

# პრეპარატის გამოყენების ინსტრუქცია

ჰერცეპტინი®  
HERCEPTIN®

## ტრასტუზუმაბი

### 1. აღწერილობა

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

### 1.2 დოზირების ფორმა

ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის კონცენტრატის მოსამზადებლად  
ჰერცეპტინი თეთრი, ღია ყვითელი ფერის ლიოფილიზებული ფხვნილია.

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

## 2. კლინიკური მახასიათებლები

### 2.1 ჩვენებები

#### ძუძუს კიბო

*მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC)*

ძუძუს 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 ძუძუს მეტასტაზური კიბო.

### *ძუძუს ადრეული კიბო (EBC)*

ჰერცეპტინი ნაჩვენებია HER2 დადებითი ძუძუს ადრეული კიბოს სამკურნალოდ ოპერაციის, ნეოადიუვანტური ან ადიუვანტური ქიმიოთერაპიის და სხივური თერაპიის (საჭიროების შემთხვევაში) შემდეგ.

### **კუჭის შორსწასული კიბო**

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

## **2.2 დოზირება და მიღების წესი**

ჰერცეპტინით მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია HER2 ტესტირება.

ნებისმიერი სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პრეპარატის შეცვლა მოითხოვს მკურნალი ექიმის თანხმობას.

ჰერცეპტინი უნდა დაინიშნოს კვალიფიციური ჯანდაცვის მუშაკის მიერ.

გამოყენების წინ აუცილებლად შეამოწმეთ, რომ იყენებთ იმ პრეპარატს, რომელიც დანიშნული აქვს პაციენტს.

*ინტრავენური ფორმა (იხ. თავის 4 ფარმაცევტული მახასიათებლები):*

ჰერცეპტინის ინტრავენური ფორმა არ არის მოწოდებული კანქვეშ ინექციისათვის.

ჰერცეპტინი 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 ინფუზიის სახით.

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*

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*

კლინიკურ კვლევებში ძუძუს მეტასტაზური კიბოს ან კუჭის შორსწასული კიბოს დროს ჰერცეპტინით მკურნალობა გრძელდებოდა დაავადების პროგრესირებამდე. ძუძუს ადრეული კიბოს დროს მკურნალობა გრძელდებოდა 1 წლის განმავლობაში ან დაავადების რეციდივის განვითარებამდე იმის მიხედვით, თუ რომელი უფრო ადრე წარმოიშვება. ძუძუს ადრეული კიბოს მკურნალობის გაგრძელება ერთ წელზე მეტ ხანს არ არის რეკომენდირებული (იხ. კლინიკური / ეფექტურობის კვლევების 3.2.1 თავი).

*დოზის გამოტოვება*

თუ პაციენტი გამოტოვებს 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. ჰერცეპტინის შემდეგი შემანარჩუნებელი დოზები - (2 მგ/კგ-ყოველკვირეული რეჟიმით; 6 მგ/კგ სამკვირიანი რეჟიმით, შესაბამისად) - პაციენტმა უნდა უნდა მიიღოს დაგეგმილი საწყისი სქემის მიხედვით.

თუ პაციენტი გამოტოვებს ჰერცეპტინის დოზას ერთ კვირაზე მეტი ხნით, მაშინ მას უნდა მივცეთ პრეპარატის განმეორებითი დარტყმითი დოზა დაახლოებით 90 წუთის განმავლობაში (ყოველკვირეული რეჟიმით: 4 მგ/კგ; სამკვირიანი რეჟიმით: 8 მგ/კგ ). ჰერცეპტინის შემდეგი შემანარჩუნებელი დოზები (ყოველკვირეული რეჟიმით: 2 მგ/კგ, სამკვირიანი რეჟიმით: 6 მგ/კგ) პაციენტმა უნდა უნდა მიიღოს დაგეგმილი წინა სქემის მიხედვით.

#### *დოზის შემცირება*

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

### **2.2.1 დოზირების განსაკუთრებული ინსტრუქციები**

#### *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 წინააღმდეგვენებები**

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

### **2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

#### **2.4.1. ზოგადი**

ბიოლოგიური სამკურნალო პროდუქტის მიკვლევადობის გაუმჯობესების მიზნით, პაციენტის ფაილში გარკვევით უნდა იყოს ჩაწერილი (მითითებული) მიღებული პროდუქტის სავაჭრო სახელი.

ჰერცეპტინით მკურნალობა უნდა ჩატარდეს მხოლოდ ონკოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ.

#### ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

ცნობილია, რომ ჰერცეპტინის ინტრავენური ინფუზიის დროს შეიძლება განვითარდეს ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები. მათი თავიდან აცილების მიზნით შესაძლებელია პრემედიკაციის ჩატარება. აღწერილია ჰერცეპტინის ინფუზიასთან დაკავშირებული სერიოზული გვერდითი მოვლენები, როგორცაა დისპნეა, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, ჟანგბადით გაჯერების შემცირება და რესპირატორული დისტრესი (იხ. 2.6 გვერდითი მოვლენები). რეკომენდებულია პაციენტების მონიტორინგი ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების

მიმართ. ჰერცეპტინის ინფუზიის შეწყვეტა ამცირებს სიმპტომებს. ინფუზია შეიძლება განახლდეს სიმპტომების შემცირების შემდეგ. ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების კუპირებისათვის შესაძლებელია ანალგეზიური/ანტიპრეტისული (მეპერიდინი ან პარაცეტამოლი) და ანტისტამინური (დიფენჰიდრამინი) საშუალებებით. სერიოზული გვერდითი მოვლენები წარმატებით ინკურნება დამხმარე საშუალებებით როგორცაა ჟანგბადი, ბეტა-აგონისტები და კორტიკოსტეროიდები.

