

კადსილა®

ტრასტუზუმაბი ემთანზინი

1. აღწერილობა

1.1 პრეპარატის თერაპიული/ფარმაკოლოგიური ჯგუფი

ანტისხეულის კონიუგირებული ანტინეოპლასტიური/სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატი.

ATC კოდი: L01XC14

1.2 დოზირების ფორმა

კონცენტრატის სტერილური ფხვნილი საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად.

1.3 შეყვანის ფორმა

ინტრავენური.

1.4 სტერილობა/რადიოაქტიური მდგომარეობა

სტერილურია

1.5 ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: ტრასტუზუმაბი ემთანზინი

დოზირების ფორმები:

100 მგ-იანი ერთჯერადი გამოყენების კონცენტრატის ფლაკონი 5 მლ 20 მგ/მლ კონცენტრატის ტრასტუზუმაბ ემთანზინის საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად.

160 მგ-იანი ერთჯერადი გამოყენების კონცენტრატის ფლაკონი 8 მლ 20 მგ/მლ კონცენტრატის ტრასტუზუმაბ ემთანზინის საინფუზიო ხსნარის მოსამზადებლად.

2. კლინიკური მახასიათებლები

2.1 თერაპიული ჩვენება

ძუძუს კიბო

მეტასტაზური ძუძუს კიბო (MBC)

კადსილა მონოთერაპიის სახით ნაჩვენებია HER2-დადებითი არარეზექციული ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს ტრასტუზუმაბით და ტაქსანით ნამკურნალებ პაციენტებში.

2.2 დოზირება და მიღების წესი

პრეპარატების არევის თავიდან ასაცილებლად და დასარწმუნებლად, რომ ვიყენებთ ტრასტუზუმაბ ემთანზინს და არა ტრასტუზუმაბს, მნიშვნელოვანია პრეპარატის წარწერის შემოწმება ფლაკონზე.

კადსილას გამოყენება შესაძლებელია მხოლოდ ონკოლოგის მეთვალყურეობის ქვეშ.

კადსილა გამოიყენება სიმსივნის HER2-დადებითი სტატუსის შემთხვევაში, რომელიც განსაზღვრულია იმუნოჰისტოქიმიური (IHC) 3+ ქულით ან in situ

ჰიბრიდიზაციის (ISH) თანაფარდობით ≥ 2.0 ვალიდიური ტესტების საშუალებით.

ბიოლოგიური სამედიცინო პრეპარატის სავაჭრო დასახელება მკაფიოდ უნდა იყოს შეტანილი პაციენტის ისტორიაში.

პრეპარატის შეცვლა სხვა ბიოლოგიური სამედიცინო პრეპარატით შესაძლებელია მკურნალ ექიმთან შეთანხმებით.

ინტრავენური კადსილას ხსნარი და საინფუზიო ხსნარი უნდა მომზადდეს სამედიცინო პერსონალის მიერ და შეყვანილი იქნას ინფუზიის სახით. (იხ. ქვეთავი 4. 2 გამოყენების, მოპყრობისა და განადგურების ინსტრუქციები). არ შეიძლება პრეპარატის ინტრავენურად სწრაფად ან ბოლუსით შეყვანა.

შეყვანის სქემა

კადსილას რეკომენდირებული დოზაა - 3.6 მგ/კგ, რომელიც მიიღება ინტრავენური ინფუზიის სახით ყოველ 3 კვირაში ერთხელ (21 დღიანი ციკლი) დაავადების პროგრესირების ან სერიოზული ტოქსიურობის განვითარებამდე. საწყისი დოზა შეჰყავთ 90 წთ-ის განმავლობაში. აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება ინფუზიის დროს და ინფუზიის დასრულებიდან სულ მცირე 90 წთ-ის განმავლობაში - ცხელების, შემცივნების ან ინფუზიასთან დაკავშირებული სხვა რეაქციების შესაძლო განვითარების გამო. ასევე საჭიროა პრეპარატის შეყვანის პერიოდში ინფუზიის მიდამოს დაკვირვება, კანქვეშა ინფილტრატის შესაძლო განვითარების გამო. (იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, ექსტრავაზაცია).

წინა ინფუზიების კარგად გადატანის შემთხვევაში, კადსილას შემდეგი დოზის შეყვანა შეიძლება 30 წუთის განმავლობაში და პაციენტზე დაკვირვება უნდა მოხდეს ინფუზიის პერიოდში და მისი დამთავრებიდან სულ მცირე 30 წთ-ის განმავლობაში.

ინფუზიასთან დაკავშირებული სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში უნდა შეწყდეს კადსილას ინფუზია ან შემცირდეს მისი ინფუზიის სიჩქარე. (იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები). სიცოცხლისათვის საშიში სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში უნდა შეწყდეს კადსილათი მკურნალობა.

დოზის დაგვიანება ან გამოტოვება

გეგმური დოზის გამოტოვების შემთხვევაში პრეპარატი მიღებული უნდა იყოს რაც შეიძლება მალე: ნუ დაელოდებით შემდეგ დაგეგმილ ციკლს. მკურნალობის სქემა უნდა შედგეს ისე, რომ პრეპარატის ინფუზია მოხდეს ყოველ 3 კვირაში ერთხელ. ინფუზია უნდა ჩატარდეს იმ სიჩქარით, რომლის მიმართაც პაციენტის ამტანობა კარგია.

დოზის მოდიფიკაციები

სიმპტომური გვერდითი მოვლენების მართვა შეიძლება მოითხოვდეს კადსილას დროებით შეწყვეტას, მის მოხსნას ან დოზის შემცირებას იმ რეკომენდაციების მიხედვით, რომელიც მოცემულია ცხრილებში 1-5.

კადსილას დოზის გაზრდა მისი დოზის შემცირების შემდეგ არ არის რეკომენდირებული.

ცხრილი 1 დოზის შემცირების სქემა

დოზის შემცირების სქემა	დოზა
საწყისი დოზა	3.6 მგ/კგ
დოზის პირველი შემცირება	3 მგ/კგ
დოზის მეორედ შემცირება	2.4 მგ/კგ
დოზის შემდგომი შემცირების მოთხოვნა	მკურნალობის შეწყვეტა

ცხრილი 2 დოზის მოდიფიკაციების რეკომენდაციები ტრანსამინაზების (AST/ALT) მატების დროს

(იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, ჰეპატოტოქსიურობა.)

ხარისხი 2 ($> 2.5 - \leq 5 \times \text{ULN}$)	ხარისხი 3 ($> 5 - \leq 20 \times \text{ULN}$)	ხარისხი 4 ($> 20 \times \text{ULN}$)
მკურნალობა იგივე დოზით	არ ხდება კადსილას მიღება მანამ, სანამ AST/ALT არ აღდგება ≤ 2 ხარისხამდე და შემდეგ მკურნალობის განახლება 1 შემცირებული დოზით.	კადსილას შეწყვეტა

ALT = ალანინტრანსფერაზა; AST = ასპარტატტრანსფერაზა; ULN = ნორმის ზედა ზღვარი

ცხრილი 3 დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები ჰიპერბილირუბინემიის (AST/ALT) დროს

(იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, ჰეპატოტოქსიურობა.)

ხარისხი 2 ($> 1.5 - \leq 3 \times \text{ULN}$)	ხარისხი 3 ($> 3 - \leq 10 \times \text{ULN}$)	ხარისხი 4 ($> 10 \times \text{ULN}$)
არ ხდება კადსილას მიღება მანამ, სანამ საერთო ბილირუბინი არ აღდგება ≤ 1 ხარისხამდე და შემდეგ მკურნალობის განახლება იგივე დოზით.	არ ხდება კადსილას მიღება მანამ, სანამ საერთო ბილირუბინი არ აღდგება ≤ 1 ხარისხამდე და შემდეგ მკურნალობის განახლება 1 შემცირებული დოზით.	კადსილას შეწყვეტა

ცხრილი 4 დოზის მოდიფიკაციის რეკომენდაციები თრომბოციტოპენიის დროს

(იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, თრომბოციტოპენია)

ხარისხი 3	ხარისხი 4
25,000 - < 50,000/მმ ³	< 25,000/მმ ³
არ ხდება კადსილას მიღება მანამ, სანამ თრომბოციტოპენია არ აღდგება ≤ 1 ხარისხამდე ($\geq 75,000/\text{მმ}^3$) და შემდეგ მკურნალობის განახლება იგივე დოზით.	არ ხდება კადსილას მიღება მანამ, სანამ თრომბოციტოპენია არ აღდგება ≤ 1 ხარისხამდე ($\geq 75,000/\text{მმ}^3$) და შემდეგ მკურნალობის განახლება 1 დონით შემცირებული დოზით.

