Күні \_\_\_\_\_\_\_ Мөр орны

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің «Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медицина техникасын сараптау ұлттық орталығы» шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорны

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники" Министерства здравоохранения Республики Казахстан

**Дәрілік препарттың қауіпсіздігі, тиімділігі мен сапасы жөніндегі жиынтық есеп**

Қашықтықтан құпия ақпарат есебінен

|  |  |
| --- | --- |
| Дәрілік препараттың атауы | Герзума® |
| Өндіруші  | СЕЛЛТРИОН, Инк. |
| Елі  |  КОРЕЙ РЕСПУБЛИКАСЫ |

1. Рәсімі туралы анықтамалық ақпарат

|  |  |
| --- | --- |
| 1.1 | Мемлекеттік тіркеу кезінде дәрілік затты сараптама жүргізуге тіркеу құжатын беру  |

2. Ғылыми талқылау

|  |  |
| --- | --- |
| 2.1 | Сапа аспектілері |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| 2.1.1 | Белсенді фармацевтикалық субстанция:шығу тегі, сапасы туралы мәліметті талдау субстанцияны пайдалану мүмкіндігі туралы қорытынды  | CT-P6 дәрілік заттың бір партиясы жасушалар банкінің бір жұмыс құтысынан алынады. CT-P6 дәрілік заттың бір партиясы шамамен 10 000 г CT-P6 бере отырып, бір өндірістік биореактордан (15 000 л) өнімнен тазартылады. Өсіру процесі 37 ° C кезінде жасушалардың жұмыс банкімен (WCB) құтының жібуінен басталады. Жасушалардың жеткілікті санына жеткенде, тұқымдарды одан әрі көбейту үшін тұқым үшін биореакторлар сериясын пайдаланады, 24 л, 120 л, 600 л және 4500 л.содан кейін көлемі 15000 л биореакторды қоректендіру режимі бар өндірістік биореактор ретінде пайдаланады және жинайды. Жасушаларды өсіруге арналған сұйықтықты кейіннен терең сүзу арқылы үздіксіз дискілі шынысы бар Центрифуганы және 0,45 мкм / 0,2 мкм пайдалана отырып ағартады.CT-P6 дәрілік заттың бір партиясы жасушалар банкінің бір жұмыс құтысынан алынады. Дәрілік заттың бір партиясы жасушаларды өсіру үшін жиналған сұйықтықты кейінгі өңдеу үшін 2-8 ° C кезінде сақтайды. Жасушалардың жұмыс Банкі. Өндірістік процесс CT-P6 тұқымдық биореакторының кеңейту кезеңі өндірістік биореактордың көлемі 15 000 л. болатын инокуляциясы үшін жасушалардың жеткілікті мөлшерін қамтамасыз ету болып табылады. Өміршең жасушалардың түпкілікті көбеюі және өңделмеген дәрілік зат өндірісі CT-P6.CT-P6 дәрілік затын тазалау хроматографияның, аффиндылықтың, катиондық алмасудың және хроматографияның әртүрлі сатыларының көмегімен аралас режимде жүзеге асырылады.CT-P6 субстанциясы CT-P6 дәрілік препаратын өндіру үшін пайдаланылуы мүмкін. Аффинды хроматография және вирустық инактивация кезеңдерімен төмен pH өңдеу көмегімен қабықты вирустарды жинау және инактивациялау үшін ағартылған материалдан CT-P6 ұсталады және шоғырланады. Сонымен қатар, A ақуыз кезеңі жасушаның ақуызы (HCP) және жасушаның ДНҚ-иесі сияқты үдеріспен байланысты қоспаларды айтарлықтай жоюды көрсетеді. Аралас режимде Хроматография хроматографиялық тазартудың 3-ші сатысы болып табылады және қалдық технологиялық қоспаларды жою үшін жылтырату сатысы ретінде пайдаланылады, яғни жасушалық дақылдардың супернатанттан пайда болатын және өңдеудің кейінгі кезеңдерінен өтуі мүмкін зақымдалмаған ретровирус тәрізді бөлшектер ретінде болуы мүмкін вирустарды жою.Вирусты Сүзгіш пул 30 кДа молекулярлық бөлгіш мембраналары бар тангенциалды ағынымен (TFF) сүзу жүйесін пайдалана отырып, шоғырланады және диафильтрацияға ұшырайды. |
| 2.1.2 | Қосымша заттар: сапасы, саны туралы мәліметтерді пайдалану мүмкіндігі туралы қорытындылармен талдау | Фармакопеялық талаптарға сәйкес CT-P6 дәрілік заттарды дайындау кезінде пайдаланылатын биологиялық текті шикізат (D (+)- галактоза, D (+)-глюкоза, L – глютамин, полисорбат 20, лимон қышқылы, L –гистидин, L-гистидин моногидрохлорид моногидраты, дигидрат тринатриясы, α-тригидраты). Барлық қосалқы заттардың фармацевтикалық тазалығы бар. L-гистидин, L-гистидин моногидрохлорид моногидраты, α, α-трегалоза дигидраты және полисорбат 20 эндотоксиннің болуына тестіленеді, бұл туралы жеткізушілерді талдау сертификаттары куәландырады. CELLTRION сондай-ақ өз ішкі эндотоксин сапасын бақылау сынағын жүргізеді. Компендиальді емес эксципиенттерге, биологиялық емес ортаның және реагенттерге спецификациялар берілген. Фармакопеялық САПАНЫҢ өндірістік процесінде қолданылатын биологиялық емес реагенттер және ортаның компендиалдық компоненттері. |