იშვიათ შემთხვევებში ეს მოვლენები დაკავშირებულია კლინიკურ მიმდინარეობასთან, რაც ფატალური გამოსავლით მთავრდება. პაციენტები, რომელთაც შორსწასული კიბოს გამო ქოშინი აღენიშნებათ მოსვენებულ მდგომარეობაში, მეტი რისკის ქვეშ იმყოფებიან ინფუზიასთან დაკავშირებული ფატალური რეაქციების მხრივ. ამ პაციენტების მკურნალობა განსაკუთრებულ სიფრთხილეს საჭიროებს და ყოველი პაციენტის შემთხვევაში გათვალისწინებული უნდა იყოს სარგებლის და რისკის თანაფარდობა.

### **ფილტვისმიერი მოვლენები**

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

### **კარდიალური დისფუნქცია**

#### **ზოგადი**

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

ვინაიდან ტრასტუზუმაბის ნახევარდაშლის პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 28-38 დღეს, მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ ის შეიძლება ცირკულირებდეს ორგანიზმში 27 კვირამდე. პაციენტებს, რომლებიც ჰერცეპტინის შეწყვეტის შემდეგ აგრძელებენ ანტრაციკლინებით მკურნალობას, ასევე შეიძლება განუვითარდეთ კარდიალური დისფუნქცია.

ჰერცეპტინის შეწყვეტის შემდეგ 27 კვირის განმავლობაში ექიმები, შეძლებისდაგვარად, უნდა მოერიდონ ანტრაციკლინებით მკურნალობას.

ჰერცეპტინით მკურნალობის დაწყებამდე, განსაკუთრებით იმ პაციენტებს, რომლებიც მანამდე იღებდნენ ანტრაციკლინებს, უნდა ჩაუტარდეთ საბაზისო კარდიოლოგიური შემოწმება, მათ შორის შეგროვდეს ანამნეზი, ჩაუტარდეთ ფიზიკალური გასინჯვა, ელექტროკარდიოგრაფიული და ექოკარდიოგრაფიული კვლევა და/ან MUGA (Multi Gated Acquisition Scan) სკანირება. მსგავსი გამოკვლევა ხელს უწყობს კარდიალური დისფუნქციის, მათ შორის გულის შეგუბებითი უკმარისობის ნიშნების, მქონე პაციენტების გამოვლენას. საწყის ეტაპზე ჩატარებული კარდიოლოგიური გამოკვლევა უნდა გამეორდეს ყოველ 3 თვეში მკურნალობის განმავლობაში, ყოველ 6 თვეში მკურნალობის შეწყვეტის შემდეგ სანამ არ გავა 24 თვე ჰერცეპტინის ბოლო ინფუზიიდან.

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 პროსპექტიულად.

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 შარდმდენებს, 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)*

მეტასტაზიანი ძუძუს კიბოს მკურნალობისას არ შეიძლება ჰერცეპტინისა და ანტრაციკლინის ერთდროულად დანიშვნა.

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

კლინიკური კვლევიდან, რომელშიც მიმდინარეობდა ძუძუს კიბოს ადიუვანტური მკურნალობა ჰერცეპტინით, გამოირიცხა პაციენტები, რომლებთაც აღენიშნებოდათ მიოკარდიუმის ინფარქტი ანამნეზში; სტენოკარდია; ანამნეზში ჰქონდათ ან კვლევის განმავლობაში გამოუვლინდათ გულის შეგუბებითი უკმარისობა (NYHA II-IV); არითმია, რომელიც საჭიროებს მკურნალობას; კლინიკურად მნიშვნელოვანი გულის სარქველოვანი დაავადება; რთულად კონტროლირებადი ჰიპერტენზია (დასაშვებია 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 ძუძუს კიბოს მქონე იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს ანტრაციკლინებთან კომბინაციაში, იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებიც იღებდნენ ჰერცეპტინს დოცეტაქსელთან და კარბოპლატინთან კომბინაციაში. კარდიალური მოვლენები უფრო ხშირი იყო, როდესაც პაციენტები ერთდროულად იღებდნენ ჰერცეპტინს 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 საწყის 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.

#### *ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია*

ადრეული ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებთანაც იგეგმება ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია, ჰერცეპტინი ანტრაციკლინებთან კომბინაციაში უნდა დაინიშნოს

სიფრთხილით და მხოლოდ იმ პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე არ ჩატარებიათ ქიმიოთერაპია. ანტრაციკლინების დაბალდოზიანი რეჟიმის მაქსიმალური კუმულაციური დოზა 180მგ/მ<sup>2</sup>-ს დოქსორუბიცინის ან 360მგ/მ<sup>2</sup>-ს ეპირუბიცინის შემთხვევაში.

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

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

### **ბენზილის სპირტი**

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

### **2.4.2 გავლენა ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე**

ჰერცეპტინის გავლენის შესახებ ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე არ ჩატარებულა. 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 სხვა სახის ურთიერთქმედება**

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

ტრასტუზუმაბის ზეგავლენა სხვა კიბოს საწინააღმდეგო აგენტების ფარმაკოკინეტიკაზე

HER2-დადებითი მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში ჩატარებული B015935 და M77004 კვლევების ფარმაკოკინეტიკური მონაცემებით ვლინდება, რომ პაკლიტაქსელისა და დოქსორუბიცინი (და მათი ძირითადი მეტაბოლიტები) 6- $\alpha$  ჰიდროქსილ-პაკლიტაქსელი, POH და დოქსორუბიცინოლი, DOL არ ცვლებიან ტრასტუზუმაბის არსებობისას (8მგ/კგ ან 4მგ/კგ ინტრავენური დოზა, რომელსაც მოყვება 6მგ/კგ q3w ან 2მგ/კგ q1w ინტა ვენური შეყვანა).

თუმცა, ტრასტუზუმაბს შეუძლია აწიოს ერთი დოქსორუბიცინის მეტაბოლიტის (7-დეზოქსი-13 დიჰიდრო-დოქსორუბიცინონი, D7D) საერთო ექსპოზიცია. D7D-ის ბიოაქტიურობა და ამ მეტაბოლიტის აწევაზე კლინიკური ზეგავლენა უცნობია.