ცხრილი 5 დოზის მოდიფიკაცია მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის დროს
(იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია)

სიმპტომური გულის შეგუბებითი უკმარისობა CHF	LVEF <40%	LVEF 40% - $\leq 45\%$ და შემცირება $\geq 10\%$ საწყის მაჩვენებელთან შედარებით	LVEF 40% - $\leq 45\%$ და შემცირება $\leq 10\%$ საწყის მაჩვენებელთან შედარებით	LVEF > 45%
კადსილას შეწყვეტა	კადსილას მიღების შეჩერება. LVEF განმორებით შეფასება 3 კვირის შემდეგ. თუ LVEF <40%, ისევ სახეზეა, უნდა შეწყდეს კადსილას მიღება	კადსილას მიღების შეჩერება. LVEF განმორებით შეფასება 3 კვირის შემდეგ. თუ LVEF საწყისს მაჩვენებელთან შედარებით არ გაზრდილა 10%-ით უნდა შეწყდეს კადსილა	გაგრძელდეს კადსილას მიღება. LVEF განმორებით შეფასება 3 კვირის შემდეგ.	უნდა გაგრძელდეს კადსილას მიღება.

2.2.1 დოზირების სპეციალური ინსტრუქციები

ხანდაზმული პაციენტები

კადსილას დოზის კორექტირება არ მოითხოვება 65 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებში. (*იხ. ქვეთავი 2.4.4 გამოყენება გერიატრიაში*).

ბავშვები

კადსილას ეფექტურობა და უსაფრთხოება ბავშვებში შესწავლილი არ არის.

თირკმლის უკმარისობა

თირკმლის მსუბუქი ან ზომიერი უკმარისობის დროს კადსილას საწყისი დოზის კორექტირება არ არის საჭირო (*იხ. 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში*). თირკმლის მძიმე უკმარისობის დროს კადსილას დოზის კორექტირების საჭიროება მონაცემების სიმცირის გამო შესწავლილი არ არის.

ღვიძლის უკმარისობა

კადსილას ეფექტურობა და უსაფრთხოება ღვიძლის უკმარისობის დროს შესწავლილი არ არის.

2.3 წინააღმდეგჩვენებები

კადსილა წინააღმდეგჩვენებია კადსილას ან მისი შემადგენელი კომპონენტების მიმართ მომატებული მგრძობელობის დროს.

2.4 სიფრთხილე და განსაკუთრებული მითითებები

2.4.1 ზოგადი

კადსილათი მკურნალობისათვის დადასტურებული უნდა იყოს სიმსივნის HER2-დადებითი სტატუსი, რისი შეფასებაც ხდება HER2 ცილის მომატებული ექსპრესიით ან გენის ამპლიფიკაციით.

პულმონური ტოქსიურობა

კადსილაზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირებულია ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების (ILD) შემთხვევები, როგორცაა: პნევმონიტი, რაც ზოგჯერ რთულდება მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომით ან ლეტალური გამოსავლით. (*იხ. 2.5 არასასურველი გვერდითი მოვლენები*). ILD ნიშნებია: ქოშინი, მოთენთილობა, ხველა და ინფილტრატები ფილტვში.

ILD ან პნევმონიტის დიაგნოსტიკის შემთხვევაში კადსილათი მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს.

სიმსივნით და თანმხლები დაავადებებით გამოწვეული მოსვენებით მდგომარეობაში ქოშინის დროს კადსილათი მკურნალობისას აღინიშნება პულმონური გართულებების მომატებული რისკი.

ჰეპატოტოქსიურობა

კადსილაზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში გამოვლინდა პრეპარატის ჰეპატოტოქსიურობა, რომელიც ძირითადად ვლინდებოდა შრატში ტრანსამინაზების კონცენტრაციის ასიმპტომური მატებით (1-4 ხარისხის ტრანსამინიტი) (*იხ. ქვეთავი 2.6 არასასურველი გვერდითი მოვლენები*).

ტრანსამინაზების მატება ძირითადად გარდამავალი ხასიათის იყო, ყველაზე მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნებოდა მკურნალობის მე-8 დღეს და შემდგომ თერაპიის შემდგომ ციკლმადე მცირდება 1 ხარისხამდე. ასევე, გამოვლინდა კადსილას კუმულაციური ეფექტი ტრანსამინაზებზე. უმეტეს შემთხვევაში, ტრანსამინაზების მომატებული მაჩვენებლები უმჯობესდებოდა 1 ხარისხამდე ან უბრუნდებოდა ნორმას კადსილას ბოლო დოზის მიღებიდან 30 დღის განმავლობაში. კადსილაზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში დაფიქსირად სერიოზული ჰეპატობილიარული დარღვევები, მათ შორის ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზია (NRH), ზოგიერთ შემთხვევაში ადგილი ჰქონდა ფატალურ გამოსავალს, რომელიც გამოწვეული იყო წამლით ინდუცირებული ღვიძლის დაზიანებით. შესაძლებელია, აღწერილი შემთხვევების დროს გარკვეული როლი ითამაშეს თანმხლებმა დაავადებებმა და/ან თანმხლებმა მედიკამენტებმა, რომლებთანაც გააჩნიათ ჰეპატოქტოსიური მოქმედება.

ღვიძლის ფუნქცია უნდა გაკონტროლდეს მკურნალობის დაწყებამდე და კადსილას ყოველი დოზის მიღების წინ. ტრანსამინაზების და საერთო ბილირუბინის მაჩვენებლების მომატების გამო კადსილას დოზის შემცირება ან მკურნალობის შეწყვეტა აღწერილია ქვეთავში *2.2. დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაცია*.

კადსილას მიღება არ არის შესწავლილი იმ პაციენტებში, რომელთაც მკურნალობის დაწყებამდე შრატის ტრანსამინაზებისა $>2.5 \times \text{ULN}$ ან საერთო ბილირუბინის $>1.5 \times \text{ULN}$ აღნიშნული კონცენტრაცია ჰქონდათ. კადსილათი მკურნალობა სამუდამოდ უნდა შეწყდეს შრატის ტრანსამინაზებისა $>3 \times \text{ULN}$ და ამავდროულად საერთო ბილირუბინის $>2 \times \text{ULN}$, აღნიშნული კონცენტრაციების დროს. *ქვეთავ*

კადსილათი ნამკურნალებ პაციენტებსი ღვიძლის ბიოფსიით გამოვლინდა ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზიის (NRH) შემთხვევები. ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზია იშვიათი მდგომარეობაა, რომელიც ხასიათდება ღვიძლის პარენქიმის ფართოდ გავრცელებული კეთილთვისებიანი ტრანსფორმაციით მცირე რეგენერაციულ კვანძებად. ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზიამ შეიძლება გამოიწვიოს არაციროზული პორტული ჰიპერტენზია. ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზიის დიაგნოზი დასტურდება მხოლოდ ჰისტოპათოლოგიურად. ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზია შეიძლება ნავარაუდები იყოს ყველა იმ პაციენტში, რომელთაც აქვთ პორტული ჰიპერტენზია და/ან კომპიუტერული ტომოგრაფიიტ გამოვლენილი ციროზის-მაგვარი ცვლილებების პატერნით, მაშინ როდესაც აღინიშნება ტრანსამინაზების ნორმალური მაჩვენებლები და არ აღინიშნება ციროზის სხვა გამოვლინებების. ღვიძლის კვანძოვანი რეგენერაციული

ჰიპერპლაზიის დიაგნოსტიკის შემთხვევაში კადსილათი მკურნალობა საერთოდ უნდა შეწყდეს.

მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია

კადსილას მიღებისას აღინიშნება მარცხენა პარკუჭის დისფუნქციის განვითარების მომატებული რისკი. კადსილას მიღებისას დაფიქსირდა მარცხენა პარკუჭის განდევნის ფრაქციის დაქვეითება (LVEF) <40% და აქედან გამომდინარე, სიმპტომური გულის შეგუბებითი უკმარისობა (CHF) წარმოადგენს მისი განვითარების პოტენციურ რისკს. კადსილათი მკურნალობის დაწყებამდე და შემდეგ რეგულარული ინტერვალებით (მაგ. ყოველ 3 თვეში ერთხელ) უნდა ჩატარდეს სტანდარტული კარდიოლოგიური გამოკვლევები (ექოკარდიოგრაფია და MUGA სკანირება). კადსილათი მკურნალობა არ არის შესწავლილი იმ შემთხვევებში, როდესაც მკურნალობის დაწყებამდე LVEF იყო <50%-ზე ნაკლები. სპეციფიური რეკომენდაციები, რომლებიც ეხება დოზის მოდიფიკაციასა და შეწყვეტას მოცემულია ქვეთავში *2.2. დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაცია*.

ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები

კადსილათი მკურნალობა არ არის შესწავლილი იმ პაციენტებში, რომელთაც შეუწყდათ მკურნალობა ტრასტუმამბით ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციების (IRR) გამო; ასეთ პაციენტებში კადსილა რეკომენდირებული არ არის.

კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევებით გამოვლენილია ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები, რომლებიც ხასიათდება ერთი ან მეტი შემდეგი სიმპტომით: შეწითლება, შემცივნება, პირექსია, ქოშინი, ჰიპოტენზია, მსტვინავი სუნთქვა, ბრონქოსპაზმი და ტაქიკარდია. ზოგადად, ეს სიმპტომები არ არის მძიმე. (იხ. ქვეთავი 2.6.1 არასასურველი გვერდითი მოვლენები). პაციენტთა უმეტესობაში ეს რეაქციები გადის ინფუზიის დამთავრებიდან რამდენიმე საათის - დღის განმავლობაში. მძიმე IRR შემთხვევაში უნდა შეწყდეს კადსილას მიღება. სიცოცხლისათვის საშიში ინფუზიასთან - დაკავშირებული რეაქციების გამოვლენის შემთხვევაში კადსილა უნდა მოიხსნას სამუდამოდ. (იხ. ქვეთავი 2.2 *2.2. დოზირება და მიღების წესი, დოზის მოდიფიკაცია*).

ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები

ჰიპერმგრძობელობის რეაქციების მოსალოდნელი გამოვლენის გამო აუცილებელია პაციენტებზე დაკვირვება, განსაკუთრებით პირველი ინფუზიის დროს. კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევებით გამოვლენილია სერიოზული ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები, განსაკუთრებით ანაფილაქსიის მსგავსი რეაქციები. ინფუზიის ჩატარებისას ხელმისაწვდომი უნდა იყოს ასეთი მდგომარეობების დროს საჭირო

სამკურნალო პრეპარატები და ასევე გადაუდებელი დახმარებისათვის აუცილებელი აღჭურვილობა.

თრომბოციტოპენია

კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევებით გამოვლენილია თრომბოციტოპენია ან თრომბოციტების რიცხვის შემცირება. ასეთ პაციენტთა უმეტესობას აღენიშნებოდა 1 ან 2 ხარისხის თრომბოციტოპენია ($\geq 50,000/\text{მმ}^3$), რაც ძირითადად ვლინდებოდა მკურნალობის მე-8 დღისთვის და ჩვეულებრივ აღდგებოდა 0 ან 1 ხარისხამდე ($\geq 75,000/\text{მმ}^3$) შემდეგი დაგეგმილი დოზისთვის. კლინიკურ კვლევებში თრომბოციტოპენიის სიხშირე მაღალი იყო აზიის ქვეყნებში. აღწერილია ფატალური გამოსავალის მქონე სისხლდენის შემთხვევები. კადსილაზე ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში, აღწერილია მძიმე ჰემორაგიული გართულებები, მათ შორის ინტრაცერებრული სისხლჩაქცევა. ამასთან, ჰემორაგიების განვითარება არ იყო დამოკიდებული ეთნიკურ წარმომავლობაზე. ზოგიერთ აღწერილ შემთხვევებში პაციენტები იტარებდნენ მკურნალობას ანტიკოაგულანტებით. აუცილებელია მკაცრი მონიტორინგი იმ პაციენტებზე, რომელთაც აღენიშნებათ თრომბოციტოპენია ($\leq 100,000/\text{მმ}^3$) და მკურნალობენ ანტიკოაგულაციური პრეპარატებით. კადსილას თითოეული დოზის წინ უნდა შემოწმდეს თრომბოციტების რიცხვი. კადსილა არ არის შესწავლილი იმ პაციენტებში, რომლებშიც მკურნალობის დაწყებამდე თრომბოციტები რაოდენობა იყო $\leq 100,000/\text{მმ}^3$. მე-3 ან მეტი ხარისხის თრომბოციტოპენიის შემთხვევაში ($< 50,000/\text{მმ}^3$), ხდება კადსილას მიღების შეჩერება მანამ, სანამ თრომბოციტების რიცხვი არ დაუბრუნდება 1 ხარისხს ($\geq 75,000/\text{მმ}^3$). იხ. ქვეთავი 2.2. *დოზირება და მიღების წესი. დოზის მოდიფიკაცია.*

ნეიროტოქსიურობა

კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევებით გამოვლენილია ნეიროპათიის შემთხვევები, რომლებიც ძირითადად იყო 1 ხარისხის და სენსორული ტიპის. კადსილათი მკურნალობა დროებით უნდა შეჩერდეს, თუ პაციენტს აღენიშნება მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიროპათია მანამ, სანამ ნეიროპათია არ დაუბრუნდება ≤ 2 ხარისხს. აუცილებელია პაციენტებზე დაკვირება ნეიროტოქსიურობის ნიშნების/სიმპტომების გამოვლენის მიზნით.

ექსტრავაზაცია

კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევებში დაფიქსირდა მეორადი ექსტრავაზაციის შემთხვევები. ეს რეაქციები ძირითადად მსუბუქი ხასიათის იყო და ვლინდებოდა ერთეულად, მტკივნეულობით, კანის გაღიზიანებით ან საინფუზიო მიდამოს შეშუპებით. ეს სიმპტომები ძირითადად ინფუზიიდან 24 საათის განმავლობაში ვლინდებოდა. კადსილას ინფუზიის დროს განვითარებული ექსტრავაზაციის სპეციფიკური მკურნალობა არ არის ცნობილი. პრეპარატის შეყვანისას აუცილებელია საინფუზიო მიდამოზე დაკვირვება, რომ არ წარმოიქმნას კანქვეშა ინფილტრატი.

გავლენა ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობაზე
კვლევები ავტომანქანის მართვასა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე არ
ჩატარებულა.

2.4.2 ლაბორატორიული გამოკვლევები

იხ. ქვეთავი 2.3.1 ზოგადი, განსაკუთრებული მითითებები, ჰეპატოტოქსიურობა, თრომბოციტოპენია.

2.4.3 ურთიერთქმედება სხვა პრეპარატებთან და სხვა სახის ურთიერთქმედებები

სპეციალური კვლევები კადსილას და სხვა პრეპარატებს შორის ურთიერთქმედების შესასწავლად ადამიანებში არ ჩატარებულა. *In vitro* მეტაბოლური კვლევებით დადგინდა ადამიანის ღვიძლის მიკროსომებში, რომ DM1 - ტრასტუზუმაბ ემთანზინის კომპონენტი მეტაბოლიზდება ძირითადად CYP3A4 და შედარებით ნაკლებად CYP3A5-ით. *in vitro* პირობებში DM1 არ ახდენს P450-თი განპირობებული მეტაბოლიზმის ინდუქციას ან დათრგუნვას. CYP3A ინჰიბიტორებთან ერთად კადსილას მიღება ხდება სიფრთხილით.

2.5 გამოყენება განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.1 ორსულობა

კადსილას კლინიკური კვლევები ორსულებში არ ჩატარებულა. რეპროდუქციული და განვითარების ტოქსიკოლოგიის კვლევები არ არის ჩატარებული.

ორსულში კადსილას კომპონენტმა, ტრასტუზუმაბმა შეიძლება გამოიწვიოს ნაყოფის დაზიანება ან სიკვდილი. პოსტმარკეტინგული მონაცემებით ტრასტუზუმაბის მიღებისას ორსულებში დაფიქსირდა ოლიგოჰიდრამნიონის შემთხვევები, რასაც ზოგ შემთხვევაში თან ახლდა ფატალური პულმონური ჰიპოპლაზია. ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა მეითანზინზე, რომელიც მიეკუთვნება DM1-ს ანალოგიურ მეიტანსინოიდის კლასს, აჩვენა, რომ

DM1-ს კადსილას მიკროტუბულების მაინჰიბირებელ ციტოტოქსიურ კომპონენტს, სავარაუდოდ შეიძლება ჰქონდეს ტერატოგენული და პოტენციური ემბრიოტოქსიური მოქმედება.

კადსილას მიღება ორსულებში რეკომენდირებული არ არის. კადსილას მიღებისას დაორსულების შემთხვევაში, ორსულმა უნდა აცნობოს ექიმს, რომელიც განუმარტავს ნაყოფის დაზიანების რისკს. თუ ორსული მკურნალობს კადსილათი აუცილებელია დაკვირვება მულტიდისციპლინარული სამედიცინო გუნდის მიერ.

ქალები დაორსულების პოტენციალით

კადსილას მიღებისას და მისი მკურნალობის დასრულებიდან 6 თვის განმავლობაში, რეკომენდებულია ეფექტური კონტრაცეფციის გამოყენება.

