

ჰერცეპტინი IV -ს 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

ჰერცეპტინი IV-ს 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.

ჰერცეპტინი SC (იხ. თავი 4 ფარმაცევტული მახასიათებლები):

ჰერცეპტინი SC არ არის მონოკლეული ინტრავენური გამოყენებისათვის და მხოლოდ კანქვეშა ინექციით უნდა იქნას შეყვანილი.

დარტყმითი დოზა საჭირო არც არის.

ჰერცეპტინი Herceptin SC-ს რეკომენდებული ფიქსირებული დოზაა 600 მგ ყოველ 3 კვირაში პაციენტის წონის მიუხედავად. ინექცია უნდა მოხდეს 2-5 წთ-ის მანძილზე ყოველ 3 კვირაში ერთჯერ.

ინექცია უნდა გაკეთდეს მონაცვლეობით ხან მარჯვენა ხან კი მარცხენა მხარეზე. ყოველი მომდევნო ინექცია უნდა გაკეთდეს წინა ინექციის ადგილიდან სულ მცირე 1 გოჯის/2.5 სმ-ის მოშორებით, ჯანმრთელ კანზე და არავითარ შემთხვევაში იმ ადგილას, სადაც კანი არის განითვლებული, დაზიანებული (სისხლნაჟღერითი), მტკივნეული ან გამაგრებული. ჰერცეპტინი SC-ით მკურნალობის განმავლობაში სხვა კანქვეშა შესაყვანი პრეპარატის ინექცია უნდა მოხდეს განსხვავებულ ადგილებში.

მკურნალობის ხანგრძლივობა

- თუქს მეთასტაზური კიბოს დროს ჰერცეპტინით მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე.
- თუქს ადრეული კიბოს დროს მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს 1 წლის განმავლობაში ან დაავადების რეციდივის განვითარებამდე იმის მიხედვით, თუ რომელი უფრო ადრე წარმოიშვება. თუქს ადრეული კიბოს მკურნალობის გაგრძელება ერთ წელზე მეტ ხანს არ არის რეკომენდირებული (იხ. თავი 3.2.1 კლინიკური / ეფექტურობის კვლევების).
- პაციენტებს კუჭის შორსნასული კიბოთი უნდა ჩაუტარდეთ მკურნალობა ჰერცეპტინით IV, დაავადების პროგრესირებამდე.

დოზის გამოტოვება

ჰერცეპტინი IV

თუ პაციენტი გამოტოვებს ჰერცეპტინი IV -ს 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. ჰერცეპტინი IV -ს მომდევნო შემანარჩუნებელი დოზები - (2 მგ/კგ-ყოველკვირეული რეჟიმით; 6 მგ/კგ სამკვირიანი რეჟიმით, შესაბამისად) - პაციენტმა უნდა მიიღოს 7 ან 21 დღის შემდეგ შესაბამისად, დაგეგმილი ერთკვირიანი ან სამკვირიანი სქემის თანახმად.

თუ პაციენტი გამოტოვებს ჰერცეპტინი IV- ს 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 მაღე. ჰერცეპტინი IV- ს მომდევნო შემანარჩუნებელი დოზები (ყოველკვირეული რეჟიმით: 2 მგ/კგ, სამკვირიანი რეჟიმით: 6 მგ/კგ) პაციენტმა უნდა მიიღოს შესაბამისად 7 ან 21 დღის შემდეგ, დაგეგმილი ერთკვირიანი ან სამკვირიანი სქემის თანახმად.

ჰერცეპტინი SC:

თუ ჰერცეპტინი SC-ის ერთი დოზა გამოტოვებულა, რეკომენდებულია შემდეგი 600 მგ-იანი დოზის (ანუ გამოტოვებული დოზის) გაკეთება, რაც შეიძლება მაღე. ინტერვალი ჰერცეპტინი SC-ს დოზებს შორის უნდა იყოს არანაკლებ სამი კვირისა.

დოზის შემცირება

კლინიკური კვლევების დროს ჰერცეპტინის დოზის შემცირებას ადგილი არ ჰქონია. პაციენტებმა შეიძლება გააგრძელონ ჰერცეპტინით მკურნალობა შექცევადი, ქიმიოთერაპიით გამონვეული მიელოსუპრესის 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 ხანშიშესულ პაციენტებში ჰერცეპტინის დოზა არ შემცირებულა.

ბავშვები

ჰერცეპტინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებში არ არის დადგენილი.

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

ჰერცეპტინი უკუნაჩვენებია პაციენტებში რომელთაც აქვთ ჰიპერმგრძობელობა ტრასტუმაბის 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 მკურნალობა უნდა ჩატარდეს მხოლოდ კიბოს 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 დისპნეა, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, უანგბადით გაჯერების შემცირება, რესპირატორული დისტრესი, სუპრტავენტრიკულური 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 ედს 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 ჰერცეპტინი IV-ით მკურნალობისას. ეს იშვიათი შემთხვევები დასრულდა ფატალური გამოსავლით. აღწერილია ასევე ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება, მათ შორის ფილტვში ინფილტარტის შემთხვევები, მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი, ჰმემონია, პნემონიტი, სითხის დაგროვება პლევრის ღრუში, რესპირატორული დისტრესი, ფილტვების მწვავე შეშუპება და სუნთქვის უკმარისობა. ეს მოვლენები შეიძლება განვითარდეს როგორც ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები ან განვითარდეს მოვლიანებით.

ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების რისკის ფაქტორებია უშუალოდ წინამდებარე, ან თანხლებული მკურნალობა სხვა ანტინეოპლაზმური აგენტებით, რომლებიც ასევე იწვევენ ასეთ რისკს; ასეთებია ტაქსანები, გემციტაბინი, ვინორელიბინი და დასხივება. პაციენტები, რომელთაც აქვთ ქოშინი მოსვენებულ მდგომარეობაში შორსნასული კიბოს გამო ან

თანხლებული დაავადების გამო, ფილტვისმიერი მოვლენების მომატებული რისკის ქვეშ არიან. ამ პაციენტების მკურნალობა ჰერცეპტინით არ შეიძლება.

კარდიალური დისფუნქცია

ზოგადი

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 ირებდნენ ჰერცეპტინს მონოთერაპიის სახით ან ტაქსანთან კომბინაციაში და შემდეგ ანტრაციკლინის (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი). ეს მოვლენები შეიძლება იყოს საშუალო სიმძიმის ან მძიმე და შესაძლოა სიკვდილის მიზეზი გახდეს (იხ. თავი 2.6 არასასურველი ეფექტები). ამასთანავე, სიფრთხილვა საჭირო იმ პაციენტთა მკურნალობისას, რომელთაც აქვთ გულის დაავადებების მომატებული რისკი - ანუ ჰიპერტენზია, დოკუმენტირებული კორონარული დაავადება, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, დიასტოლური დისფუნქცია, ხანდაზმული ასაკი.

პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ჰერცეპტინს მონოთერაპიის სახით ან პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში და შემდეგ ანტრაციკლინის (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) შემცველ პრეპარატებს შეიძლება განუვითარდეთ გულის შეგუბებითი უკმარისობა (ნიუ-იორკის გულის ასოციაცია [NYHA] II-IV კლასი) ან ასიმპტომური კარდიალური დისფუნქცია, რაც შეიძლება იყოს ხვადასხვა ხარისხის მსუბუქიდან მძიმემდე და ლეტალურიც კი. (იხ. 2.6 არასასურველი ეფექტები)

განსაკუთრებული სიფრთხილვა საჭირო კარდიალური გართულებების რისკის მქონე პაციენტების მკურნალობისას, რომელთაც აქვთ ჰიპერტენზიის ისტორია, დადასტურებული კორონარული არტერიების დაავადება, გულის შეგუბებითი უკმარისობა, დიასტოლური დისფუნქცია, ხანდაზმული ასაკი.

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

თუ შესაძლებელია, სასურველია ჰერცეპტინის შეწყვეტიდან 7 თვის მანძილზე ანტრაციკლინის შემცველი თერაპიისაგან თავის შეკავება. ანტრაციკლინების 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 MUGA სკანირება. 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 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 გადაწყდეს თუ არ არის ჰერცეპტინით მკურნალობის კლინიკური სარგებელი.

ჰერცეპტინით მკურნალობის გაგრძელების ან შეწყვეტის უსაფრთხოება პაციენტებში, რომელთაც აღენიშნებათ პრეპარატთან დაკავშირებული კარდიოტოქსიურობა არ არის შესწავლილი პროსპექტულად.

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

თუმცა, უნდა აღინიშნოს, რომ პაციენტების უმრავლესობაში ბაზისურ კლინიკურ კვლევებში, რომელთაც განუვითარდათ გულის უკმარისობა ან ასიმპტომური კარდიალური დისფუნქცია, სტანდარტული მკურნალობა ეფექტური იყო. მკურნალობა მოიცავდა ანგიოტენზინ გარდამქმნელი ფერმენტის ინჰიბიტორს ან ანგიოტენზინის რეცეპტორის ბლოკერს ან β-ბლოკერს. კარდიალური სიმპტომების მქონე პაციენტების უმრავლესობამ, რომლებშიც ჰერცეპტინი კლინიკურად ეფექტური იყო გააგრძელეს ჰერცეპტინით მკურნალობა დამატებითი კარდიალური გართულებების განვითარების გარეშე.

მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC)

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

ადრეული ძუძუს კიბო (EBC)

ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში საწყის ეტაპზე ჩატარებული კარდიოლოგიური გამოკვლევა უნდა განმეორდეს 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 განდევნის ფრაქციის შემცირება.

კლინიკური კვლევიდან, რომელშიც მიმდინარეობდა ძუძუს კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა ჰერცეპტინით, გამოირიცხა პაციენტები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ ანამნეზში მიოკარდიუმის ინფარქტი ანამნეზში, სტენოკარდია, 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.

ადიუვანტური თერაპია

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

სიმპტომური და ასიმპტომური კარდიალური მოვლენების სიხშირე უფრო მეტი იყო ადრეული ძიძუს კიბოს მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინი IV-ს ანტრაციკლინებთან კომბინაციაში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან კომბინაციაში. კარდიალური მოვლენები უფრო ხშირი იყო, როდესაც პაციენტები ერთდროულად იღებდნენ ჰერცეპტინი IV-ს და ტაქსანებს, ვიდრე ის პაციენტები, რომლებსაც ჰერცეპტინი დაენიშნათ ტაქსანებით თერაპიის შემდეგ. მოუხედვად გამოყენებული თერაპიული რეჟიმებისა, სიმპტომური კარდიალური მოვლენები ძირითადად ვითარდებოდა პირველი 18 თვის განმავლობაში.

კარდიალური მოვლენების განვითარების რისკ ფაქტორები შეისწავლეს ოთხ დიდ ადიუვანტურ 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 ადიუვანტური 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 დანიშნოს სიფრთხილით და მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე არ ჩატარებიათ

ქიმიოთერაპია. ანტრაციკლინების დაბალდოზიანი რეჟიმის მაქსიმალური კუმულაციური დოზაა 180მგ/მ²-ს (დოქსორუბიცინი) ან 360მგ/მ²-ს (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 ჰიპერმგრძობელობის მქონე პაციენტებისათვის გამსხნელად 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 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.

2.4.3. ურთიერთქმედება სხვა სამედიცინო პროდუქტებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

ადამიანებში ჰერცეპტინის სხვა პრეპარატებთან ურთიერთქმედების შემსწავლელი ფორმალური კვლევები არ ჩატარებულა. კლინიკურ კვლევებში ჰერცეპტინსა და ერთდროულად გამოყენებულ სხვა პრეპარატებს შორის კლინიკურად მნიშვნელოვანი ურთიერთქმედება არ გამოვლენილა (იხ. 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები).

იმ კვლევებში, სადაც ხდებოდა ჰერცეპტინის დიცეტაქსელტან, კარბოპლატინტან ან ანასტროზოლთან ერთად გამოყენება, არც ამ მედიკამენტების და არც თავად ჰერცეპტინის ფარმაკოკინეტიკის დარღვევა არ დაფიქსირებულა.

პაკლიტაქსელის და დოქსორუბიცინის (და მათი ძირითადი მეტაბოლიტის 6-α ჰიდროქსილ-პაკლიტაქსელი, POH, და დოქსორუბიცინოლი, DOL) კონცენტრაცია არ დარღვეულა ტრასტუზუმაბის გავლენით. თუმცა, ტრასტუზუმაბს შეუძლია გაზარდოს საერთო ეხსპოზიცია დოქსორუბიცინის მეტაბოლიტისა (7-დეოქსი-13 დიჰიდრო-დოქსორუბიცინონი, D7D). D7D-ის ბიოაქტივობა და ამ მეტაბოლიტის დონის მომატების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. პაკლიტაქსელისა და დოქსორუბიცინის გავლენით ტრასტუზუმაბის კონცენტრაციის ცვლილება არ დაფიქსირებულა. .

წამალთა ურთიერთქმედების სუბკლევამ გამოავლინა, რომ კაპეციტაბინის ბიოლოგიურად აქტივ მეტაბოლიტებზე ზემოქმედება (მაგ. 5-FU) არ გამოვლენილა ცისპლატინთან ერთად მიღებისას ან ცისპლატინს + ტრასტუზუმაბის კომბინაციის ერთად მიღებისას. თუმცა, თვითონ კაპეციტაბინმა გამოავლინა მაღალი კონცენტრაცია და ნახევრად დაშლის ბევრად ხანგრძლივი პერიოდი ტრასტუზუმაბთან კომბინაციაში. ასევე არ გამოვლენილა ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკის ცვლილება კაპეციტაბინის ან კაპეციტაბინისა და ტრასტუზუმაბის კომბინაციის ერთად მიღებისას.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულები

თუ თერაპიის პოტენციური სარგებელი დედისათვის არ გადაწონის შესაძლო რისკს ბავშვისათვის, ჰერცეპტინის გამოყენებას ორსულობის დროს უნდა მოვერიდოთ. პოსტმარკეტინგულ პერიოდში ორსულებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს, აღწერილია სანაყოფე წყლების სიმცირესთან ასოცირებული ნაყოფის თირკმელების განვითარების და/ან თირკმელების დისფუნქციის შემთხვევები, ასევე ნაყოფის ფილტვის ფატალური ჰიპოპლაზია. შვილოსნობის უნარის მქონე ქალებს უნდა ვურჩიოთ ჰერცეპტინი IV-ით და ჰერცეპტინი SC-ით მკურნალობისას და მკურნალობის დასრულებიდან სულ მცირე 7 თვის განმავლობაში ეფექტური კონტრაცეფციის გამოყენება (იხ. თავი 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები). ორსულობის დადგომის შემთხვევაში პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს ნაყოფისათვის პოტენციური რისკის შესახებ. თი ჰერცეპტინით მკურნალობა უტარდება ორსულ ქალს, ან თუ ორსულობა დადგა ჰერცეპტინის ბოლო დოზის მიღებიდან 7 თვის განმავლობაში, ასურველია ასეთი პაციენტის მონიტორინგი აწარმოოს მულტიდისციპლინურმა გუნდმა. უცნობია შეუძლია თუ არა ჰერცეპტინს დამაზიანებელი ზეგავლენა რეპროდუქციულ ფუნქციაზე. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის ან ნაყოფის დაზიანების შემთხვევები არ დაფიქსირებულა (იხ. 3.3.2 ტერატოგენურობა).

2.5.2 მეტუტური დედები

გადადის თუ არა ტრასტუზუმაბი 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).

2.5.3 თირკმლის ფუნქციის დაქვეითება

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

2.6. არასასურველი ეფექტები

2.6.1 კლინიკური კვლევები

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

გვერდითი მოვლენების ჩამონათვალი

ცხრილში მოყვანილია გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოვლინდა ჰერცეპტინის მონოთერაპიის სახით ან ქიმიოთერაპიულ საშუალებებთან კომბინაციაში მიღებისას ბაზისურ კლინიკურ კვლევებში. გვერდითი მოვლენების გამოვლენის სიხშირის ამსახველი ყველა ტერმინი ეფუძნება ბაზისური კლინიკური კვლევებით მიღებულ უმაღლეს პროცენტულ მონაცემებს.

რამდენადაც ჰერცეპტინი ძირითადად გამოიყენება სხვა ქიმიოთერაპიულ პრეპარატებთან და სხივურ თერაპიასთან კომბინაციაში, ხშირად რთულდება გვერდითი მოვლენების გამოვლენის მიზეზის დაკავშირება კონკრეტულ პრეპარატთან ან სხივურ თერაპიასთან.