JP16003 კვლევის მონაცემებმა, ტრასტუზუმაბისა (4მგ/კგ ინტრავენური დოზა და 2მგ/კგ ინტრავენური დოზა ყოველკვირეულად) და დოცეტაქსელის (60მგ/მ<sup>2</sup> ინტრავენური დოზა) შედარებითმა კვლევამ HER2-პოზიტიური მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე იაპონელ ქალებში აჩვენა, რომ ტრასტუზუმაბის ერთდროული მიღება არ ახდენს არანაირ ზეგავლენას დოცეტაქსელის ცალკეული დოზის ფარმაკოკინეტიკაზე.

JP19959 კვლევა წარმოადგენდა BO18255 (ToGA)-ის სუბკვლევას, რომელიც ჩაუტარდა ორივე სქესის იაპონელ პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ შორსწასული კუჭის კიბოს დიაგნოზი, კვლევის მიზანი იყო შეესწავლათ კაპეციტაბინისა და ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკა ტრასტუზუმაბთან კომბინაციაში ან მის გარეშე მიღებისას. ამ პატარა სუბკვლევამ 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 დამლის ბევრად ხანგრძლივი პერიოდი ტრასტუზუმაბთან კომბინაციაში. ასევე არ გამოვლენილა ცისპლატინის ფარმაკოკინეტიკის ცვლილება კაპეციტაბინის ან კაპეციტაბინისა და ტრასტუზუმაბის კომბინაციის ერთად მიღებისას.

### ***ტრასტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე სიმსივნის საწინააღმდეგო აგენტების ზეგავლენა***

ტრასტუზუმაბის შრატის კონცენტრაციის მოდელირებული შედარება ტრასტუზუმაბის მონოთერაპიის შემდეგ (4მგ/კგ შეყვანა /2მგ/კგ q1w ინტრავენურად) და შრატის კონცენტრაციაზე დაკვირვებამ HER2-პოზიტიური მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე იაპონელ ქალებში (კვლევაJP16003) არ გამოავლინა არანაირი PK ზეგავლენა ტრასტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე, დოცეტაქსელთან ერთად მიღებისას.

ორფაზიანი II კვლევის (BO15935 და M77004) და ერთფაზიანი III კვლევის (H0648g) შედარებითი PK შედეგები, რომლის დროსაც პაციენტებს უტარდებოდათ ჰერცეპტინით და პაცლიტაქსელით ერთდროული მკურნალობა და ორფაზიანი II კვლევისას, როდესაც ჰერცეპტინს იღებდნენ მონოთერაპიის სახით (W016229 და MO16982), HER2-პოზიტიური მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე ქალებში აჩვენა, რომ ინდივიდუალური და საშუალო ჰერცეპტინის შრატის კონცენტრაცია იცვლება სხვადასხვა კვლევებში, მაგრამ ზუსტად არ არის გარკვეული პაცლიტაქსელითან ერთად მიღების ზეგავლენა ტრასტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ტრასტუზუმაბთან ერთად ანასტროზოლის მიღება არ ახდენს რაიმე გავლენას ტრასტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე.

## **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 ჰოპოპლაზია. ჰერცეპტინით მკურნალობის და მკურნალობის დასრულებიდან სულ მცირე 6 თვის განმავლობაში რეკომენდებულია ეფექტური კონტრაცეფციის გამოყენება. ორსულობის დადგომის შემთხვევაში პაციენტი ინფორმირებული უნდა იყოს ნაყოფისათვის პოტენციური რისკის შესახებ. სასურველია მულტიდისციპლინურმა გუნდმა აწარმოოს ჰერცეპტინით მკურნალობაზე მყოფი ორსული პაციენტის მონიტორინგი. უცნობია შეუძლია თუ არა ჰერცეპტინს დამაზიანებელი ზეგავლენა იქონიოს ნაყოფზე ან რეპროდუქციულ ფუნქციაზე. ცხოველებში ჩატარებულ კვლევებში რეპროდუქციული ფუნქციის დარღვევის ან ნაყოფის დაზიანების შემთხვევები არ დაფიქსირებულა (იხ. 3.3.2 ტერატოგენურობა).

**2.5.2 მეძუძური დედები**

გადადის თუ არა ტრასტუმაბი 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).

**2.6. 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  $< 1/10$ ), არაძალიან ხშირი ( $\geq 1/1,000$  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. წამლის გვერდითი მოვლენები**

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა*	გამოვლენის სიხშირე
ინფექციები და ინვაზიები	ნაზოფარინგიტი	ძალიან ხშირი
	ინფექცია	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	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
	აგზუნებადობა	ხშირი
ნერვული სისტემა	თავბრუსხვევა	ძალიან ხშირი
	თავის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	პარესთეზია	ძალიან ხშირი
	ჰიპოესთეზია	ძალიან ხშირი
	ჰიპერტონია	ხშირი
	პერიფერიული ნეიროპათია	ხშირი
	სომნოლენცია	ხშირი
თვალი	ცრემლის დენის გაძლიერება	ძალიან ხშირი
	კონიუნქტივიტი	ძალიან ხშირი
გულის ფუნქციის დარღვევა	*გულის უკმარისობა (შეგუბებითი)	ხშირი
	კარდიომიოპათია	ხშირი
	<sup>+1</sup> სუპრავენტრიკულური ტაქიკარდია	ხშირი
	განდევნის ფრაქციის დაქვეითება	ხშირი
	<sup>1</sup> გულის ფრიალი	ხშირი
სისხლძარღვთა სისტემა	ლიმფედემა	ძალიან ხშირი
	სახის აწითლება, „შეხურება“	ხშირი
	<sup>+1</sup> ჰიპოტენზია	ხშირი