2.5.2 მეტუპური დედები

არ არის ცნობილი, გამოიყოფა თუ არა კადსილა დედის რძით. რადგან წამლების უმეტესობა გამოიყოფა დედის რძით და კადსილამ შეიძლება გამოიწვიოს სერიოზული გვერდითი მოვლენები ბავშვში, ძუძუთი კვება უნდა შეწყდეს მკურნალობის დაწყებამდე. ძუძუთი კვება შესაძლებელია კადსილას შეწყვეტიდან 6 თვის შემდეგ.

2.5.3 გამოყენება პედიატრიაში

კადსილას ეფექტურობა და უსაფრთხოება 18 წლამდე ბავშვებში შესწავლილი არ არის.

2.5.4 გამოყენება გერიატრიაში

75 წლის და მეტი ასაკის პაციენტებში კადსილას ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ მონაცემები არასაკმარისია.

2.5.5 თირკმლის უკმარისობა

იხ. ქვეთავი 3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

2.5.6 ღვიძლის უკმარისობა

კადსილას ეფექტურობა და უსაფრთხოება ღვიძლის უკმარისობის დროს შესწავლილი არ არის.

2.6 არასასურველი გვერდითი მოვლენები

კლინიკური კვლევები

კლინიკურ კვლევებში კადსილას უსაფრთხოება გამოკვლეულია 880-ზე მეტ პაციენტში. მე-6 ცხრილში შეჯამებულია წამლის გვერდითი რეაქციები (ADR), რომლებიც აღწერილი იყო კადსილას კლინიკურ კვლევებში გამოყენებასთან დაკავშირებით.

ამ ქვეთავში გამოიყენება გვერდითი მოვლენების სიხშირის შემდეგი კატეგორიები: ძალიან ხშირი ($\geq 1/10$), ხშირი ($\geq 1/100 - < 1/10$), იშვიათი ($\geq 1/1,000 - < 1/100$).

ცხრილი 6 კადსილას მიღებისას გამოვლენილი გვერდითი მოვლენე ზის (ADR) შეჯამება

ADR (MedDRA)	კადსილა		
	ყველა ხარისხი (%) n = 884	3-5 ხარისხი (%) n = 884	სიხშირის კატეგორია
სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები			
ჰემორაგია	36.5	2.0	ძალიან ხშირი
თრომბოციტოპენია	31.4	11.3	ძალიან ხშირი
ანემია	17.3	3.5	ძალიან ხშირი
ნეიტროპენია	7.7	2.1	ხშირი
გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევები			
მარცხენა პარკუჭის დისფუნქცია	2.1	0.3	ხშირი
მხედველობის დარღვევები			
თვალის სიმშრალე	5.8	0.0	ხშირი

ADR (MedDRA)	კადსილა		
	ყველა ხარისხი (%) n = 884	3-5 ხარისხი (%) n = 884	სიხშირის კატეგორია
ორგანოთა სისტემა			
გრემლიანობა	4.8	0.0	ხშირი
მხედველობის დაბინდვა	5.1	0.0	ხშირი
კონიუნქტივიტი	4.2	0.0	ხშირი
კუჭ-ნაწლავის სისტემის დარღვევები			
გულისრევა	43.0	1.1	ძალიან ხშირი
ყაბზობა	26.5	0.6	ძალიან ხშირი
ღებინება	20.9	0.8	ძალიან ხშირი
დიარეა	21.3	1.0	ძალიან ხშირი
პირის სიმშრალე	18.7	0.0	ძალიან ხშირი
მუცლის ტკივილი	18.8	0.9	ძალიან ხშირი
სტომატიტი	15.0	0.1	ძალიან ხშირი
დისპეფსია	9.3	0.1	ხშირი
ზოგადი დარღვევები			
მოთენთილობა	46.4	3.2	ძალიან ხშირი
პირექსია	23.6	0.3	ძალიან ხშირი
ასთენია	14.1	0.9	ძალიან ხშირი
შემცივნება	10.7	0.0	ძალიან ხშირი
პერიფერიული შეშუპება	9.2	0.1	ხშირი
ჰეპატო-ბილიარული სისტემის დარღვევები			
ღვძლის უკმარისობა	0.5	0.5	
კვანძოვანი რეგენერაციული ჰიპერპლაზია	0.1	0.0	იშვიათი
პორტული ჰიპერტენზია	0.2	0.1	იშვიათი
იმუნური სისტემის დარღვევები			
მომატებული მგრძნობელობა პრეპარატის მიმართ	2.8	0.0	ხშირი
ინფექციები და ინფესტაციები			
შარდსადენი სისტემის ინფექციები	13.8	0.3	ძალიან ხშირი
დაზიანება, მოწამვლა და პროცედურული გართულებები			
ინფუზიასთან დაკავშირებული რეაქციები	4.5	0.1	ხშირი
გამოკვლევები			
ტრანსამინაზების მატება	28.6	7.2	ძალიან ხშირი
ტუტე ფოსფატაზას მატება	6.4	0.5	ხშირი
მეტაბოლიზმი და კვების დარღვევები			
ჰიპოკალემია	16.1	3.3	ძალიან ხშირი
ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელ-ქოვილოვანი სისტემის დარღვევები			
ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი	40.8	3.2	ძალიან ხშირი
ართრალგია	20.1	0.9	ძალიან ხშირი
მიალგია	12.4	0.3	ძალიან ხშირი

ADR (MedDRA)	კადსილა		
	ყველა ხარისხი (%) n = 884	3-5 ხარისხი (%) n = 884	სიხშირის კატეგორია
ორგანოთა სისტემა			
ნერვული სისტემის დარღვევები			
თავის ტკივილი	29.4	0.6	ძალიან ხშირი
პერიფერიული ნეიროპათია	22.5	1.7	ძალიან ხშირი
თავბრუსხვევა	10.0	0.3	ხშირი
დისგისია	7.9	0.0	ხშირი
ფსიქიატრიული დარღვევები			
უძილობა	11.9	0.2	ძალიან ხშირი
სუნთქვის სისტემა, გულმკერდისა და შუასაყრის ორგანოთა დარღვევები			
ცხვირიდან სისხლდენა	25.2	0.5	ძალიან ხშირი
ხველა	20.5	0.1	ძალიან ხშირი
ქოშინი	14.8	15	ძალიან ხშირი
პნევმონტი	0.8	0.1	იშვიათი
კანი და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები			
გამონაყარი	13.0	0.0	ძალიან ხშირი
ქავილი	5.5	0.1	ხშირი
ვასკულარული დარღვევები			
ჰიპერტენზია	6.6	1.0	ხშირი

2.5.1 ლაბორატორიული გამოკვლევების დარღვევები

მომდევნო ცხრილში მოცემულია კადსილაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევის DM4370g/BO21977 დროს გამოვლენილი ლაბორატორიული გამოკვლევების ცვლილებები.

ცხრილი 7 DM4370g/BO21977 კვლევაში გამოვლენილი ლაბორატორიული გამოკვლევების ცვლილებები.

პარამეტრი	ტრასტუზუმაბის ემთანზინი		
	ყველა ხარისხის%	მე-3 ხარისხის%	მე-4 ხარისხის%
ღვიძლის			
მომატებული ბილირუბინი	20	<1	0
მომატებული AST	98	7	<1
მომატებული ALT	82	5	<1
ჰემატოლოგიური			
თრომბოციტების რიცხვის შემცირება	84	14	3
ჰემოგლობინის დაქვეითება	62	4	1
ნეიტროფილების რიცხვის შემცირება	39	4	<1

კალიუმი			
კალიუმის დონის დაქვეითება	34	3	<1

2.7 ჭარბი დოზირება

ტრასტუზუმაბ ემთაზინის ანტიდოტი არ არის ცნობილი. ტრასტუზუმაბ ემთაზინის დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში აუცილებელია პაციენტზე დაკვირვება. ტრასტუზუმაბ ემთაზინით მკურნალობისას დაფიქსირებული დოზის გადაჭარბების შემთხვევების უმეტესობა დაკავშირებული იყო თრომბოციტოპენიასთან და დაფიქსირდა ლეტალური გამოსავალის 1 შემთხვევა. ფატალურ შემთხვევაში პაციენტმა ტრასტუზუმაბ ემთაზინი მიიღო 6 მგ/კგ დოზით და გარდაიცვალა ჭარბი დოზის მიღებიდან 3 კვირის შემდეგ. კავშირი კადსილას მიღებასა და ლეტალურ გამოსავალს შორის დადგენილი არ არის.