ცხრილი 1. ნაშლის გვერდითი მოვლენები

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
სისხლისა 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 კვდარღვევა	წონის კლება	ძალიან ხშირი
	წონის მატება	ძალიან ხშირი
	მადის დაქვეითება	ძალიან ხშირი
ფსიქიატრიული	უძილობა	ძალიან ხშირი

დარღვევები	დეპრესია	ხშირი
	აგზნებადობა	ხშირი
ნერვული სისტემა	თავბრუსხვევა	ძალიან ხშირი
	თავის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	პარესთეზია	ძალიან ხშირი
	ჰიპესთეზია	ძალიან ხშირი
	გემოს შეგრძნების დარღვევა	ძალიან ხშირი
	ჰიპერტონია	ხშირი
	პერიფერიული ნეიროპათია	ხშირი
	სომნოლენცია	ხშირი
თვალი	ცრემლის დენის გაძლიერება	ძალიან ხშირი
	კონიუნქტივტი	ძალიან ხშირი
გულის ფუნქციის დარღვევა	*გულის უკმარისობა (შეგუბებითი)	ხშირი
	კარდიომიოპათია	ხშირი
	* ¹ სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია	ხშირი
	განდევნის ფრაქციის დაქვეითება	ძალიან ხშირი
	¹ გულის ფრიალი	ხშირი
სისხლძარღვთა სისტემა	ლიმფედემა	ძალიან ხშირი
	სახის ანთოლეზა, „შეხურება“	ხშირი
	* ¹ ჰიპოტენზია	ხშირი
	ჰიპერტენზია	ხშირი
	ვაზოდილატაცია	ხშირი
სუნთქვის სისტემა, გულმკერდი და 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	არადამახასიათებელი
გასტრო- ინტესტინალური სისტემა	დიარეა	ძალიან ხშირი
	ლებინება	ძალიან ხშირი
	გულისრევა	ძალიან ხშირი
	მუცლის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	დისპეფსია	ძალიან ხშირი
	ყაბზობა	ძალიან ხშირი
	სტომატიტი	ძალიან ხშირი
	ჰანკრეატიტი	არადამახასიათებელი
კანი და კანქვეშა ქსოვილი	ერითემა	ძალიან ხშირი
	გამონაყარი	ძალიან ხშირი
	ალოპეცია	ძალიან ხშირი
	ხელისგულ-მტევნის ერითრ 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	არადამახასიათებელი
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 ადგილობრივი რეაქციები	ასთენია	ძალიან ხშირი
	ტკივილი გულმკერდში	ძალიან ხშირი
	შემცივნება	ძალიან ხშირი
	მოთენთილობა	ძალიან ხშირი
	გრიპის მსგავსი სიმპტომები	ძალიან ხშირი
	ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული	ძალიან ხშირი

	რეაქციები	
	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
ღვიძლი და ნაღვლის ბუშტი	ღვიძლის უკრედელო დაზიანება	ხშირი
	სიყვითლე	იშვიათი
ყური და ლაბირინთი	სმენის დაქვეითება	არაღამახასიათებელი

*ნამლის 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 ჯგუფში კვლევაში BO22227. ასეთი გვერდითი მოვლენები დამატებულია შესაბამის ორგანოთა/სისტემათა კატეგორიაში და წარმოდგენილია ცხრილში დიდი კლინიკურ კვლევებში გამოვლენილი უმაღლესი სიხშირით.

+ გვერდითი მოვლენები, რომელთა განვითარებისას გამოვლენილია ლეტალური შედეგი.

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

იმუნოგენურობა

ადრეული ძუძუს კიბოს ნეოადიუვანტური-ადიუვანტური მკურნალობისას ჰერცეპტინი IV -ის შემთხვევაში პაციენტთა 8.1% -ს (24/296), ხოლო ჰერცეპტინი SC-ს შემთხვევაში 14.9%-ს (44/295), განუვითარდათ ტრასტუმაბის საწინააღმდეგო ანტისხეულები (თავდაპირველად ანტისხეულების არსებობის ან არარსებობისგან დამოუკიდებლად). გამანეიტრალებელი ანტისხეულები აღმოჩენილი იქნა 2-ში 24 პაციენტი IV -ის მიმღები და 4-ში 44 ჰერცეპტინი SC-ს მიმღები პაციენტებიდან.

ამ ანტისხეულების კლინიკური მნიშვნელობა ცნობილი არ არის. მიუხედავად ამისა, ჰერცეპტინი IV -ს და ჰერცეპტინი SC-ს ფარმაკოკინეტიკაზე, ეფექტურობაზე [განისაზღვრება სრული პათოლოგიური პასუხით (pCR)] ან უსაფრთხოებაზე, რაც განისაზღვრება მიღებასთან დაკავშირებული რეაქციების არსებობა/არარსებობით, ეს ანტისხეულები სავარაუდოდ გავლენას არ ახდენს.

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

IRRs/ARRs, როგორცაა ცხელება, დისპნეა, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, უანგბადით გაჯერების შემცირება და რესპირატორული

დისტრესი, აღწერილია ტრასტუზუმაბის ყველა კლინიკურ კვლევაში, როგორც IV, ასევე SC ფორმის დროს (იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

IRRs/ARRs შეიძლება ძნელად გასარჩევი იყოს ზემოქმედებლობის რეაქციებისაგან.

ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული ნებისმიერი ხარისხის რეაქციების სიხშირე განსხვავებულია ყველა კვლევაში და დამოკიდებულია ჩვენებაზე, ჰერცეპტინით მკურნალობის სახეობაზე (მონოთერაპია თუ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაცია) და მომაცემების შეგროვების მეთოდოლოგიაზე.

მეტასტაზური ძუძუს კიბოს შემთხვევაში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე შეადგენდა 49%-54% ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და 36-58% შესადარებელ ჯგუფში, სადაც პაციენტები იღებდნენ სხვა ქიმიოთერაპიას. მძიმე რეაქციების (≥ 3 ხარისხი) სიხშირე შეადგენდა 5-7% ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და 5-6% შესადარებელ ჯგუფში.

ძუძუს ადრეული კიბოს შემთხვევაში ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე შეადგენდა 18%-54% ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და 6-50% შესადარებელ ჯგუფში, სადაც პაციენტები იღებდნენ სხვა ქიმიოთერაპიას. მძიმე რეაქციების (≥ 3 ხარისხი) სიხშირე შეადგენდა 0.5-6% ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და 0.3-5% შესადარებელ ჯგუფში.

ადრეული ძუძუს კიბოს ნეოადიუვანტური-ადიუვანტური თერაპიის დროს (კვლევაში BO22227) ინფუზიასთან/ინექციასთან დაკავშირებული რეაქციების სიხშირე შეესაბამებოდა ზემოთ მოყვანილ მონაცემებს და მერყეობდა 36%-დან (ინტრავენური ინფუზიის ჯგუფში) 44%-მდე (კანქვეშა ინექციის ჯგუფში), მძიმე (მე-3 ხარისხის) მოვლენების სიხშირე იყო 2% და 1% შესაბამისად ინტრავენური და კანქვეშა ჯგუფებში. მე-4 და მე-5 ხარისხის მოვლენები არ დაფიქსირებულა.

ერთეულ შემთხვევებში გამოვლენილია ანაფილაქტოიდური რეაქციები.

კარდიალური დისფუნქცია

ჰერცეპტინის ხშირ გვერდით მოვლენას წარმოადგენს გულის სეგუმბებითი 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 ძუძუს კიბო

კარდიალური დისფუნქციის დასადგენად მონოდებულ კრიტერიუმებზე დაყრდნობით, ძირითად მეტასტაზური კიბოს შემსწავლელ 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 უმრავლესობა (79%), რომელთაც განუვითარდათ კარდიალური დისფუნქცია, გაუმჯობესდა სტანდარტული კარდიოლოგიური მკურნალობის შემდეგ.

ჭეხს 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 შეადგენდა 1.0%, 2.3% და 1.1% AC→D (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი), AC→DH (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი+ტრასტუმაბი) და DCarbH (დოცეტაქსელი, კარბოპლატინი და ტრასტუმაბი) 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 მათელობდა 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.

ჰერცეპტინით 1 წლის განმავლობაში მკურნალობის ჯგუფში NYHA III-IV ფუნქციური კლასის გულის უკმარისობა გამოვლინდა პაციენტთა 0.6%-ში, 12 თვიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდში. 1 წლის განმავლობაში ჰერცეპტინის 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, მიუმ ზედიზედ ორჯერ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მონაცემებით $\geq 50\%$ კარდიალური მოვლენის შემდეგ) ნაჩვენებია იქნა ჰერცეპტინის მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 71,4%-ში. ზომიერი სიმპტომური და ასიმპტომური მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის შექცევადობა იყო ჰერცეპტინის მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 79.5%-ში. დაახლოებით 17% კარდიალური მოვლენის საბოლოო წერტილები გამოვლინდა ჰერცეპტინის მიღების დასრულების შემდეგ.

შეუღლებული ანალიზი კვლევებისა NSABP B-31 და NCCTG N9831 დაკვირვების საშუალო დროით 8.1 წელი AC→PH ჯგუფში (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი, რასაც მოყვება პაკლიტაქსელი+ტრასტუმაბი), ახლანდარმოშობილი კარდიალური დისფუნქციის ინსიდენსი, რაც განისაზღვრებოდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის (LVEF) მაჩვენებლით, უცვლელი იყო იმ მონაცემებთან შედარებით რაც დაფიქსირდა 2.0 საშუალო დაკვირვების დროის შემდეგ AC→PH ჯგუფში: 18.5% AC→PH პაციენტებისა $\geq 10\%$ LVEF და $\geq 10\%$ -დან 50%-მდე. მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია შექცევადი იყო იმ პაციენტთა 64.5% , რომელთაც აღენიშნებოდათ სიმპტომური გულის შეგუბებითი უკმარისობა (CHF) AC→PH ჯგუფში; შემდგომი დაკვირვებისას მათ სიმპტომები აღარ ქონდათ, და 90.3%-ს არენიშნა LVEF-ს რელი ან ნაწილობრივი აღდგენა (88).