	ჰიპერტენზია	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
	*სეპარაცია პლევრაში	ხშირი
გასტრო- ინტესტინალური სისტემა	დიარეა	ძალიან ხშირი
	ღებინება	ძალიან ხშირი
	გულისრევა	ძალიან ხშირი
	მუცლის ტკივილი	ძალიან ხშირი
	დისპეფსია	ძალიან ხშირი
	ყაბზობა	ძალიან ხშირი
	სტომატიტი	ძალიან ხშირი
კანი და კანქვეშა ქსოვილი	ერითემა	ძალიან ხშირი
	გამონაყარი	ძალიან ხშირი
	ალოპეცია	ძალიან ხშირი
	ხელისგულ-მტევნის ერითო დიზესთეზიური სინდრომი	ძალიან ხშირი
	აკნე	ხშირი
	კანის სიმშრალე	ხშირი
	ოფლიანობა	ხშირი
	მაკულო-პაპულარული გამონაყარი	ხშირი
	ფრჩხილების დაზიანება	ხშირი
	ქავილი	ხშირი
		ონიხოკლაზია
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებული 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	ასთენია	ძალიან ხშირი
	ტკივილი გულმკერდში	ძალიან ხშირი

რეაქციები	შემცივნება	ძალიან ხშირი
	მოთენთილობა	ძალიან ხშირი
	გრიპის მსგავსი სიმპტომები	ძალიან ხშირი
	ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	ძალიან ხშირი
	ტკივილი	ძალიან ხშირი
	ცხელება	ძალიან ხშირი
	პერიფერიული შეშუპება	ძალიან ხშირი
	ლორწოვანი გარსის ანთებ.	ძალიან ხშირი
	შეშუპება	ხშირი
	ტკივილი ინექციის ადგილზე**	ხშირი
	საერთო დისკომფორტი	ხშირი
	ტრავმა, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები	ფრჩხილების ტოქსიურობა

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

+ გვერდითი მოვლენები, რომელთა განვითარებისას გამოვლილია ლეტალური შედეგი.

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

### **იმუნოგენურობა**

ადამიანის ანტი-ტრასტუზუმაბ ანტისხეულები (ADA) ნანახია 1 შემთხვევაში იმ 903 მეტასტაზური ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტიდან, რომელთაც არ ჰქონდათ ალერგიული გამოვლინებები.

ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპიის პერიოდში, ანტი-ტრასტუზუმაბ ანტისხეულების სიხშირემ (მიუხედავად ანტი-ტრასტუზუმაბ ანტისხეულების საწყისი მაჩვენებლისა) შეადგინა 3,4% ინტრავენური ინფუზიის ჯგუფში და 6.8% კანქვეშა ინექციის ჯგუფში. ანტი-ტრასტუზუმაბ ანტისხეულები გავლენას არ ახდენს ტრასტუზუმაბის IV ან SC ფარმაკოკინეტიკაზე, ეფექტურობაზე [დადგინდა სრული პათოლოგიური პასუხის საფუძველზე (pCR)] ან უსაფრთხოებაზე.

### **ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები / ზემგრძნობელობა**

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები / ზემგრძნობელობა, როგორებიცაა ცხელება, დისპნეა, ჰიპოტენზია, ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი, ტაქიკარდია, ჟანგბადით გაჯერების შემცირება და რესპირატორული დისტრესი, აღწერილია ტრასტუზუმაბის ყველა კლინიკურ კვლევაში (იხ თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

ინფუზიასთან 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 ( $\geq 3$  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 ( $\geq 3$  ხარისხი) სიხშირე შეადგენდა 0.5-6% ტრასტუზუმაბის ჯგუფში და 0.3-5% შესადარებელ ჯგუფში.

ნეოადიუვანტური-ადიუვანტური თერაპიის დროს (კვლევაში BO22227) ინფუზიასთან 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**

ჰერცეპტინით ნამკურნალებ პაციენტებში აღწერილია კარდიალური დისფუნქციის სიმპტომები, როგორებიცაა ქოშინი, ორთოპნოე, გახშირებული ხველა, ფილტვის შეშუპება, S<sub>3</sub> გალოპის რითმიან განდევნის ფრაქციის შემცირება (*იხ. თავი 2.4 გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

### **მეტასტაზური ძუძუს კიბო**

კარდიალური დისფუნქციის დასადგენად მოწოდებულ 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.

### **ძუძუს 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 (ტრასტუზუმაბი), 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+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.

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.

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, მიმუშ ზედიზედ ორჯერ მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის მონაცემებით  $\geq 50\%$  მომხდარის შემდეგ) ნაჩვენებია იქნა ჰერცეპტინის მკურნალობაზე მყოფი პაციენტების 70%-ში. ზომიერი სიმპტომური და ასიმპტომური მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის შექცევადობა იყო ჰერცეპტინის მკურნალობაზე მყოფი

პაციენტების 83.1%-ში. დაახლოებით 10% კარდიალური საბოლოო წერტილები გამოვლინდა ჰერცეპტინის მიღების დასრულებისას.

**ბუბუს ადრეული კიბო (ნეოადიუვანტურ-ადიუვანტური თერაპია)**

კლინიკურ კვლევებში, როდესაც ჰერცეპტინი ინიშნებოდა ნეოადიუვანტურ ქიმიოთერაპიასთან კომბინაციაში, რომელიც მოიცავდა ანტრაციკლინებით (დოქსირუბიცინი კუმულაციური დოზით 180მგ/მ<sup>2</sup> ან ეპირუბიცინი 360მგ/მ<sup>2</sup>) ნეოადიუვანტური თერაპიის სამ ან ოთხ ციკლს, სიმპტომური კარდიალური დისფუნქციის საერთო სიხშირე ჰერცეპტინის ჯგუფში იყო 1.7%-მდე. თუმცა, ჰერცეპტინის კანქვეშა ფორმის ძირითად კვლევაში, საშუალოდ 12 თვიანი დაკვირვების შემდეგ, სიმპტომური კარდიალური დისფუნქციის სიხშირე იყო 0% ინტრავენური ჰერცეპტინის ჯგუფში და 0.7% კანქვეშა ჰერცეპტინის ჯგუფში.