3. ფარმაკოლოგიური თვისებები და მახასიათებლები

3.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

3.1.1. მოქმედების მექანიზმი

კადსილა, ტრასტუზუმაბის ემთაზინი, წარმოადგენს HER2-დამიზნებით ანტისხეული-პრეპარატის კონიუგატს, რომელიც შეიცავს ჰუმანიზებულ ანტი-HER2 IgG1, ტრასტუზუმაბს, რომელიც კოვალენტურად არის დაკავშირებული მიკროტუბულურ მაინჰიბირებელ პრეპარატთან DM1 (მეინტენზინის დერივატი) მტკიცე თიოეთერული დამაკავშირებელით MCC (4-[N-მალეიმიდომეთილ] ციკლოჰექსან-1-კარბოქსილატი). ემთაზინი მიეკუთვნება MCC-DM1 კომპლექსს. ტრასტუზუმაბის თითოეულ მოლეკულასთან დაკავშირებულია საშუალოდ 3.5 DM1 მოლეკულა.

DM1 -ს კონიუგაცია ტრასტუზუმაბთან განაპირობებს ციტოტოქსიური პრეპარატის სელექტიურ მიტანას HER2-ჭარბი ექსპრესიის მქონე სიმსივნურ უჯრედებთან და ამდენად ზრდიან DM1-ს შიდაუჯრედულ შეღწევადობას უშუალოდ ავთვისებიან უჯრედში. HER2-თან დაკავშირების შემდეგ, ტრასტუზუმაბ ემთაზინი განიცდის რეცეპტორ-დამოკიდებულ ინტერნალიზაციას და შემდეგ ლიზოსომურ დეგრადაციას, რის შემდეგ ხდება DM1-შემცველი ციტოტოქსიური კატაბოლური პროდუქტების გამონთავისუფლება (ძირითადად ლიზინ-MCC-DM1).

კადსილას ახასიათებს ორივეს-ტრასტუზუმაბისა და DM1-ს მოქმედების მექანიზმი .

- ტრასტუზუმაბ ემთაზინი ტრასტუზუმაბის მსგავსად უკავშირდება HER2-ის უჯრედგარეთა დომენის IV დომენს (ECD), ასევე Fc γ რეცეპტორებსა და კომპლემენტს C1q. გარდა ამისა, კადსილა ტრასტუზუმაბის მსგავსად თრგუნავს HER2 ECD-ის გამოყოფას, აინჰიბირებს სიგნალირებას ფოსფატიდილინოზიტოლ 3-კინაზას (PI3-K) გზით და იწვევს ანტისხეულ-

დამოკიდებულ უჯრედული ციტოტოქსიურობის (ADCC) განვითარებას ძუძუს კიბოს HER2 მომატებული ექსპრესიის მქონე უჯრედებში.

- DM1, კადსილას ციტოტოქსიური კომპონენტი, უკავშირდება ტუბულინს. ტუბულინის პოლიმერიზაციის ინჰიბირების გზით, ორივე - DM1 და კადსილა ახდენენ უჯრედის ციკლის G2/M ფაზის შეწყვეტას, რაც იწვევს უჯრედის აპოფტოზს და სიკვდილს. *in vitro* ციტოტოქსიურობის ანალიზების შედეგების მიხედვით, DM1 20-200 ჯერ უფრო ძლიერია, ვიდრე ტაქსანები და „ვინკა“ ალკალოიდები. MCC დამაკავშირებელი/ლინკერი ზღუდავს DM1-ს სისტემურ გამოყოფას და ზრდის მის დამიზნებით მიწოდებას, რაც ვლინდება DM1-ის ძალიან დაბალი კონცენტრაციით სისხლის პლაზმაში.
- 3.1.2 კლინიკური/ეფექტურობის კვლევები
ეფექტურობა
მეტასტაზური ძუძუს კიბო

TDM4370g/BO21977 - III ფაზის რანდომიზებული მულტიცენტრული საერთაშორისო ღია კლინიკური კვლევა ჩატარდა HER2-დადებითი არარეგულარული ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს (MBC) მქონე პაციენტებში, რომლებიც ნამკურნალები იყვნენ ადიუვანტურად ტაქსანებითა და ტრასტუზუმაბით და რომლებსაც აღენიშნათ რეციდივი ადიუვანტური მკურნალობის დასრულებიდან 6 თვის განმავლობაში. კვლევაში ჩართვამდე უნდა დადასტურებულიყო HER2-დადებითი სტატუსი IHC-ით 3+ ქულა ან ISH-ით - გენური ამპლიფიკაცია. კვლევის სამკურნალო ჯგუფებში პაციენტებისა და სიმსივნის საწყისი მახასიათებლები კარგად იყო დაბალანსებული. კადსილას ჯგუფში პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 53 წ., პაციენტთა უმეტესობა (99.8%) იყო მდედრობითი სქესის, კავკასიელი (72%), და 57%-ს ჰქონდა ესტროგენ-რეცეპტორულ-დადებითი და/ან პროგესტერონ-რეცეპტორულ-დადებითი დაავადება. ამ კვლევით შედარებული იქნა კადსილას და ლაპატინიბი+კაპეციტაბინის ეფექტურობა და უსაფრთხოება. კვლევაში მთლიანად ჩართული იყო 991 პაციენტი, რომლებიც დაიყო ორად: კადსილა და ლაპატინიბი+კაპეციტაბინის ჯგუფებად

- კადსილას ჯგუფი: კადსილა 3.6 მგ/კგ ინტრავენურად (I.V) 30-90 წთ-ის განმავლობაში 21 დღიანი ციკლის პირველ დღეს.
- საკონტროლო ჯგუფი (ლაპატინიბი+კაპეციტაბინი): ლაპატინიბი 1250 მგ დღეში 21-დღიანი ციკლის ყოველ დღე ერთხელ დღეში პერორალურად + კაპეციტაბინი 1000 მგ/მ² პერორალურად დღეში ორჯერ 21-დღიანი ციკლის 1-14 დღეებში.

პირველადი ეფექტურობის სამიზნეები იყო: პროგრესირების გარეშე პერიოდი (PFS), რომლის შეფასება ხდებოდა დამოუკიდებელი კომიტეტის მიერ (IRC),

საერთო გადარჩენადობა (OS) და ორიენტალური (1-და 2-წლიანი) გადარჩენადობის სიხშირეები.

სიმპტომების პროგრესირებამდე გასული დრო, რომელიც განისაზღვრება კვლევების გამოსავლების ინდექსების (TOI-B) ქვეშეკალის 5-ქულიანი შემცირებით. აღნიშნული შკალა შედგენილია ძუძუს კიბოს თერაპიის ცხოვრების ხარისხზე ფუნქციური შეფასების (FACT-B QoL) კითხვარის მიერ. კლინიკურად მნიშვნელოვნად ითვლება TOI-B -ს 5 ქულიანი ცვლილება.

ცხრილი 8. TDM4370g/BO21977 (EMILIA) კვლევის ეფექტურობის მონაცემების შეჯამება

	ლაპატინიბი+კაპეციტაბინი N=496	ტრასტუზუმაბ ემტანზინი N= 495
პირველადი სამიზნეები		
IRC- შეფასებული PFS		
პაციენტთა საერთო რიცხვი (%) PFS-ით	304 (61.3%)	265 (53.5%)
PFS-ის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	6.4	9.6
Hazard Ratio (სტრატეფიცირებული*)	0.650	
95% CI Hazard Ratio-სთვის	(0.549 , 0.771)	
p-მნიშვნელობა (Log-Rank ტესტი, სტრატეფიცირებული*)	<0.0001	
საერთო გადარჩენადობა**		
გარდაცვლილი პაციენტების რიცხვი (%)	182 (36.7%)	149 (30.1%)
გადარჩენადობის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	25.1	30.9
Hazard Ratio (სტრატეფიცირებული*)	0.682	
95% CI Hazard Ratio-თვის	(0.548, 0.849)	
p-მნიშვნელობა (Log-Rank ტესტი)	0.0006	
ორიენტირი 1 წლიანი გადარჩენადობის სიხშირე (95% CI)	78.4% (74.62, 82.26)	85.2% (81.99, 88.49)
ორიენტირი 2 წლიანი გადარჩენადობის სიხშირე (95% CI)	51.8% (45.92, 57.73)	64.7% (59.31, 70.19)
მთავარი მეორადი სამიზნეები		
მკვლევის მიერ შეფასებული PFS		
პაციენტთა რიცხვი (%) PFS-ით	335 (67.5%)	287 (58.0%)
PFS-ის საშუალო ხანგრძლივობა (თვეები)	5.8	9.4
HR (95% CI)	0.658 (0.560, 0.774)	
p-მნიშვნელობა (Log-Rank ტესტი*)	<0.0001	
ობიექტური პასუხის სიხშირე		
პაციენტები „გაზომვადი დაავადებით“	389	397
პაციენტთა საერთო რიცხვი OR-ით (%)	120 (30.8%)	173 (43.6%)
Diff, (95% CI);	12.7% (6.0%, 19.4%)	
p (Mantel-Haenszel chi-კვადრატული ტესტი*)	0.0002	
ობიექტური პასუხის ხანგრძლივობა (თვეები)		
პაციენტთა საერთო რიცხვი OR-ით (%)	120	173
საშუალო 95% CI	6.5 (5.45, 7.16)	12.6(8.38, 20.76)
დრო სიმპტომების პროგრესირებამდე		
შეფასებული პაციენტების რიცხვი	445	450
პაციენტთა რიცხვი(%) სიმპტომური პროგრესიით	257 (57.8%)	246 (54.7%)
სიმპტ. პროგრესიით მიღწევის საშ. დრო (თვეები)	4.6	7.1
HR, 95% CI	0.796 (0.667, 0.951)	
p-მნიშვნელობა(Log-Rank ტესტი*)	0.0121	