ტუტუს ადრეული კიბო (ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია)

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

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

კუჭის შორსნასული კიბო

კვლევაში BO18255, სკრინინგის პერიოდში, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის საშუალო მაჩვენებელი ფლუოროოპირიმინი/ცისპლატინის (FP) ჯგუფში იყო 64%

(მერყეობდა 48%-90% ფარგლებში), ჰერცეპტინი IV+ფლუოროპირიმინი/ 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 საწყისთან შედარებით (კვლევა BO18255)

მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია (LVEF) შემცირება: ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი სკრინინგის შემდეგ	ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუმაბი/ ფლუოროპირიმინი/ 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%-	11.8%	16.5%

*მოიცავს მხოლოდ ისეთ პაციენტებს, რომელთა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქცია საწყის 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 (Common Terminology Criteria for Adverse Events)	*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.

შემოტოქსიურობა

თუქუს კიბო

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

ჰერცეპტინი+პაკლიტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში პაკლიტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით აღინიშნა WHO III- IV ხარისხის ტოქსიურობის შემთხვევების მატება (34% vs. 21%). ჰემოტოქსიურობის 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 III- IV ხარისხის გვერდითი მოვლენების სიხშირე იყო 0.4%, საკონტროლო ჯგუფში -0.6%.

კუჭის შორსნასული 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

	ფლუოროპირიმინი/ციტლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუმაბი/ფლუოროპირიმინი/ციტლატინი (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

თუჩუს კიბო

ჰერცეპტინი IV-ით მონოთერაპიის დროს WHO III- IV ხარისხის ჰეპატოტოქსიურობა აღინიშნა მეტასტაზური თუჩუს კიბოს მქონე პაციენტთა 12%-ს. ასეთი პაციენტების 60%-ში ჰეპატოტოქსიურობას თან ახლდა დაავადების პროგრესირება. ჰერცეპტინი IV +პაკლიტაქსელის კომბინაციის ჯგუფში პაკლიტაქსელით მონოთერაპიის ჯგუფთან შედარებით

აღინიშნა WHO III- IV ხარისხის ტოქსიურობის შემთხვევების ნაკლები სიხშირე (7% -15%). WHO III - IV ხარისხის რენალური ტოქსიურობის შემთხვევა არ დაფიქსირებულა.

კუჭის შორსნასული კიბო

კვლევაში BO18255 ჰეპატო- და ნეფროტოქსიურობის მხრივ მნიშვნელოვანი განსხვავება არ დაფიქსირებულა მკურნალობის 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: ჰიპერბილუბინემია იყო ერთადერთი გვერდითი მოვლენა და ჰერცეპტინის ჯგუფში არ ყოფილა F+P ჯგუფთან შედარებით მნიშვნელოვნად მაღალი (1% და <1% შესაბამისად).

ფალარათი

ტუტუს კიბო

ჰერცეპტინით მონოთერაპიაზე მყოფი მეტასტაზური ტუტუს 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 ხვადასხვა 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.

მკურნალობის გადართვა ჰერცეპტინი IV-დან ჰერცეპტინი SC -ზე და პირიქით

კვლევაში MO22982 შესწავლილი იქნა ჰერცეპტინი IV-დან ჰერცეპტინი SC-ზე და პირიქით გადასვლა, პაციენტებში HER2-დადებითი ადრეული ტუტუს კიბოთი (EBC); პირველადი მიზნით შესწავლილიყო პაციენტებს ჰერცეპტინი IV-ს ინტეზია ურჩევნიათ, თუ ჰერცეპტინი SC -ს ინექცია. ამ კვლევაში მონაწილე 2 კოჰორტიდან ერთში იხმარებოდა ჰერცეპტინი SC ფლაკონი, მეორეში კი ჰერცეპტინი SC SID. კვლევა იყო ორმიმართულებიანი, ჯვარედინი

დიზაინის; პაციენტები რანდომიზდებოდნენ ერთერთ კვირაში 3-ჯერადი ჰერცეპტინის რეჟიმის ჯგუფში ორიდან (ჰერცეპტინი IV (ციკლი 1-4)→ ჰერცეპტინი SC (ციკლი 5-8), ან ჰერცეპტინი SC (ციკლი 1-4)→ ჰერცეპტინი IV (ციკლი 5-8). კვლევაში ჩართული იყვნენ როგორც ის პაციენტები, რომლებსაც არასოდეს მიუღიათ ჰერცეპტინი IV მკურნალობა (20.3%), ასევე პაციენტები რომლებსაც ჰერცეპტინი IV უკვე ქონდათ მიღებული (79.7%), როგორც HER2-დადებითი EBC-ის ადოევანტური მკურნალობის ნაწილი. მთლიანობაში, ჰერცეპტინი IV-დან ჰერცეპტინი SC-ზე და პირიქით გადასვლა კარგად აიტანებოდა. SAEs, მე-3 ხარისხის AEs და მკურნალობის შეწყვეტა AEs გამო გადართვის წინ (ციკლი1-4) იყო იშვიათი (<5%), ისევე როგორც გადართვის შემდგომ (ციკლი 5-8). მე-4 და მე-5 ხარისხის AEs არ დაფიქსირებულა.

ჰერცეპტინი SC-ს უსაფრთხოება და ამტანობა ადრეული ძუძუს კიბოს (EBC) მქონე პაციენტებში

კვლევაში MO28048, რომელიც შეისწავლიდა ჰერცეპტინი SC-ს ამტანობას და უსაფრთხოებას მისი როგორც ადოევანტური თერაპიის გამოყენებისას HER2-დადებითი EBC მქონე პაციენტებში, რომლებიც იყვნენ ჩართული ან ჰერცეპტინი SC ფლაკონის კოჰორტაში (N=1868 პაციენტი, სადაც შედიოდა 20 პაციენტი რომლებიც იღებდნენ ნეოადოევანტურ თერაპიას) ან ჰერცეპტინი SC SID კოჰორტაში (N=710 პაციენტი, სადაც შედიოდა 21 პაციენტი, რომლებიც იღებდნენ ნეოადოევანტურ თერაპიას), რაიმე სიგნალი უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით არ დაფიქსირებულა. შედეგები დაემთხვა ჰერცეპტინი IV და ჰერცეპტინი SC-ს ცნობილ უსაფრთხოების პროფილს. ამასთანავე, სხეულის მცირე წონის მქონე პაციენტებში ჰერცეპტინი SC-ს ფიქსირებული დოზით მკურნალობა EBC-ის ადოევანტური თერაპიის ფარგლებში, არ ასოცირდებოდა მომატებულ რისკთან, AEs და SAEs-თან, უფრო მეტი წონის მქონე პაციენტებთან შედარებით.

2.6.2. პოსტმარკეტინგული გამოცდილება

ცხრილი 5 პოსტმარკეტინგულ პერიოდში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა
სისხლისა და ლიმფური სისტემა	ჰიპოპროთრომბინემია იმუნური თრომბოციტოპენია
იმუნური სისტემა	ანაფილაქტოიდური რეაქცია
თვალი	მადაროზი
კარდიალური დარღვევები	კარდიოგენული შოკი ტაქიკარდია
რესპირატორული სისტემა, გულმკერდი და მუასაყარი	ბრონქოსპაზმი ჟანგბადით სატურაციის შემცირება სუნთქვის უკმარისობა ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება ფილტვის ინფილტრაცია

	მწვავე რსპირატორული დისტრეს სინდრომი
	რესპირატორული დისტრესი
	ფილტვის ფიბროზი
	ჰიპოქსია
	ხორხის შეშუპება
თირკმელი და საშარდე გზები	გლომერულონეფროპათია
	თირკმელების უკმარისობა
ორსულობის, მშობიარობისა და ლოგინობის ხანის დარღვევები	ფილტვის ჰიპოპლაზია
	თირკმლის ჰიპოპლაზია
	ოლიგოჰიდრამნიოზი

2.6.3. გვერდითი მოვლენები

ცხრილში 6 მოყვანილია გვერდითი მოვლენები, რომლებიც გამოვლინდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს. რადგანაც არ არსებობს მიზეზობრივი 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
	ნითელი ქარი (Erysipelas)
	სეფსისი
	მენინგიტი
	ბრონქიტი
	ჰერპეს ზოსტერი
	ცისტიტი
სისხლისა და ლიმფური სისტემა	ლეიკემია
იმუნური სისტემა	ანაფილაქსია
	ანაფილაქსიური შოკი
ფსიქიატრიული დარღვევები	არაადექვატური ფიქრები
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	სლოკინი

შუასაყარი	ქოშინი დატვირთვისას
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	გასტრიტი
ჰეპატო-ბილიარული სისტემა	ღვიძლის უკმარისობა
ძვალ-კუნთოვანი სისტემა და შემავრთველი ქსოვილი	ტკივილი ძვლებსა და კუნთებში
თირკმლები და საშარდე გზები	დიზურია
რეპროდუქციული სისტემა და ტუტე	ტკივილი ტუტეს არეში
ზოგადი დარღვევები და ადგილობრივი რეაქციები	დისკომფორტის შეგრძნება გულმკერდის არეში

2.7 დოზის გადაჭარბება

ჰერცეპტინი IV:

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

ჰერცეპტინი SC:

960 მგ ერთჯერად დოზას არასასურველი ეფექტები არ მოყოლია.

3. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები

3.1 ფარმაკოდინამიური თვისებები

3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ტრასტუმამაბი არის დნმ წარმოებული ჰუმანიზირებული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სელექტიურად ურთიერთქმედებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2 -ის (HER2) უჯრედგარე დომენთან. ანტისხეული მიეკუთვნება IgG კლასს, რომელიც შეიცავს ადამიანის სტრუქტურულ რეგიონებს კუნთოვანი ანტი-p185 HER2 ანტისხეულების კომპლემენტარულ-განმსაზღვრელ უბნებს, რომლებიც უკავშირდება HER2-ს.

პროტონკოგენი HER2 ან c-erB2 აკოდირებს ერთეულ ტრანსმემბრანულ გადამტანს, რეცეპტორისმაგვარ ცილას მასით 185 kDa,

რომელიც სტრუქტურულად უკავშირდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან. HER2 ჰიპერექსპრესია აღინიშნება ტუტეს პირველადი კიბოს შემთხვევათა 25-30%-ში და კუჭის შორსნასული კიბოს 6.8-42.6%-ში. HER2 გენის ამპლიფიკაციის შედეგია HER2 ცილის ექსპრესიის მომატება სიმსივნის უჯრედების ზედაპირზე, რის შედეგად ადგილი აქვს HER2 რეცეპტორის კონსტიტუციონალურ აქტივაციას.

ტუტეს 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 ტრასტუმაბმა აჩვენა HER2 ჰიპერექსპრესირებადი კიბოს უჯრედების პროლიფერაციის დათრგუნვის უნარი. *in vitro* ტრასტუმაბით 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

ტუქუს მეტასტაზური კიბო (MBC)

კლინიკურ კვლევებში ჰერსეპტინი გამოყენებული იქნა ტუქუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში HER2 ჰიპერექსპრესიით, რომლებშიც არაეფექტური იყო ერთი ან რამოდენიმე ქიმიოთერაპიული რეჟიმი.

პაციენტებს, რომლებიც აღრე იმყოფებოდნენ ანთრაცკლინზე დამყარებულ ადოვანტურ მკურნალობაზე, მკურნალობდნენ პაკლიტაქსელით (175 მგ/მ2 გადასხმა 3 საათის განმავლობაში) ჰერსეპტინთან ერთად ან მის გარეშე. ჰერსეპტინით მკურნალობა შესაძლებელია გაგრძელდეს დაავადების პროგრესირებამდე.

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

ჰერსეპტინის გამოყენება პაკლიტაქსელთან კომბინაციაში პირველი ხაზის თერაპიის სახით ტუქუს HER2 ჰიპერექსპრესირებადი მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებში სარწმუნოდ აუმჯობესებს დროს დაავადების პროგრესირებამდე მხოლოდ პაკლიტაქსელით მკურნალობაზე მყოფ პაციენტებთან შედარებით. ჰერსეპტინით 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 ჰერსეპტინით და პაკლიტაქსელით კომბინირებული მკურნალობისას მხოლოდ პაკლიტაქსელთან შედარებით.

ჰერსეპტინი დოცეტაქსელთან კომბინაციაში როგორც პირველი ხაზის მკურნალობა ასევე შესწავლილი იქნა ტუქუს მეტასტაზური კიბოს მქონე ქალებში ჩატარებულ რანდომიზებულ, კონტროლირებად კვლევაში. ჰერსეპტინის და დოცეტაქსელის კომბინაცია 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 ჰერსეპტინით და ანასტროზოლით

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

ტუქს ადრეული კიბო (EBC)

ადრეული მკურნალობისას ჰერცეპტინი შესწავლილი იქნა 4 დიდ მულტიცენტრულ, III ფაზის რანდომიზებულ კვლევაში:

- BO16348 კვლევა ჩატარდა ოპერაციის, ქიმიოთერაპიის და სხივური თერაპიის (თუ საჭირო იყო) შემდეგ HER2 დადებით ტუქს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში, და მასში შედარებული იყო - ჰერცეპტინით სამკვირიანი რეჟიმის გამოყენებით ერთწლიანი და ორ წლიანი მკურნალობა საკონტროლო ჯგუფთან. გარდა ამისა, განხორციელდა ორწლიანი ჰერცეპტინით მკურნალობის შედარება ერთწლიანი ჰერცეპტინის მკურნალობაზე. 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 საწყისი AC ქიმიოთერაპიის (დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი) კურსის შემდეგ. გარდა ამისა, NCCTG N9831 კვლევით შესწავლილი იქნა ჰერცეპტინის თანმიმდევრული დამატება AC-პაკლიტაქსელ ქიმიოთერაპიის შემდეგ HER2 დადებითი ტუქს ადრეული კიბოს დროს ოპერაციის შემდეგ.

- BCIRG006 კვლევა ჩატარდა ჰერცეპტინის ეფექტურობის შესაფასებლად HER2 დადებითი ტუქს ადრეული კიბოს დროს ოპერაციის შემდეგ დოცეტაქსელთან კომბინაციაში საწყისი AC ქიმიოთერაპიის კურსის შემდეგ ან დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან კომბინაციაში.

BO16348 კვლევაში ჩართული იყო პაციენტები მხოლოდ ოპერაბელური პირველადი ტუქს ინვაზიური ადენოკარცინომით. სიმისუნის დიამეტრი ≥ 1 სმ, ილლიის ლიმფურ კვანძების დაზიანებით ან დაზიანების გარეშე.

BO16348 კვლევის ეფექტურობის ამსახველი შედეგები დაჯამებულია შემდეგ ცხრილში:
ცხრილი 7 12 თვიანი* და 8 წლიანი ეფექტურობის შედეგები (BO16348 კვლევა)**

	12 თვიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდი		8 წლიანი დაკვირვების საშუალო პერიოდი	
parametri	clavirin N=1693	herceptin 1 week N=1693	დაკვირვება 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	<0.0001	<0.0001
რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.54	0.54	0.76	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	<0.0001	<0.0001
რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.51	0.51	0.73	0.73
დისტანციური დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენალობა				
პაციენტების რიცხვი გართულებით	184 (10.9%)	99 (5.8%)	488 (28.8%)	399 (23.4%)
	1508 (89.1%)	1594 (94.6%)		

-პაციენტების რისკი გართულების გარეშე			1209 (71.2%)	1303 (76.6%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.50	0.50	0.76	0.76
საერთო გადარჩენადობა				
-პაციენტების რისკი მოვლენით	40 (2.4%)	31 (1.8%)	350 (20.6%)	278 (16.3%)
-პაციენტების რისკი მოვლენის გარეშე	1653 (97.6%)	1662 (98.2%)	1347 (79.4%)	1424 (83.7%)
P-მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.24	0.24	0.0005	0.0005
რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.75	0.75	0.76	0.76

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

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

*** ნიმუშის საერთო ზომაში არსებობს განსხვავება პაციენტთა მცირე რაოდენობის გამო, რომლებიც შეირჩეულ 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 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]. ასიმპტომატური 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 2წლიანი 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 (სიმისვნის ზომა > 1 სმ და ER (ესტროგენების რეცეპტორი) - უარყოფითი ან სიმისვნის ზომა > 2 სმ ჰორმონული სტატუსის მიუხედავად).

NCCTG N9831 და NSAPB B31 კვლევებში ჰერცეპტინის 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. NCCTG 9831 და NSABP B-31 კვლევების ეფექტურობის ანალიზი

შეჯამებულია შემდეგ ცხრილში:

პარამეტრი	AC→P (N=1697)	AC→PH (N=1672)	p-value vs AC→P	Hazard Ratio vs 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 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
წყარო: ცხრილი 15 კლინიკური კვლევების ანგარიში: B-31 და N9831 კვლევების გაერთიანებული ანგარიში, 04 თებერვალი 2006, Genentech, Inc

პირველადი სამიზნისთვის - ის-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→PH ჯგუფში). AC→PH 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→PH 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-მნიშვნელობა და AC→P	Hazard Ratio და 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: ტრასტუმაბი

BCIRG 006 კვლევაში ჩართული იყო პაციენტები მხოლოდ HER2 დადებითი ძუძუს ადრეული კიბოს დიაგნოზით, ილლიის ლიმფური კვანძების დაზიანებით ან მაღალი რისკით ილლიის 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 30-60წთ 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 vs AC→D (log-rank)	HR vs AC→D (95% CI)
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა 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 გადარჩენადობა პაციენტთა რიცხვი გართულებებით	80	49	0.0024	0.58 (0.40, 0.83)

AC→D = დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და შემდეგ დოცეტაქსელი; AC→DH = დოქსორუბიცინი+ციკლოფოსფამიდი და 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 მნიშვნელობა vs	HR vs AC→D (95% CI)

			AC→D (log-rank)	
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)
სიკვდილო (საერთო გადარჩენადობა) პაციენტთა რიცხვი	80	56	0.0182	0.66 (0.47, 0.93)

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

BCIRG 006 კვლევაში პირველადი სამიზნის - დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის, HR მოუთითებს 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 - 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 ფაზის 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 ტუჩუს კიბოს პაციენტებში.