**კუჭის შორსწასული კიბო**

კვლევაში BO18255, სკრინინგის პერიოდში, მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის საშუალო მაჩვენებელი ფლუოროპირიმინი/ცისპლატინის (FP) ჯგუფში იყო 64% (მერყეობდა 48%-90% ფარგლებში), ჰერცეპტინი+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 ფრაქციის (LVEF ) შემცირება: ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი სკრინინგის შემდეგ	ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)	ტრასტუზუმაბი/ 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% დე	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)	ტრასტუზუმაბი/ ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 294) (პაციენტთა %

		<b>თითოეულ ჯგუფში)</b>
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.

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

### **ჰემოტოქსიურობა**

#### ***ძუძუს 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 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**

	<b>ფლუოროპირიმინი/ ცისპლატინი (N = 290) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)</b>	<b>ტრასტუზუმაბი/ ფლუოროპირიმინი/ცისპლატინი (N = 294) (პაციენტთა % თითოეულ ჯგუფში)</b>
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***

***ბუბუს კიბო***

ჰერცეპტინით მონოთერაპიის დროს WHO III- IV ხარისხის ჰეპატოტოქსიურობა აღინიშნა მეტასტაზური ბუბუს კიბოს მქონე პაციენტთა 12%-ს. ასეთი პაციენტების 60%-ში ჰეპატოტოქსიურობას თან ახლდა დაავადების პროგრესირება. ჰერცეპტინი+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 შორსწასული კიბო***

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

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

***ფაღარათი***

***ბუბუს კიბო***

ჰერცეპტინით მონოთერაპიაზე მყოფი მეტასტაზური ბუბუს კიბოს მქონე პაციენტების 27%-ს აღინიშნა ფაღარათი. თავიდან მსუბუქიდან საშუალო სიმძიმის ფაღარათის 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 ფაღარათი მკურნალობის პირველი წლის განმავლობაში.

***კუჭის შორსწასული კიბო***

კვლევაში BO18255, 109 პაციენტს (37%) ჰერცეპტინის ჯგუფში და 80 პაციენტს (28%) შესადარებელ ჯგუფში ჰქონდა ნებისმიერი სიმძიმის ფაღარათი. NCI-CTCAE (v3.0) სიმძიმის კრიტერიუმის გამოყენებით  $\geq 3$  ხარისხის ფაღარათის 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

**ცხრილი 5 პოსტმარკეტინგულ პერიოდში გამოვლენილი გვერდითი მოვლენები**

ორგანოთა სისტემა	გვერდითი მოვლენა
სისხლისა და ლიმფური სისტემა	ჰიპოპროთრომბინემია
იმუნური სისტემა	ანაფილაქტოიდური რეაქცია
ნერვული სისტემა	კომა
თვალი	მადაროზი
ყური და ლაბირინთი	სიყრუე
კარდიალური დარღვევები	კარდიოგენული შოკი ტაქიკარდია
რესპირატორული სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი	ხმაურიანი/მსტვენავი სუნთქვა
	ბრონქოსპაზმი
	ჟანგბადით სატურაციის შემცირება
	სუნთქვის უკმარისობა
	ფილტვის ინტერსტიციული დაავადება
	ფილტვის ინფილტრაცია
	მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომი
	პნევმონია
	პნევმონიტი
	რესპირატორული დისტრესი
	ფილტვის ფიბროზი
	ჰიპოქსია
	ხორხის შეშუპება
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	პანკრეატიტი
ჰეპატო-ბილიარული სისტემა	ღვიძლის უჯრედების დაზიანება
	სიყვითლე
კანი და კანქვეშა ქსოვილი	დერმატიტი
	ურტიკარია
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
	წითელი 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
ყური და ლაბირინთი	ვერტიგო
გულის ფუნქციის დარღვევა	სითხე პერიკარდიუმში
	ბრადიკარდია
	პერიკარდიტი
სასუნთქი სისტემა, გულმკერდი და შუასაყარი	სლოკინი
	ქოშინი და ტვირთვისას
კუჭ-ნაწლავის ტრაქტი	გასტრიტი
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**

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

**3. ფარმაკოლოგიური მახასიათებლები და ეფექტები**

### 3.1 ფარმაკოდინამიური თვისებები

#### 3.1.1 მოქმედების მექანიზმი

ტრასტუზუმაბი არის დნმ წარმოებული ჰუმანიზირებული მონოკლონური ანტისხეული, რომელიც სელექტიურად ურთიერთქმედებს ეპიდერმული ზრდის ფაქტორი 2 -ის (HER2) უჯრედგარე დომენტან. 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-erbB2 აკოდირებს ერთეულ ტრანსმემბრანულ გადამტანს, რეცეპტორისმაგვარ ცილას მასით 185 kDa,

რომელიც სტრუქტურულად უკავშირდება ეპიდერმული ზრდის ფაქტორის რეცეპტორთან. HER2 ჰიპერექსპრესია აღინიშნება ძუძუს პირველადი კიბოს შემთხვევათა 25-30%-ში და კუჭის შორსწასული 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.

ძუძუს კიბოს მქონე პაციენტებში, რომელთა სიმსივნესაც ახასიათებს 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

##### ძუძუს მეტასტაზური კიბო (MBC)

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

ჰერსეპტინი ასევე გამოყენებული იქნა კლინიკურ კვლევებში HER2 ჰიპერექსპრესირებადი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში როგორც პირველი ხაზ ის მკურნალობა პაკლიტაქსელთან ან ანთრაციკლინთან (დოქსორუბიცინი ან ეპირუბიცინი) და ციკლოფოსფამიდთან კომბინაციაში.

პაციენტებს, რომლებიც ადრე იმყოფებოდნენ ანთრაციკლინზე დამყარებულ ადიუვანტურ მკურნალობაზე, მკურნალობდნენ პაკლიტაქსელით (175 მგ/მ<sup>2</sup> გადასხმა 3 საათის განმავლობაში) ჰერსეპტინთან ერთად ან მის გარეშე. ჰერსეპტინით მკურნალობა შესაძლებელია გაგრძელდეს დაავადების პროგრესირებამდე.