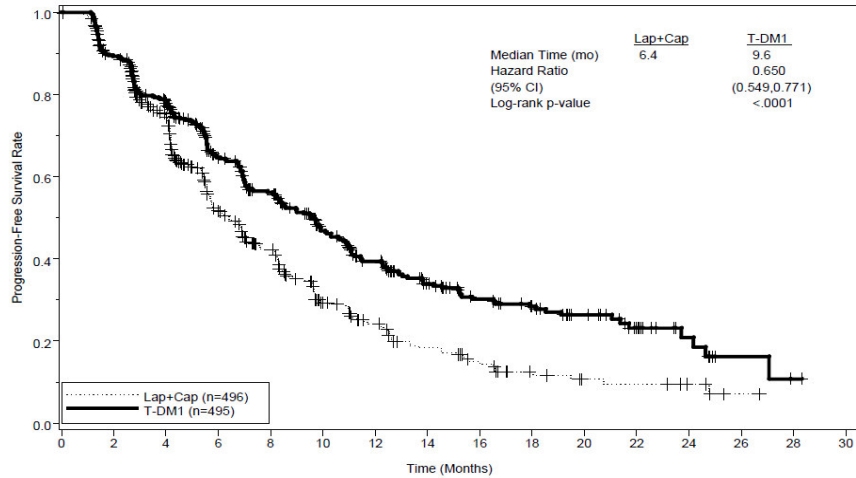
PFS: პროგრესირების გარეშე პერიოდი; OR: ობიექტური პასუხი.

* სტრატეგიცირებულია: მსოფლიო რეგიონი (აშშ, დასავლეთ ევროპა და სხვა), ქიმიოთერაპიული რეჟიმების რაოდენობა, რომლებიც გამოიყენება ადგილობრივად გავრცელებული ან მეტასტაზური დაავადების (0-1 vs. >1), და ვისცერული vs. არავისცერული დაავადება.

** საერთო გადარჩენადობის (OS) პირველი შუალედური ანალიზი ჩატარდა მაშინ, როდესაც განხორციელდა პირველადი PFS-ის დროს. მყარი სამკურნალო ეფექტი იყო ნაჩვენები, მაგრამ წინასწარი ეფექტურობის პრე-სპეციფიური საზღვრები არ იყო გადალახული. OS-ის მეორე შუალედური ანალიზი განხორციელდა მაშინ, როდესაც 331 OS-ის მოვლენა იყო გამოვლენილი და შედეგები მოცემულია ამ ცხრილში.

მკურნალობის სარგებლიანობა ნაჩვენები იყო იმ პაციენტთა ქვეჯგუფში, რომელთაც მეტასტაზური დაავადების გამო არ მიუღიათ სისტემური ანტისიმციკლური მკურნალობა (n=118); შესაძლებლობის კოეფიციენტი (HR) PFS-თვის იყო - 0.51 (95% CI: 0.30, 0.85) და OS-0.61 (95% CI: 0.32, 1.16) შესაბამისად. კადსილას ჯგუფისთვის PFS-სა და OS-ის მედიანა იყო 10.8 თვე და ვერ იქნა გადალახული, შესაბამისად 5.7 თვესა და 27.9 თვესთან შედარებით - ლაპატინიბი + კაპეციტაბინის ჯგუფთან შედარებით.

გრაფიკი 1 IRC-შეფასებული პროგრესირების გარეშე პერიოდის კაპლან-მაიერის მრუდი

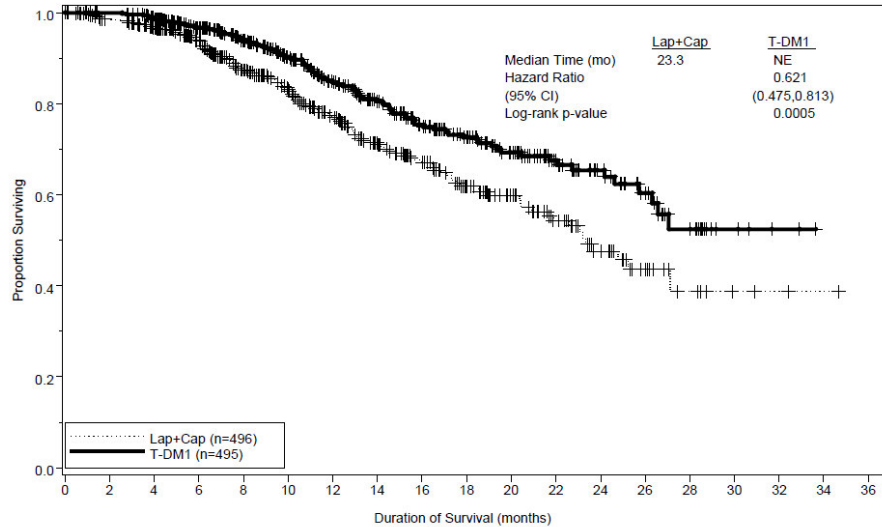


Number at Risk:

Lap+Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

გრაფიკი 2. საერთო გადარჩენადობის კაპლან-მაიერის მრუდი



Number at Risk:

Lap+Cap	496	469	438	364	296	242	195	155	129	97	74	52	31	17	7	3	2	1	0
T-DM1	495	484	461	390	331	277	220	182	149	123	96	67	46	29	16	5	2	0	0

T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

TDM4450g/BO21976 II ფაზის რანდომიზებული მულტიცენტრული ღია კვლევა კადსილას ეფექტურობის შესაფასებლად ტრასტუზუმაბი+დოცეტაქსელის კომბინაციასთან შედარებით HER2-დადებით MBC-ის მქონე არანამკურნალებ პაციენტებში. პაციენტები რანდომიზირებულები იყვნენ 2 ჯგუფად: ერთი ჯგუფი იღებდა კადსილას 3.6 მგ/კგ დოზით ი. ვ. ყოველ 3 კვირაში ერთხელ (n=67). მეორე ჯგუფი-ტრასტუზუმაბს 8 მგ/კგ დატვირთვის დოზით ი. ვ. და შემდეგ - 6 მგ/კგ ი.ვ. ყოველ 3 კვირაში ერთხელ + დოცეტაქსელი 75–100 მგ/მ² ი. ვ. ყოველ 3 კვირაში ერთხელ (n=70).

პირველადი სამიზნე იყო PFS, რომელიც შეფასებული იყო მკვლევარის მიერ. მედიანა PFS ტრასტუზუმაბი+დოცეტაქსელის ჯგუფში შეადგენდა - 9.2 თვეს, კადსილას ჯგუფში- 14.2 თვეს. (HR, 0.59; p = 0.035). შემდგომი დაკვირვების მედიანა ორივე ჯგუფში შეადგენდა დაახლოებით 14 თვეს. ORR ტრასტუზუმაბი+დოცეტაქსელის ჯგუფში იყო 58.0%, კადსილას ჯგუფში- 64.2%. მკურნალობაზე პასუხის ხანგრძლივობის მედიანა კადსილას ჯგუფში არ იქნა მიღწეული საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, სადაც პასუხის ხანგრძლივობის მედიანა შეადგენდა 9.5 თვეს.

FACT-B TOI ქულების გაუარესება კადსილას ჯგუფში უფრო მოგვიანებით გამოვლინდა საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით (სიმპტომების პროგრესირების საშუალო დრო კადსილას ჯგუფში იყო 7.5თვე, საკონტროლო ჯგუფში- 3.5 თვე; HR, 0.58; p = 0.022).

II ფაზის ერთჯგუფიანი, ღია, TDM4374გ კვლევა კადსილას ეფექტურობის შესაფასებლად HER2-დადებითი არაგანკურნებადი ადგილობრივად, გავრცელებული ან მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს. ყველა პაციენტს ჩატარებული ჰქონდა მკურნალობა HER2-ზე მოქმედი პრეპარატებითა (ტრასტუზუმაბი და ლაპატინიბი), და ქიმიოთერაპიით (ანტრაციკლინი, ტაქსანი და კაპეციტაბინი) ნეoadიუვანტური, ადიუვანტური, ლოკალურად გავრცელებული ან მეტასტაზური მკურნალობის რეჟიმით. პაციენტის მიერ მიღებული სიმსივნის საწინააღმდეგო პრეპარატების საშუალო რაოდენობა ნებისმიერ რეჟიმში შეადგენდა - 8.5 -ს (მერყეობა 5–19) და მეტასტაზურში იყო -7 (მერყეობა 3–17). ეს სამკურნალო რეჟიმები მოიცავდა ყველა იმ პრეპარატს, რომელიც გამოიყენება ძუძუს კიბოს მკურნალობის დროს.