კვლევა BO2227 ჩატარდა კანქვემა ჰერცეპტინის non – inferiority-ის ინტრავენურ ჰერცეპტინთან შესაფასებლად პირველადი ორი სამიზნის - ფარმაკოკინეტიკური და ეფექტურობის - მიხედვით. კვლევაში ჩართული იყო - HER2 დადებითი , ოპერაბელური ან ლოკალურად გავრცელებული, ანთებითი ტუჩუს კიბოს მქონე პაციენტები, რომლებმაც მიიღეს რვა ციკლი ან ჰერცეპტინი ინტრავენური ან ჰერცეპტინი კანქვემა ფორმა ქიმიოთერაპიასთან ერთად (დოცეტაქსელი, შემდეგ კი FEC), შემდეგ ოპერაცია, და შემდეგ მკურნალობის გაგრძელება ინტრავენური ან კანქვემა ჰერცეპტინით, რანდომიზაციის

დამატებითი 10 ციკლის მიხედვით საბოლოოდ ერთნაირი ხანგრძლივობის მკურნალობის დასრულების მიზნით.

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

ცხრილი 12. კვლევის ეფექტურობის ანალიზის მიმოხილვა (MO16432)

პარამეტრი	ქიმიოთერაპია + ჰერცეპტინი (n=115)	მხოლოდ ქიმიოთერაპია (n=116)	
მოვლენისაგან-თავისუფალი გადარჩენადობა პაციენტების რიცხვი (მოვლენებით)	46	59	Hazard Ratio (95% CI) 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 ილიის ლიმფურ კვანძებში.

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

BO22227 კვლევაში პირველადი სამიზნის - პათოლოგიური სრული პასუხი (რომელიც განისაზღვრა, როგორც ინვაზიური ნეოპლაზიური უჯრედების არარსებობა ძუძუში) - ეფექტურობის შეფასების ანალიზის დროს დადგინდა, რომ სრული პასუხი ინტრავენური ტრასტუმაბის ჯგუფში იყო - 40.7% (95% CI: 34.7, 46.9) და კანქვემა ტრასტუმაბის ჯგუფში - 45.4% (95% CI: 39.2%, 51.7%), სხვაობა იყო 4.7% ამ უკანასკნელის სასარგებლოდ. 97.5%-იანი სარწმუნოების ინტერვალის ქვედა საზღვარი პათოლოგიური სრული პასუხის განსხვავებისთვის იყო - 4.0, მაშინ როდესაც non-inferiority ზღვარი იყო - 12.5%, რომელიც ადასტურებს, კანქვემა ფორმის non-inferiority-ობას ინტრავენურთან შედარებით ამ სამიზნის მიხედვით.

ცხრილი 13 პათოლოგიური სრული პასუხი (pCR)

	ჰერცეპტინი IV (N = 263)	ჰერცეპტინი SC (N=260)
pCR (ძუძუში კიბოს ინვაზიური)	107 (40.7%)	118 (45.4%)

უჭრედების არარსებობა)		
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 შესადებით, 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).

არანაკლები ეფექტურობის (non-inferiority) PK კო-პირველადი საბოლოო წერტილისათვის ტრასტუმამბის წონასწორული კონცენტრაციის C_{trough} მკურნალობის მე-7 ციკლის დასასრულს, იხ. ნაწილი 3.2. ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები.

კუჭის შორსნასული კიბო

ეფექტურობის შედეგები BO18255 კვლევიდან მოყვანილია მე-13 -ე ცხრილში. კვლევაში ჩართული იყვნენ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ კუჭის ან გასტროენტეროლოგიური შეერთების HER2- დადებითი არაოპერაბელური ლოკალურად შორსნასული ან მორეციდივე და/ან მეტასტაზური ადენოკარცინომა, რომელიც არ ექვემდებარებოდა მკურნალობას. პირველადი სამიზნე იყო საერთო გადარჩენადობა, რომელიც განისაზღვრა როგორც დრო რანდომიზაციის თარიღიდან ნებისმიერი მიზეზით 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- ს და ცისპლატინის ჯგუფში კაპეციტაბინი/5-FU- ს და ცისპლატინის ჯგუფთან შედარებით (p=0.0046, Long-Rank ტესტი). გადარჩენადობის საშუალო ხანგრძლივობა კაპეციტაბინი /5-FU-ს და ცისპლატინის ჯგუფში იყო 11.1 თვე, ხოლო ჰერცეპტინი+კაპეციტაბინი/5-FU- ს და ცისპლატინის ჯგუფში 13.8 თვე, სიკვდილის რისკი შემცირდა 26%-ით (რისკის თანაფარდობა [HR] 0.74 95% CI [0.60-0.91]) ჰერცეპტინის ჯგუფში კაპეციტაბინი /5-FU-ს 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 ს მკურნალობის უფრო მაღალ ეფექტს.

საშუალო საერთო გადარჩენადობის 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 13 ეფექტურობის შედეგები * BO18255 კვლევიდან

პარამეტრი	FP N=290	FP+H N=294	HR (95% CI)	p მნიშვნელობა
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
მკურნალობის მიმართ პასუხის ხანგრძლივობა, თვეების საშუალო რიცხვი	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001

FP: ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინი

FP+H: ფლუოროპირიმიდინი/ცისპლატინი + ჰერცეპტინი

^a Odds ratio

3.2 ფარმაკოკინეტიკა

ჰერცეპტინი IV

ტრასტუემუმაბის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებული იქნა პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური მოდელის ანალიზით 18 I, II და III ფაზის კვლევების ჰერცეპტინი IV-ით ნამკურნალევი 1,582 პაციენტის მონაცემების შეჯამებული განხილვით. ორნაწილიანმა მოდელმა პარალელური ლინეარული და არალინეარული ელიმინაციით ცენტრალური ნაწილიდან,

აღწერა ტრასტეუმების კონცენტრაციის დროში განაწილების პროფილი. არალინეარული ელიმინაციის გამო ტოტალური კლირენსი იზრდებოდა კონცენტრაციის შემცირებისას. ლინეარული კლირენსი იყო 0.127 ლ/დღე ტუტუს კიბოს დროს (MBC/EBC) და 0.176 ლ /დღე კუჭის შორსნასული კიბოსათვის (AGC). არალინეარული ელიმინაციის პარამეტრის მნიშვნელობა იყო 8.81 მგ/დღე ელიმინაციის მაქსიმალური დონისათვის (V_{max}) და 8.92 მგ/ლ Michaelis-Menten კონსტანტისათვის (Km). ცენტრალური ნაწილის მოცულობა იყო 2.62 ლ ტუტუს 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}) ტუტუს კიბოსათვის და AGC პაციენტებისათვის, რომლებსაც მკურნალობა ჩატარდათ q1w and q3w დოზირების რეჟიმებით, ნაჩვენებია ცხრილში 15 (ციკლი 1) და ცხრილში 16 (სტაბილური წონასწორული მდგომარეობა).

ცხრილი 15 პოპულაციური პრედიქციული 1-ლი ციკლის PK ექსპოზიციის მნიშვნელობა (მე-5 - მე-9 Percentiles) IV რეჟიმით ტუტუს კიბოს და AGC მქონე პაციენტებში

რეჟიმი	პირველადი სიმსივნის ტიპი	N	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{დღე}/\text{მლ}$)
8 მგ/კგ + 6 მგ/კგ კვ. 3- ჯერ	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)
4 მგ/კგ + 2 მგ/კგ კვ. ერთჯერ	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 (მე-5-მე-9 Percentiles) IV რეჟიმისას ტუტუს კიბოს ან AGC მქონე პაციენტებში

რეჟიმი	სიმსივნის ტიპი	N	$C_{min,SS}$ ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	$C_{max,SS}$ ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	AUC _{SS} ($\mu\text{g}\cdot\text{დღე}/\text{მლ}$)	დრო სტაბ. კონც.-მდე (კვიტა)	საერთო CL ფარგლები სტაბ. კონც.დროს (ლ/დღე)
8 მგ/კგ + 6 მგ/კგ კვ. 3-ჯერ	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
4 მგ/კგ +	MBC/EBC	1195	66.1	109	1765	12	0.201 -

2 მგ/კგ კვ-ერთჯერ			(14.9- 142)	(51.0- 209)	(647- 3578)		0.244
-------------------	--	--	-------------	-------------	-------------	--	-------

ჰერცეპტინი SC

ტრასტუვუმაბის ფარმაკოკინეტიკა, როდესაც იგი გამოიყენება კაჰქვემ (ჰერცეპტინი SC) ფიქსირებული დოზით 600 მგ კვირაში სამჯერ, შედარებული იქნა ჰერცეპტინი IV-ს ფარმაკოკინეტიკასთან, როდესაც იგი მიიღებოდა 8 მგ/კგ დარტყმითი დოზით, რასაც მოსდევდა 6 მგ/კგ შემანარჩუნებელი დოზა კვირაში სამჯერ, III ფაზის კვლევაში BO22227. ტრასტუვუმაბმა ჰერცეპტინი SC-ს ჯგუფში ფიქსირებული დოზით 600 მგ კვირაში 3-ჯერ აჩვენა არანაკლები PK ექსპოზიცია ჰერცეპტინი IV -სთან (კილოგრამ წონაზე გათვლილი შესაბამისი დოზით) შედარებით. 1-ლი ციკლისას შრატში ტრასტუვუმაბის კონცენტრაციის შესწავლამ დაადასტურა, რომ ჰერცეპტინი SC-ის 600 მგ ფიქსირებული დოზის ხმარებისას დარტყმითი დოზის გამოყენება სანრო არ არის, განსხვავებით ჰერცეპტინი IV -ის წონის შესაბამისი დოზისაგან.