HER2 ჰიპერექსპრესირებადი ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში ჰერსეპტინით, 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 ძუძუს 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 ძუძუს 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 ძუძუს 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.

#### *ძუძუს ადრეული კიბო (EBC)*

ადიუვანტური 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 ძუძუს 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 ძუძუს ადრეული კიბოს დროს ოპერაციის შემდეგ.

• BCIRG006 კვლევა ჩატარდა ჰერცეპტინის ეფექტურობის შესაფასებლად HER2 დადებითი ძუძუს 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 ძუძუს ინვაზიური ადენოკარცინომით. სიმისუნის დიამეტრი $\geq$ 1 სმ, ილიის 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	
პარამეტრი	დაკვირვება N=1693	ჰერცეპტინი 1 წელი N=1693	დაკვირვება N=1697***	ჰერცეპტინი 1 წელი N=1702***
დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობა				
- 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 გადარჩენადობა				
- 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 გადარჩენადობა				
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	<0.0001	<0.0001
რისკების მაჩვენებელი დაკვირვებასთან შედარებით	0.50	0.50	0.76	0.76

საერთო გადარჩენადობა				
-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	0.24	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, ჰერცეპტენის 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 ჰერცეპტენის 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 ჰერცეპტენის ჯგუფში (85.8% შედარებით 78.2%).

საბოლოო ანალიზი ჩატარდა 8 წლიანი დაკვირვების შემდგომ და რომელმაც აჩვენა, რომ 1 წლიანი ჰერცეპტენით 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 ჰერცეპტენით მკურნალობის 1 წლიან ჯგუფში.

მოცემულ საბოლოო ანალიზში, ჰერცეპტენით 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 NSABP 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 (სიმისუნის ზომა > 1 სმ და ER (ესტროგენების რეცეპტორი) - უარყოფითი ან სიმისუნის ზომა > 2 სმ ჰორმონული სტატუსის მიუხედავად).

NCCTG N9831 და NSABP B31 კვლევებში ჰერცეპტინის მიღება ხდებოდა პაკლიტაქსელთან ერთად AC ქიმიოთერაპიის შემდეგ. პაკლიტაქსელის შეყვანა ხდებოდა შემდეგი სქემით:

- ი.ვ. პაკლიტაქსელი - 80 მგ/მ<sup>2</sup> უწყვეტი ინფუზიის სახით კვირაში ერთხელ 12 კვირის განმავლობაში
- ან
- ი.ვ. პაკლიტაქსელი - 175 80 მგ/მ<sup>2</sup> 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)
დისტანციური რეციდივი პაციენტთა რიცხვი გართულებით	193 (11.5)	96 (5.7)	< 0.0001	0.47 (0.37, 0.60)
სიკვდილო (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: ტრასტუზუმაბი  
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 (hazard ratio: 0.48 [95% CI: 0.39, 0.59]; p <0.0001). 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 გაერთიანებული ანალიზით ტრასტუზუმაბის ჯგუფში აღინიშნა მეორადი სამიზნის , საერთო გადარჩენადობის ხანგრძლივობის სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი მატება.AC→P-ქიმიოთერაპიისათვის ტრასტუზუმაბის დამატება ამცირებს სიკვდილობას 33%-ით HR = 0.67 (95% CI: 0.48, 0.92); p = 0.014. გაერთიანებული ანალიზით გარდაიცვალა 154 პაციენტი, აქედან 92- (5.5%) AC→P ჯგუფიდან და 62 (3.7%) AC→PH ჯგუფიდან. შუალედური ანალიზის დროისათვის საშუალო დაკვირვების პერიოდი AC→P ჯგუფში შეადგენდა 1.8 წელს და AC→PH ჯგუფში-2.0 წელს.

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/მ<sup>2</sup> 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/მ<sup>2</sup> 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 9. 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+ტრასტუზუმაბი; CI = სარწმუნოების ინტერვალი

**ცხრილი 10. AC→D vs DCarbH ეფექტურობის ანალიზის მიმოხილვა ( BCIRG 006)**

პარამეტრი	AC→D (N=1073)	DCarbH (N=1075)	p მნიშვნელობა vs AC→D (log-rank)	HR vs 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)
სიკვდილო (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 ტრასტუზუმაბი; CI = სარწმუნოების ინტერვალი

BCIRG 006 კვლევაში პირველადი სამიზნის - დაავადებისაგან თავისუფალი გადარჩენადობის, HR 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 - 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 ძუძუს კიბოს პაციენტებში.

კვლევა BO22227 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 ძუძუს 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 ერთწლიანი ხანგრძლივობის მკურნალობის დასრულების მიზნით.

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

**ცხრილი 11. 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 ილღის 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 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 ტრასტუზუმაბის ჯგუფში იყო - 40.7% (95% CI: 34.7, 46.9) და კანქვეშა ტრასტუზუმაბის 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, კანქვეშა ფორმის non-inferiority-ობას ინტრავენურთან შედარებით ამ სამიზნის მიხედვით. ფარმაკოკინეტიური სამიზნისთვის იხილეთ სექცია 3.2 ფარმაკოკინეტიკური მახასიათებლები.