პაციენტები, (n=110) რომლებიც იღებდნენ კადსილას 3.6 მგ/კგ ი.ვ. ყოველ 3 კვირაში ერთხელ დაავადების პროგრესირებამდე ან მნიშვნელოვანი ტოქსიურობის განვითარებამდე.

ძირითადი ეფექტურობის ანალიზი იყო ORR შეფასება რადიოლოგიურ მონაცემებზე დაყრდნობით და ობიექტური პასუხის ხანგრძლივობა. ORR იყო 32.7% (95% CI: 24.1, 42.1), მკურნალობაზე პასუხი- $n=36$, რაც შეფასებული იყო ორივეს- IRC და მკვლევარის მიერ. ობიექტური პასუხის ხანგრძლივობის მედიანა მაჩვენებელი, რაც შეფასდა IRC-მიერ, ვერ იყო მიღწეული (95% CI, 4.6 თვე).

3.1.3 იმუნოგენურობა

როგორც სხვა პროტეინების შემთხვევაში, შესაძლებელია ტრასტუმაბ ემთაზინმაც გამოიწვიოს იმუნური პასუხი. კადსილათი მკურნალობის საპასუხოდ წარმოქმნილი ანტითერაპიული ანტისხეულების გამოსავლენად სხვადასხვა დროს შესწავლილი იყო ექვს კლინიკურ კვლევაში მონაწილე 836 პაციენტი. 44 პაციენტის (5.3%) შემთხვევაში გამოვლენილი იყო დადებითი პასუხები კადსილას საწინააღმდეგო ანტისხეულების მხრივ კადსილას ერთი ან მეტი დოზის მიღების შემდეგ, მათგან 28 პაციენტის შემთხვევაში საწყისი პასუხები იყო ნეგატიური. დღესდღეობით, უცნობია ტრასტუმაბ ემთაზინის საწინააღმდეგო ანტისხეულების კლინიკური მნიშვნელობა.

იმუნოგენურობის გამოკვლევის შედეგები დამოკიდებულია სახვადასხვა ფაქტორებზე, მათ შორის გამოკვლევის მგრძობელობაზე, მეთოდოლოგიაზე, სინჯის აღების დროზე, სინჯის დამუშავებაზე, თანმხლებ მედიკამენტებზე და დაავადებებზე. ამის გამო, შეიძლება დამაბნეველი ან მცდარი იყოს კადსილას და სხვა სამედიცინო პროდუქტების საწინააღმდეგო ანტისხეულების წარმოქმნის სიხშირის შედარება.

3.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

3.2.1 აბსორბცია

კადსილა ინტრავენურად შეიყვანება. სხვა გზით შეყვანის შესახებ კვლევები არ ჩატარებულა.

3.2.2 განაწილება

3 კვირაში ერთხელ კადსილას ინტრავენურად შეყვანისას აღინიშნება მისი ხაზოვანი ფარმაკოკინეტიკა დოზის ცვლილებასთან 2.4 მგ/კგ- 4.8 მგ/კგ. 1.2 მგ/კგ ან ნაკლები დოზით მიღებისას აღინიშნა სწრაფი კლირენსი. TDM4370g/BO21977 კვლევაში, რომელშიც პაციენტები იღებდნენ კადსილას ყოველ 3 კვირაში ერთხელ 3.6 მგ/კგ დოზით ტრასტუმაბ ემთაზინის შრატში საშუალო მაქსიმალური კონცენტრაცია იყო (C_{max}) დაახლოებით - 83.4 (± 16.5) $\mu\text{g}/\text{mL}$. პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურ ანალიზზე დაყრდნობით, ინტრავენურად შეყვანის შემდეგ ტრასტუმაბ ემთაზინის განაწილების ცენტრალური მოცულობა შეადგენდა 3.13 ლ-ს და უახლოვდებოდა პლაზმურ მოცულობას.

3.2.3 მეტაბოლიზმი

ტრასტუზუმაბ ემთაზინი კატაბოლიზდება უჯრედული ლიზოსომების მიერ პროტეოლიზის გზით ციტოქრომ P450-ის იზოფერმენტების მნიშვნელოვანი მონაწილეობის გარეშე. კატაბოლიტები, მათ შორის Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 და DM1 დაბალი კონცენტრაციით აღმოჩენილია სისხლის პლაზმაში. TDM4370g/BO21977 კვლევაში, DM1 მაქსიმალური კონცენტრაციის საშუალო მაჩვენებელი პირველი ციკლის დროს იყო დაბალი და მისი საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა - 4.61 ± 1.61 ნგ/მლ-ს.

In vitro მეტაბოლურმა კვლევებმა ადამიანის ღვიძლის მიკროსომებში აჩვენა, რომ ტრასტუზუმაბის ემთაზინის კომპონენტი DM1 მეტაბოლიზდება ძირითადად CYP3A4-ით და შედარებით ნაკლებად CYP3A-ით.

3.2.4 გამოყოფა

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურ (PK) ანალიზზე დაყრდნობით კადსილას ინტრავენურად შეყვანისას HER2-დადებითი ძუძუს მეტასტაზური ძუძუს კიბოს დროს, კადსილას კლირენსი შეადგენდა 0.68 ლ/დღეში და ელიმინაციის ნახევრადდაშლის პერიოდი ($t_{1/2}$) იყო - 4 დღე. კადსილას კუმულაცია არ გამოვლენილა 3 კვირაში ერთხელ ინტრავენურად შეყვანის დროს. პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურ (PK) ანალიზზე დაყრდნობით (n=671), სხეულის წონა, ალბუმინი, გაზომვადი კერების უდიდესი დიამეტრი შეფასებული RECIST-ის მიერ, HER2-ის ECD, ტრასტუზუმაბის საწყისი კონცენტრაციები და AST სტატისტიკურად მნიშვნელოვან ფარმაკოკინეტიკურ კოვარიაციებად იყო განსაზღვრული ტრასტუზუმაბ ემთაზინის ფარმაკოკინეტიკური პარამეტრებისათვის. მიუხედავად ამისა, ამ კოვარიაციების ეფექტის სიდიდემ ტრასტუზუმაბ ემთაზინის ექსპოზიციაზე აჩვენა, რომ გარდა სხეულის წონისა, მათ არ აქვთ კლინიკურად რაიმე მნიშვნელოვანი ეფექტი კადსილას ექსპოზიციაზე.

აქედან გამომდინარე, კადსილას დოზა 3.6 მგ/კგ 3 კვირაში ერთხელ სხვა კოვარიაციების კორექციის გარეშე - ყველაზე შესაბამისია. არაკლინიკურ კვლევებში ტრასტუზუმაბი ემთაზინის კატაბოლური პროდუქტები DM1, Lys-MCC-DM1 და MCC-DM1 ძირითადად გამოიყოფა ნაღველით და მინიმალურად - შარდით.

3.2.5 ფარმაკოკინეტიკა განსაკუთრებულ პოპულაციებში

კადსილას პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ რასა არ ახდენს გავლენას მის ფარმაკოკინეტიკაზე. რადგან კლინიკურ კვლევებში კადსილას იღებდნენ ძირითადად ქალები, სქესის გავლენა კადსილას ფარმაკოკინეტიკაზე შესწავლილი არ არის.

გამოყენება გერიატრიაში

კადსილას პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ასაკი არ ახდენს გავლენას კადსილას ფარმაკოკინეტიკაზე. კადსილას ფარმაკოკინეტიკური მაჩვენებლების მნიშვნელოვანი განსხვავებები არ გამოვლენილა < 65 წლამდე (n=577), 65 -75 წლამდე (n=78) და >75წ. ასაკის პაციენტებს შორის (n=16).

თირკმლის უკმარისობა

კადსილას პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ კრეატინინის კლირენსი არ ახდენს გავლენას კადსილას ფარმაკოკინეტიკაზე. თირკმლის მსუბუქი (კრეატინინის კლირენსი CLcr 60–89 მლ/წთ, n=254) ან ზომიერი (CLcr 30–59 მლ/წთ, n=53) უკმარისობის დროს კადსილას ფარმაკოკინეტიკა ისეთივეა, როგორც თირკმლის ნორმალური ფუნქციის დროს (CLcr \geq 90 მლ/წთ, n=361). თირკმლის მძიმე უკმარისობის დროს (CLcr 15–29 მლ/წთ) კადსილას ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები შეზღუდულია (n=1), ამდენად დოზირების რეკომენდაციის მიღება არ ხდება.