ნეოადიუვანტური ფაზის დროს (ციკლი 8) ტრასტუვუმაბის დაფიქსირებული საშუალო კონცენტრაცია იყო უფრო მაღალი ჰერცეპტინი SC ჯგუფში, ვიდრე ჰერცეპტინი IV ჯგუფში, და საშუალო მაჩვენებლები, შესაბამისად იყო 78.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (სტანდარტული დევიაცია: 43.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) და 57.8 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (სტანდარტული დევიაცია: 30.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$). ადიუვანტური ფაზის დროს (ციკლი 13), ტრასტუვუმაბის საშუალო დაფიქსირებული კონცენტრაცია ჰერცეპტინი SC და ჰერცეპტინი IV ჯგუფებში, შესაბამისად იყო 90.4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (SD: 41.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) და 62.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (SD: 37.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$). თუმცა მსგავსი კონცენტრაციები ჰერცეპტინი IV და ჰერცეპტინი SC ჯგუფებში მიღწეული იქნა დაახლოებით მე-8 ციკლისათვის, ჰერცეპტინი SC-ს შემთხვევაში ტრასტუვუმაბის კონცენტრაციის მსუბუქი ზრდის ტენდენცია აღინიშნება მე-13 ციკლისათვის. ტრასტუვუმაბის საშუალო დაფიქსირებული კონცენტრაცია მე-18 ციკლზე იყო 90.7 $\mu\text{g}/\text{mL}$, რაც მე-13 ციკლზე დაფიქსირებულს უახლოვდებოდა, რაც გულისხმობს, რომ მე-13 ციკლის შემდეგ კონცენტრაციის ზრდა აღარ ხდება.

საშუალო T_{\max} ჰერცეპტინი SC მე-7 ციკლზე იყო დაახლოებით 3 დღე, საკმაოდ მაღალი ვარიაბელობით (1-დან 14 დღემდე). საშუალო C_{\max} იყო უფრო დაბალი ჰერცეპტინი SC ჯგუფში (149 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ვიდრე ჰერცეპტინი IV ჯგუფში (ინფუზიის ბოლოს: 221 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

საშუალო $AUC_{0-21 \text{ დღე}}$ მე-7 ციკლის შემდეგ დოზაზე იყო დაახლოებით 10%-ით უფრო მაღალი ჰერცეპტინი SC-ს შემთხვევაში, ჰერცეპტინი IV-თან შედარებით, საშუალო AUC მაჩვენებლებით, შესაბამისად 2268 $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{დღე}$ და 2056 $\mu\text{g}/\text{mL} \cdot \text{დღე}$. როგორც ჰერცეპტინი IV-ს, ასევე ჰერცეპტინი SC-ს შემთხვევაში, სხეულის წონა გავლენას ახდენდა ტრასტუვუმაბის დოზის წინა კონცენტრაციასა და $AUC_{0-21 \text{ დღე}}$ მაჩვენებლებზე. პაციენტებში 51 კგ-ზე ნაკლები სხეულის წონით (მე-10 percentile), ტრასტუვუმაბის საშუალო სტაბილური კონცენტრაციის AUC მაჩვენებელი მე-7 ციკლის შემდეგ იყო დაახლოებით 80%-ით უფრო მაღალი ჰერცეპტინი SC-ს შემთხვევაში, ვიდრე ჰერცეპტინი IV შემთხვევაში, მაშინ როდესაც 90 კგ-ზე მეტი სხეულის წონის (90-ე percentile) მქონე პაციენტთა ჯგუფში სტაბილური კონცენტრაციის AUC იყო 20%-ით უფრო დაბალი ჰერცეპტინი SC-ს შემდეგ, ვიდრე ჰერცეპტინი IV-ს შემდეგ. სხეულის წონითი კატეგორიის ქვეჯგუფებში, პაციენტები, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინი SC-ს, ხასიათდებოდნენ ტრასტუვუმაბის დოზის წინა

კონცენტრაციით და $AUC_{0-21\text{ღღ}}$ მაჩვენებლებით, რომლებიც იყო ისეთივე ან უფრო მაღალი ჰერცეპტინი IV-ს მიმღებ პაციენტებთან შედარებით. მრავლობითი ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზით ნაჩვენებია რომ PK-სა და ეფექტურობას (pCR) და უსაფრთხოებას (AE) შორის კორელაციები არ აღინიშნება, და სხეულის წონის მიხედვით დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

პოპულაციური PK მოდელი ხაზოვანი და არახაზოვანი ელიმინაციით ცენტრალური ნაწილიდან, შეიქმნა ტრასტუმაბის შეჯამებული PK მონაცემებით III ფაზის კვლევისა BO22227, რომელშიც ჰერცეპტინი SC-ს და ჰერცეპტინი IV-ს PK კონცენტრაციების შედარება ხდებოდა ადრეული ძუძუს კიბოს (EBC) მქონე პაციენტებში. ჰერცეპტინი SC -ს შემთხვევაში ტრასტუმაბის ბიოშელწევადობა იყო 77.1%, ხოლო პირველი მიღებისას აბსორბციის ხარისხის კონსტანტა კი დაახლოებით 0.4 ღღ⁻¹. ხაზოვანი ელიმინაციის კლირენსი იყო 0.111 ლ/ღღ-ში, ხოლო ცენტრალური ნაწილის მოცულობა (V_c) იყო 2.91 ლ. არახაზოვანი ელიმინაციის Michaelis-Menten პარამეტრები იყო 11.9 მგ/ღღ და 33.9 მგ/ლ V_{max} -ისა და K_m -ისათვის, შესაბამისად. პოპულაციური პრედიქციული PK ექსპოზიციის პარამეტრების მაჩვენებლები (გ₉-5-9 Percentiles) ჰერცეპტინი SC 600 მგ კვირაში სამჯერ რეჟიმისას EBC მქონე პაციენტებში, მოყვანილია ცხრილში 17.

ცხრილი 17 პოპულაციური პრედიქციული PK ექსპოზიციის პარამეტრების მაჩვენებლები (გ₉-5-9 Percentiles) ჰერცეპტინი SC 600 მგ კვირაში სამჯერ რეჟიმისას EBC მქონე პაციენტებში

პირველადი სიმსივნის ტიპი და რეჟიმი	ციკლი	N	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{მლ}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{ღღ}/\text{მლ}$)
EBC ჰერცეპტინი SC 600 მგ SC კვ. 3-ჯერ	ციკლი 1	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	ციკლი 7 (სტაბ. კონც)	297	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

ტრასტუმაბის გამორეცხვა

ტრასტუმაბის გამორეცხვის პერიოდის ხანგრძლივობა შეფასებული იქნა ჰერცეპტინი IV და ჰერცეპტინი SC მიღებისას შედარებითი პოპულაციური PK მოდელის გამოყენებით. შედეგები მიუთითებს, რომ პაციენტთა 95%-ს მაინც, ბოლო დოზიდან 7 თვეში აღინიშნებათ შტარში ტრასტუმაბის 1 $\mu\text{g}/\text{მლ}$ - ზე დაბალი კონცენტრაცია (დაახლოებით 3% პოპულაციური პრედიქციული $C_{min,ss}$, ან თითქმის 97% გამორეცხვა).

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 დისპოზიციამზე გავლენას არ ახდენს.

ხანშიშესულები

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

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

ჰერცეპტინი IV

ტრასტუმაბს გარგად იტანენ თაგვები (non-binding სახეობები) და მაკაკას ჯისის მაიმუნები (binding სახეობები), რომლებშიც შესწავლილა ერთჯერადი და განმეორებითი დოზების ტოქსიურობა 6 თვემდე ხანგრძლივობის კვლევებში. მწვავე და ქრონიკული ტოქსიურობის მტკიცებულებები არ არსებობს.

ჰერცეპტინი SC

ტრასტუმაბს კარგად იტანენ ბოცვრები (non-binding სახეობები) და cynomolgus მაიმუნები (binding species) ერთჯერადი და განმეორებითი დოზირების ტოქსიურობის კვლევებში.

3.3.1 ნაყოფიერების გაუარესება

რეპროდუქციაზე კვლევები ჩატარდა მაკაკებს 25 ჯერადი დოზებით, რაც შეადგენს ჰერცეპტინი IV -ს 2მგ/კგ ყოველკვირეულ დოზას ადამიანისთვის და არ გამოავლინა ნაყოფიერების გაუარესების არანაირი ჩვენება.