**კუჭის შორსწასული კიბო**

**ეფექტურობის შედეგები** BO18255 კვლევიდან მოყვანილია მე-12 -ე ცხრილში. კვლევაში ჩართული იყვნენ არანამკურნალები პაციენტები, რომელთაც ჰქონდათ კუჭის ან გასტროეზოფაგური შეერთების HER2- დადებითი არაოპერაბელური ლოკალურად შორსწასული ან მორეციდივე და/ან მეტასტაზური ადენოკარცინომა, რომელიც არ ექვემდებარებოდა მკურნალობას. პირველადი 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 ჰერცეტინი+ 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 ჰერცეტინი+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]) ჰერცეტინის 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) აჩვენებ ს მკურნალობის უფრო მაღალ ეფექტს. საშუალო საერთო გადარჩენადობ ის ხანგრძლივობა HER2-ის მაღალი ექსპრეს იის 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 ჰერცეტინი+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 12 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 <sup>a</sup> (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: ფლუოროპირიმინი/ციტაბინი

FP+H: ფლუოროპირიმინი/ციტაბინი + ჰერცეპტინი

<sup>a</sup> Odds ratio

### 3.2 ფარმაკოკინეტიკა

ტრასტუზუმაბის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილი იქნა ავადმყოფებში ძუძუს მეტასტაზირებადი და ადრეული, ასევე კუჭის შორსწასული კიბოს დიაგნოზით. ჰერცეპტინზე ოფიციალური პრეპარატებს შორის ურთიქერთქმედების შესახებ კვლევები არ ჩატარებულა.

#### ძუძუს კიბო

I ფაზის კვლევებში პრეპარატის ტრასტუზუმაბის შეყვანისას ხანმოკლე ინფუზიების სახით 10, 50, 100, 250 და 500 მგ დოზით კვირაში ერთხელ მისი ფარმაკოკინეტიკა დამოკიდებული იყო დოზაზე. დოზის გაზრდისას იზრდებოდა ნახევრადგამოყოფის პერიოდი, ხოლო პრეპარატის კლირენსი კლებულობდა.

#### ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში ძუძუს კიბოს დროს

I და II ფაზის კვლევებში მონაწილე ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტების პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური ანალიზის დროს, რომლებსაც ჩაუტარდათ მკურნალობა ტრასტუზუმაბის 3 კვირიანი რეჟიმით (BO15935, WO16229), ან ყოველკვირეული რეჟიმით (M77004), არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს (NSCLC) (BO15889) კვლევაში გამოყენებული ყოველკვირეული რეჟიმის დროს და I-II ფაზის მეტასტაზური ძუძუს კიბოს კვლევაში ინტენსიური დამტვირთველი დოზის რეჟიმი იყო გამოყენებული (MO16982).

ამ შეფასებაში ტრასტუზუმაბის ტიპიური კლირენსი იყო 0.241ლ/დღეში (68 კგ წონაზე) და Vc მთავარი კომპონენტის განაწილების ტიპიური მოცულობა კი- 3.02 ლ, რაც შეესაბამებოდა 28 დღიან ნახევარდაშლის პერიოდს. ამ მონაცემებს თანხვდება ჰერცეპტინის

ფარმაკოკინეტიკის ბოლო ანგარიში, რომლის მიხედვით ტრასტუზუმაბის კლირენსი ტიპიურ პაციენტში შეადგენს 0.231 ლ/დღეში, ცენტრალური (Vc) და პერიფერიული (Vp) განაწილების მოცულობები - 3.02 ლ და 2.68 ლ-ს შესაბამისად, რაც შეესაბამება მის 38 დღიან ნახევრადდაშლის პერიოდს.

პოპულაციური ფარმაკოკინეტიკური ანალიზით ტრასტუზუმაბის ნახევრადდაშლის პერიოდი მერყეობს 28-38 დღე, რაც მიუთითებს რომ ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში მიიღწევა დაახლოებით 27 კვირაში (190 დღე ანუ 5-ჯერადი ნახევრადდაშლის პერიოდი) ასეთივე დროის ინტერვალი უნდა ჩაითვალოს ჰერცეპტინით მკურნალობის შეწყვეტიდან ტრასტუზუმაბის ელიმინაციის პერიოდად.

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკური მოდელის სიმულაციის საფუძვლზე, პროგნოზირებული C<sub>max</sub> -ის მნიშვნელობა საწყისი 8მგ/კგ (Q3W სქემა) ან 4მგ/კგ (Q1W სქემა) დოზების შემდეგ იყო შესაბამისად - 176 ან 88.5  $\mu$ გ/მლ. მყარ მდგომარეობაში საშუალო პროგნოზირებული მყარი C<sub>max</sub> -ის მნიშვნელობა არის 184 ან 113  $\mu$ გ/მლ, ყოველი სამკვირიანი ან ყოველკვირეული რეჟიმისთვის. პროგნოზირებული მყარი C<sub>min</sub> -ის კონცენტრაციები იყო - 52.9 ან 69.6  $\mu$ გ/მლ ყოველი სამკვირიანი ან ყოველკვირეული რეჟიმისთვის შესაბამისად. პროგნოზირებადი ფართობი მრუდის ქვეშ (AUC) მყარ მდგომარეობაში სამი კვირის მანძილზე ყოველი სამკვირიანი ან ყოველკვირეული რეჟიმისთვის იყო პროგნოზირებული 1822 ან 1912  $\mu$ გ.დღე/მლ, შესაბამისად.

ძუძუს ადრეული კიბოს მქონე პაციენტებში, რომლებსაც ჩატარდათ მკურნალობა ჰერცეპტინის დარტყმითი დოზით-8 მგ/კგ და შემდეგ 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზით-6მგ/კგ 1 წლის განმავლობაში, C<sub>max</sub>-ის 225  $\mu$ გ/მლ და C<sub>min</sub>-ის 68.9  $\mu$ გ/მლ წონასწორობა მიღწეული იქნა მე-18 ციკლის 21-ე დღეს, 1 წლიანი მკურნალობის ბოლო ციკლში. კონცენტრაციები მსგავსი იყო იმისა რაც აღწერილი იყო ძუძუს მეტასტაზური კიბოს მქონე პაციენტებში.

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

### **კუჭის შორსწასული კიბო**

*ფარმაკოკინეტიკა წონასწორობის მდგომარეობაში კუჭის შორსწასული კიბოს დროს*  
კუჭის შორსწასული კიბოს მქონე პაციენტებში ჰერცეპტინის ხანმოკლე ინფუზიების სახით შეყვანისას 8 მგ/კგ დოზით და შემდეგ 6 მგ/კგ დოზით 3 კვირის განმავლობაში გამოვლინდა პრეპარატის მაღალი და დაბალი პლაზმური კონცენტრაციების (>75  $\mu$ გ/მლ და (<25  $\mu$ გ/მლ შესაბამისად) შემთხვევაში კლირენსი ლინეალური და არალინეალური კომპონენტების შემცველი კლირენსი.