ღვიძლის უკმარისობა

ღვიძლის უკმარისობისას კადსილას ფარმაკოკინეტიკური კვლევები არ ჩატარებულა.

3.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოება

3.3.1 კანცეროგენობა

ტრასტუზუმაბ ემთანზინის კანცეროგენობა შესწავლილი არ არის.

3.3.2 მუტაგენობა

DM1-ის *in vitro* ბაქტერიული შექცევადი მუტაციური გამოკვლევით მუტაგენობა არ გამოვლენილა. მაკაკას ჯიშის მაიმუნებში ტრასტუზუმაბ ემთანზინის *in vivo* მიკრობირთვული ანალიზით ძვლის ტვინის ქრომოსომული დაზიანება არ გამოვლენილა, თუმცა ვირთაგვების ძვლის ტვინის მიკრობირთვული ანალიზით DM1 -ის ერთჯერადი დაბალი დოზის შეყვანისას ისეთი კონცენტრაციით, რაც იქმნება ადამიანებში კადსილას მიღებისას, აღინიშნა მიკრობირთვების ფორმირება, რაც ადასტურებს ტრასტუზუმაბ ემთანსინის ანეუგენ და/ან კლასტროგენობას.

3.3.3 ნაყოფიერების დარღვევა

ცხოველებში ტრასტუზუმაბ ემთანზინის სპეციალური ემბრიო-ფეტალური განვითარების კვლევები არ ჩატარებულა, თუმცა ცხოველებზე ჩატარებული ტოქსიურობის კვლევების მიხედვით, ტრასტუზუმაბ ემთანსინის მიღებისას მოსალოდნელია ნაყოფიერების დარღვევა.

3.3.4 ტერატოგენობა

ცხოველებში ტრასტუზუმაბ ემთანზინზე სპეციალური ემბრიო-ფეტალური განვითარების კვლევები არ ჩატარებულა. კლინიკურ პრაქტიკაში დაფიქსირდა მოულოდნელი ტრასტუზუმაბ ემთანსინის განვითარებითი ტოქსიურობა. გარდა ამისა, არაკლინიკურმა კვლევებმა მეითანსინზე, რომელიც წარმოადგენს DM1-ს ანალოგიურ მეიტანსინოიდის კლასს, აჩვენა, რომ

კადსილას კომპონენტ DM1-ს შეიძლება ჰქონდეს ტერატოგენული და ძლიერი ემბრიოტოქსიური მოქმედება.

4. ფარმაცევტული მახასიათებლები

4.1. შენახვის პირობები

ფლაკონები

ფლაკონები ინახება 2--8°C ტემპერატურაზე.

არ შეიძლება პრეპარატის გამოყენება შენახვის ვადის (EXP) გასვლის შემდეგ, რაც მითითებულია შეფუთვაზე.

მომზადებული ხსნარის შენახვის პერიოდი

ფლაკონები, რომლებიც გახსნილია სტერილურ საინექციო წყალში გამოყენებული უნდა იყოს დაუყოვნებლივ. გამზადებული ხსნარი ინახება მას. 24 სთ-ის განმავლობაში განმავლობაში მაცივარში 2°C – 8°C- ტემპერატურაზე. არ შეიძლება მომზადებული ხსნარის გაყინვა ან შენჯღრევა.

გახსნილი პრეპარატის შემცველი საინფუზიო ხსნარის შენახვის პერიოდი

ტრასტუზუმაბ ემთანზინი გახსნილი 0.45% ან 0.9% -ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში, რომელიც მოთავსებულია პოლივინილქლორიდის ან ლატექსისა და პოლივინილქლორიდისაგან თავისუფალ პოლიოლეფინის კონტეინერში, შეიძლება შეინახოს 24 სთ განმავლობაში მაცივარში 2°C - 8°C- ტემპერატურაზე. 0.9% -ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში განზავებისას შენახვის შემთხვევაში აუცილებელია ვიზუალური დაკვირვება მყარი ნაწილაკების აღმოსაჩენად, გარდა ამისა, ინფუზია უნდა ჩატარდეს 0.22 მიკრონიანი პოლიეთერსულფონიანი ფილტრის მქონე სისტემით. (*იხ. ქვეთავი 4.2 გამოყენების, მოპყრობისა და განადგურების ინსტრუქციები*). არ შეიძლება მომზადებული ტრასტუზუმაბ ემთანზინის შემცველი საინფუზიო ხსნარის გაყინვა ან შენჯღრევა.

4.2. გამოყენების, მოპყრობისა და განადგურების ინსტრუქციები

საჭიროა შესაბამისი ასეპტიკური პირობების დაცვა. დაცული უნდა იყოს ქიმიოთერაპიული პრეპარატების მომზადებისთვის შესაფერისი პროცედურები.

მომზადებული პრეპარატი არ შეიცავს ანტიმიკრობულ დანამატებს და განკუთვნილია ერთჯერადი გამოყენებისათვის. პრეპარატის გამოყენებელი ნაწილი უნდა განადგურდეს.

- სტერილური შპრიცის გამოყენებით ნელა შეიყვანეთ 5 მლ გამოხდილი წყალი 100 მგ-იან ტრასტუზუმაბის ემთანზინის ფლაკონში ან 8 მლ გამოხდილი წყალი 160 მგ-იან ტრასტუზუმაბის ემთანზინის ფლაკონში.
- ფლაკონი ფრთხილად ატრიალეთ ხელში ფხვნილის სრულად გახსნამდე. არ შეანჯრიოთ!
- გახსნილი ტრასტუზუმაბი ემთანზინი შეინახეთ 2–8°C ტემპერატურაზე; გამოყენებელი პრეპარატის გამოყენება გახსნიდან 24 საათის შემდეგ არ შეიძლება და უნდა განადგურდეს

პრეპარატის შეყვანამდე აუცილებელია მისი ვიზუალურად შემოწმება. საინექციო ხსნარი არ უნდა შეიცავდეს ხილულ ნაწილაკებს, უნდა იყოს გამჭვირვალე ან ოდნავ ოპალესცენტული. მომზადებული ხსნარის შეფერილობა უნდა იყოს უფერო ან ბაცი ყავისფერი. არ გამოიყენოთ ხსნარი, რომელიც შეიცავს ხილულ ნაწილაკებს, ამღვრეული ან ფერმეცვლილია.
განზავების ინსტრუქციები:

განსაზღვრეთ ტრასტუზუმაბი ემთანზინის ხსნარის საჭირო მოცულობა 3.6 მგ/კგ დოზირების მიხედვით. (იხ. ქვეთავი 2.2. დოზის შემცირების სქემა):

მოცულობა (მლ) = $\frac{\text{სხეულის წონა (კგ)} \times \text{დოზა(მგ/კგ)}}{20}$

20 მგ/მლ (მზა ხსნარის კონცენტრაცია)

საჭირო მოცულობის ხსნარი ამოღებული უნდა იყოს ფლაკონიდან და შეერიოს 250 მლ 0.45% ან 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარს. არ შეიძლება 5%-იანი გლუკოზის ხსნარის გამოყენება. 0.45% ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის გამოყენება შეიძლება 0.22 მიკრონიანი პოლიეთერსულფონიანი ფილტრის გარეშე, 0.9% -იანი ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარის გამოყენებისას კი აუცილებელია ინფუზიის ჩატარება 0.22 მიკრონიანი პოლიეთერსულფონიანი ფილტრის მქონე სისტემით. ინფუზია უნდა ჩატარდეს საინფუზიო ხსნარის მოზადებისთანავე. საინფუზიო ხსნარი ინახება მაქს. 24 სთ განმავლობაში მაცივარში 2°C - 8°C-ტემპერატურაზე. არ შეიძლება საინფუზიო ხსნარის გაყინვა ან შენჯღრევა.

შეუთავსებლობა

არ შეიძლება ტრესტუზუმაბის შერევა გლუკოზის 5%-იან ხსნარში, რადგან ამ დროს გლუკოზა იწვევს პროტეინის აგრეგაციას.

არ შეიძლება ტრასტუზუმაბის ემთანზინის შერევა ან განზავება სხვა პრეპარატებთან ერთად.

გამოყენებელი/ვადაგასული პრეპარატის მოპყრობა/გადაგდება

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

4.3. შეფუთვა

ფლაკონი 100 მგ	1
ფლაკონი 160 მგ	1

არ შეინახოთ ბავშვებისათვის ხელმისაწვდომ ადგილას.

გამოშვების თარიღი: ავგისტო, 2013

დამზადებულია F. Hoffmann-La Roche Ltd -თვის, ბაზელი, შვეიცარია DSM Pharmaceuticals Inc.,-ის მიერ, NC, USA