3.3.2 ტერატოგენურობა

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

3.3.3 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 თანხლებული 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.

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

მომზადებული ხსნარის გაყინვა არ შეიძლება.

საინფუზიოდ მომზადებული, გახსნილი პრეპარატის შემცველი ხსნარის შენახვა

საინფუზიო ხსნარი (0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარი ინფუზიისათვის), რომელიც შეიცავს გახსნილ პროლუქტს 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 და 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 და 60 მგ ფლაკონები (ერთჯერადი დოზის შემცველი)

მომზადებული ხსნარის შენახვა

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

მიკრობიოლოგიური თვალსაზრისიდან გამომდინარე, მომზადებული ხსნარი მაშინვე უნდა გაიხსნას შემდეგ საინფუზიო ხსნარში. თუ ეს არ მოხდა, მაშინ შენახვის და 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 ვარჯისობის ვადა
საინფუზიო ხსნარი (0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარი ინფუზიისათვის), რომელიც შეიცავს გახსნილ პროდუქტს ფიზიკურად და ქიმიურად მდგრადია 24 საათი (არ შეინახოთ 30 °C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე).

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

ჰერცეპტინი SC ფლაკონი:

შეინახეთ ფლაკონები 2°C - 8°C ტემპერატურაზე (WHO კლიმატურ ზონებში I – IV). არ გაყინოთ. შეინახეთ თავისივე კოლოფით, რათა დაცული იყოს სინათლისაგან.

ფლაკონების შენახვა ოთახის ტემპერატურაზე არ შეიძლება 6 საათზე მეტი დროის მანძილზე (არ შეინახოთ 30 °C-ზე მაღალი ტემპერატურის პირობებში).

4.2 განსაკუთრებული მითითებები გამოყენებისათვის, მოპყრობისა და გადაგდებისათვის

გამოყენებული უნდა იქნას ადექვატური ასეპტიკური ტექნიკა.

ინტრავენური ფორმა:

განზავება

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

● ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 440 მგ-იანი ფლაკონი:

ჰერცეპტინის 440 მგ-იანი ფლაკონი იხსნება 1.1% ბენზილის სპირტის შემცველ საინექციო ბაქტერიოსტატიკურ წყლის 20 მლ-ში, რომელიც თან ახალავს პრეპარატს. შედეგად

ვღებულობთ კონცენტრატს მრავალჯერადი შეყვანისათვის, რომელიც შეიცავს ტრასტუგუმბის 21 მგ-ს 1 მლ-ში და რომლის pH არის 6.0. სხვა გამსენელების გამოყენება არ არის რეკომენდებული, გარდა საინექციო წყლისა იმ პაციენტებისათვის, რომლებსაც აქვთ ჰიპერმგრძობილობა ბენზილის სპირტის მიმართ.

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

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

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

• *ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 60 მგ-იანი ფლაკონი:*

1. სტერილური შპრიცის გამოყენებით ლიოფილიზებული ჰერეცპტინის შემცველ ფლაკონში შეუშვით 3 მლ **სტერილური** საინექციო წყალი. წყლის ნაკადი მომართეთ ლიოფილიზატისაკენ
2. დაატრიალეთ სინჯარა ფრთხილად იმისათვის რომ ხელი შეუწყოთ გახსნას. **არ შეანჯარიოთ!**

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

განზავების ინსტრუქციები:

განსაზღვრეთ საჭირო ხსნარის რაოდენობა:

ტრასტუგუმბის დარტყმითი დოზის- 4 მგ/კგ ტრასტუგუმბი, ან შემანარჩუნებელი დოზის – 2 მგ/კგ მიხედვით:

მოცულობა (მლ) = სხეულის მასა (კგ) X დოზა (4 მგ/კგ დარტყმითი და 2 მგ/კგ შემანარჩუნებელი) / 21 (მგ/მლ, დამზადებული ხსნარის კონცენტრაცია)

ტრასტუზუმების დარტყმითი დოზის- 8 მგ/კგ ტრასტუზუმი, ან მომდევნო 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზის – 6 მგ/კგ მიხედვით:

მოცულობა (მლ) = სხეულის მასა (კგ) X 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 ნატრიუმის 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. პარანეტერული გამოყენების პრეპარატები უნდა შემოწმდნენ 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 ნემსები და შპრიცები უნდა იყოს მოთავსებული სპეციალურ კონტეინერში ბასრი საგნებისათვის.
- სავსე კონტეინერი უნდა იყოს გადავლებული ლოკალური მოთხოვნების მიხედვით.

4.3 შეუთავსებლობა

ჰერცეპტინის ხსნარი შეთავსებადია პოლივინილქლორიდის, პოლიეთილენის და პოლიპროპილენის ინფუზიურ პაკეტებთან.

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

არ შეიძლება ჰერცეპტინის შერევა და გახსნა სხვა პრეპარატებთან ერთად.

ჰერცეპტინი SC:

600 მგ/5 მლ ხსნარი გამზადებულია საინექციოდ და განზავება არ სჭირდება.

უშუალოდ შეყვანამდე დაათვალიერეთ ჰერცეპტინი, რათა დარწმუნდეთ, რომ მასში არ არის ხილული ნაწილაკები, ან მას ფერი არ აქვს შეცვლილი.

ჰერცეპტინის საინექციო ხსნარი განკუთვნილია ერთჯერადი გამოყენებისათვის.

ფლაკონიდან შპრიცში გადატანილი მედიკამენტი მაშინვე უნდა იქნას გამოყენებული, რადგან იგი არ შეიცავს არანაირ ანტიმიკრობულ კონსერვანტს. თუ მისი გამოყენება დაუყოვნებლივ არ არის დაგეგმილი, მისი მომზადება უნდა მოხდეს კონტროლირებულ და ვალიდირებულ ასეპტიკურ პირობებში. ფლაკონიდან სპრიცში გადატანის შემდეგ მედიკამენტი ფიზიკურად და ქიმიურად სტაბილიურია 48 საათის მანძილზე 2°C - 8°C ტემპერატურაზე და კიდევ 6 საათის მანძილზე ოთახის ტემპერატურაზე (არ შეინახოთ 30°C-ზე მაღალ ტემპერატურაზე) დიფუზური მზის სინათლის პირობებში. პრეპარატის ოთახის ტემპერატურაზე დაყოვნების დრო როგორც შპრიცში, ასევე ფლაკონში მისი ყოფნისას, ჯამურად არ უნდა აღემატებოდეს 6 საათს (იხ. ნაწილი 4.1 შენახვა).

ხსნარის შპრიცის გადატანის შემდეგ, რეკომენდებული ნემსის სეცვლა შპრიცის თავსახურით, რათა თავიდან იქნას აცილებული პრეპარატის ნემსის გახმობა და მედიკამენტის ხარისხის გაუარესება. კანქვეშ ინექციისათვის განკუთვნილი ნემსი უნდა გაუკეთდეს სპრიცს უშუალოდ ინექციის წინ, რასაც უნდა მოყვეს მოცულობის 5 მლ-ზე დაფიქსირება.

შეუთავსებლობა

ჰერცეპტინსა და პოლიპროპილენის შპრიცებს შორის შეუთავსებლობა არ აღინიშნება.

გამოყენებელი/ვადაგასული მედიკამენტის განადგურება

ნამლებს გარემოში მოხვედრა მინიმუმამდე უნდა იქნას დაყვანილი. მედიკამენტები არ უნდა გადაყაროთ სახლის ნაგავთან ერთად და არ უნდა გავაყოლოთ ნარეცხ წყალს. გამოიყენეთ ადგილობრივად არსებული სპეციალური „შესაგროვებელი სისტემები“.

შპრიცებისა და სხვა მახვილი სამედიცინო ნაწარმის გადაგდებისას აუცილებელია შემდეგი წესების დაცვა:

- ნემსების და შპრიცების განმეორებით გამოყენება აკრძალულია.
- მოათავსეთ ყველა გამოყენებული ნემსი მახვილი საგნების კონტეინერში (გაჩხვლეტისადმი მდგრადი გადასაგდები კონტეინერი).
- გადააგდეთ მთლიანი კონტეინერი ადგილობრივი წესების შესაბამისად.

4.4 გამოშვების ფორმა და შეფუთვა

ინტრავენური (IV) ფორმები

150 მგ-იანი ფლაკონი

1 შეკვრა შეიცავს ჰერცეპტინის 1 ფლაკონს ტრასტუმაბის 150 მგ-ით

440 მგ-იანი ფლაკონი

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

კანცეფა (SC) ფორმა

ფლაკონი 600 მგ/5 მლ

არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილას

ვერსია: თებერვალი 2015 წელი

150 მგ-იანი ფლაკონები

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

440 მგ-იანი ფლაკონები

დამზადებულია: G F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია
Genentech Inc-ის მიერ, ჰილსბორო, ორეგონი, აშშ

ფლაკონი 600 მგ (SC)

დამზადებულია: F. Hoffmann-La Roche Ltd -ს მიერ, ბაზელი, შვეიცარია;
დამზადების ადგილი Kaiseraugst