პაციენტებში კუჭის შორსწასული კიბოს დიაგნოზით ჩატარებული იქნა III ფაზის BO18255 ფარმაკოკინეტიკური კვლევა, რომელშიც ჩართულ პაციენტებს უტარდებოდათ მკურნალობა ტრასტუზუმაბის საწყისი დარტყმითი დოზით-8მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ და შემდეგ 3 კვირაში ერთხელ შემანარჩუნებელი დოზით-6მგ/კგ. ამ კვლევის მიხედვით ის მონაცემებზე დაყრდნობით ტრასტუზუმაბის ტოტალურ კლირენსში დომინირებს ლინეალური კომპონენტი და პრეპარატის ნახევრადდაშლის პერიოდი დაახლოებით 26 დღეს

შეადგენს წონასწორობის მდგომარეობაში საშუალო AUC (არე მრუდის ქვეშ) მნიშვნელობა (წონასწორობის 3 კვირიან პერიოდში) ტოლია 1213 მგ დღე/ლ, წონასწორობის საშუალო  $C_{max}$  არის 128 მგ/ლ და საშუალო  $C_{min}$  არის 27.6მგ/ლ. წონასწორული კონცენტრაციები უნდა მიიღწეოდეს 49 დღეში, ან დაახლოებით 7 კვირაში.

კუჭის კიბოს დროს მოციკულირე HER2 რეცეპტორის უჯრედგარეთა დომენის (ანტიგენის შედინგი) პლაზმური კონცენტრაციის შესახებ მონაცემები არ არსებობს.

### 3.2.1 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

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

#### *ხანშიშესულები*

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

### 3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

#### 3.3.1 ნაყოფიერების გაუარესება

რეპროდუქციაზე კვლევები ჩატარდა მაკაკებს 25 ჯერადი დოზებით, რაც შეადგენს ჰერცეპტინის 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 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 ტრასტუზუმაბის 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) 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

#### ფლაკონები

ინახება 2-8 °C ტემპერატურაზე.

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



*მომზადებული ხსნარის ვარგისიანობა*

*440 მგ ფლაკონები*

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

თუ საინექციო წყალი იყო გამოყენებული 440 მგ ფლაკონის გახსნისას, აღნიშნული ხსნარი სტაბილურია 24 სთ-ის განმავლობაში, და შემდეგ უნდა იყოს გადაგდებული.

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 პასუხისმგებლობა და არ უნდა აღემატებოდეს 24 საათს 2-8 °C -ზე, გარდა იმ შემთხვევებისა როცა გახსნა ხდება კონტროლირებად და გარანტირებულ ასეპტიკურ პირობებში.

მომზადებული ხსნარის გაყინვა არ შეიძლება.

*150 მგ და 60 მგ ფლაკონები (დოზა ერთჯერადი მოხმარებისათვის)*

*მომზადებული ხსნარის ვარგისობის ვადა*

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

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

*საინექციოდ მომზადებული პროდუქტის შემცველი ხსნარის ვარგისობის 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 პასუხისმგებლობა

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 გადაგდებისათვის**

გამოყენებული უნდა იქნას ადექვატური ასეპტიკური ტექნიკა.

##### **ინტრავენური ფორმა:**

განზავება

სიფრთხილვა 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 ბაქტერიოსტატიკური წყლის 20 მლ-ში, რომელიც თან ახლავს პრეპარატს. შედეგად ვლუბულობთ კონცენტრატს მრავალჯერადი შეყვანისათვის, რომელიც შეიცავს ტრასტუზუმაბის 21 მგ-ს 1 მლ-ში და რომლის pH არის 6.0. სხვა გამხსენელების გამოყენება არ არის რეკომენდებული.

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 შეანჯღრიოთ!**

##### **● 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 სეუწყოთ გახსნას. **არ შეანჯღრიოთ!**

##### **● ხსნარის მომზადების ინსტრუქციები - 60 მგ-იანი ფლაკონი:**

1. სტერილური შპრიცის გამოყენებით ლიოფილიზებული ჰერცეპტინის შემცველ ფლაკონში შეუშვით 3 მლ **სტერილური** საინექციო წყალი. წყლის ნაკადი მომართეთ ლიოფილიზატისაკენ

2. დაატრიალეთ სინჯარა ფრთხილად იმისათვის რომ ხელი სეუწყოთ გახსნას. **არ შეანჯღრიოთ!**

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

### **განზავების ინსტრუქციები:**

განსაზღვრეთ საჭირო ხსნარის რაოდენობა:

ტრასტუზუმაბის დარტყმითი დოზის- 4 მგ/კგ ტრასტუზუმაბი, 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)**

ტრასტუზუმაბის დარტყმითი დოზის- 8 მგ/კგ ტრასტუზუმაბი, 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 ქაფის 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 გადაგდება**

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

### 4.3 შეუთავსებლობა

ჰერცეპტინის ხსნარი შეთავსებადია პოლივინილქლორიდის და პოლიეთილენის ინფუზიურ პაკეტებთან.

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

არ შეიძლება ჰერცეპტინის შერევა და გახსნა სხვა პრეპარატებთან ერთად.

### 4.4 გამოშვების ფორმა და შეფუთვა

#### 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.

არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილას

ვერსია: მარტი 2013 წელი

#### *150 მგ-იანი ფლაკონები*

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

#### *440 მგ-იანი ფლაკონები*

დამზადებულია: F. Hoffmann-La Roche Ltd-სათვის, ბაზელი, შვეიცარია  
Genentech Inc-ის მიერ, სამხრეთ სან-ფრანცისკო, კალიფორნია, აშშ