|  |  |  |
| 2.1.3 | Дәрілік препарат Өндірісі туралы қорытынды | Мұздатылған дәрілік зат құтыдағы 26,5–28,5 ° С кезінде 52-57 мин (шөлмек көлемі 1 л); 112-117 мин (шөлмек 20 л) ерітетін машинада ерітіледі. Ерігеннен кейін субстанцияны СLT 2-де дәрілік препаратты өндірісте пайдалану үшін 24 сағаттан кем емес суық бөлмеде (5 ± 3 ° С) ұстайды.ЕО мақұлдаған Герцептинмен® және лицензияланған АҚШ Герцептинмен ® Талдамалық ұқсастығы трегалозаның концентрациясындағы болмашы айырмашылықтарға қарамастан СТ-Р6 үшін көрсетілді.Соңғы көлем шамамен 138,43 - 144,09 кг немесе 153,32 - 159,58 кг диапазонындағы салмаққа дейін дайындалады, бұл 22 000 сауыт немесе 24 380 сауыт партияға сәйкес. CT-P6 дәрілік препаратын өндіру процесі дәрілік заттың рецептурасынан, 1-ші сүзілуден, асептикалық құюдан (2-ші стерильді сүзілуден), лиофилизациядан, тығыннан және көзбен шолып тексеруден тұрады. 1 CT-P6 соңғы массасы бірінші сүзудің соңынан процесті толтыру басталғанға дейін 72 сағатқа дейін толтырғыш резервуарда сақталуы мүмкін.14a4c001 - 14A4C003 валидациялық сериялары валидация нәтижелері барлық параметрлер олардың қолайлылық өлшемшарттарының шегінде қалғанын растайды, сt-P6 сүзілмеген көлемді ерітіндісі қоршаған орта температурасында 72 сағатқа дейін сақталуы мүмкін және сt-P6 стерильді сүзілген соңғы массасы бөлме температурасында 96 сағатқа дейін сақталуы мүмкін екендігін көрсетеді. Соңғы көлемді салмағы, араластыру уақыты мен жылдамдығы, стерильді сүзу және pH алдындағы ақуыздың соңғы концентрациясы, стерильді сүзуге дейін эндотоксин және бионагрузка. Тасымалдаушыны толтыру EU-GMP 1-қосымшасында келтірілген ұсынымдарды және FDA нұсқаулығын «асептикалық өңдеу көмегімен өндірілген стерильді дәрілік препараттар-ағымдағы тиісті өндірістік тәжірибе» ескере отырып, адамдарға және ветеринариялық ЕП препараттарына арналған қосымшаларда стерильдеу процесін валидациялау үшін құжаттама беру үшін орындалды.Бұл өзгерістер өндіріс ауқымын ұлғайтуды және бақылау процесіндегі өзгерістерді қамтиды. Сонымен қатар, өндіріс кезінде стерильділікті қамтамасыз ету үшін екі стерильдік сүзгі және онымен байланысты процесс бақылау құралдары мен сүзуді басқарудың сыни элементтері орнына өзгеріс енгізілді, бұл өнімнің сапасын қамтамасыз етеді. Салыстыруға арналған сынақ нәтижелері осы екі процесте дайындалған CT-P6 дәрілік заттың сынауға арналған сериялық бұйымдарға арналған ерекшеліктер диапазоны шегінде жақсы бақыланатынын көрсетті. Бұдан басқа, физика-химиялық қасиеттері үшін бастапқы құрылымға, неғұрлым жоғары ретті құрылымға және гликозилдеуге қатысты елеулі айырмашылықтар байқалмады. Валидацияның барлық параметрлері қолайлылық критерийлеріне сәйкес келеді және CT-P6 еріткішін дайындау процесі дәйекті болып табылатынын көрсетеді. Барлық партиялар 5 ± 3 ° C және 30 ± 2 ° C / 75 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылығы кезінде сақтаудан кейінгі ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеудегі қолайлы өлшемшарттарға сәйкес келді. |
| 2.1.4 | Сапаның өзіндік ерекшелігі | Шығару кезінде дәрілік заттың CT-P6 өзіндік ерекшелігі. Жарамдылық мерзімінің өзіндік ерекшелігін шығару өзіндік ерекшелігі бойынша ион алмасу вэжх (IEC-hplc) арқылы идентификациялауды қоспағанда, шығарылым спецификациясына ұқсас. Спецификация ich q6b және еуропалық фармакопея мен АҚШ фармакопеясының тиісті монографияларына сәйкес әзірленді. Қолайлылық критерийлері әзірлеу барысында өндірілген 7 CT CT-P6 негізінде белгіленді және дәрілік препаратқа және субстанцияларға тазалық пен қоспалар бойынша іс жүзінде талаптар бірдей екенін көрсетеді. Осыған байланысты, ерекшелікті анықтау үшін пайдаланылатын партиялар процестер валидациясы мен тұрақтылықты зерттеу үшін пайдаланылатын барлық партияларды қамтиды. Барлық партиялар сондай-ақ 5 ± 3 ° C сақтағаннан кейін дәрілік препараттың ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеуде жоғарыда көрсетілген қолайлылық өлшемшартына сәйкес келді |
| 2.1.5 | Тұрақтылық | Тұрақтылықты тестілеу үшін CT-P6 дәрілік препаратының 6 партиясы пайдаланылды, оның ішінде 3-і а процесімен (13А4С002-13А4С004) және 3-процесспен (14А4С001-14А4С003) алынған. Тұрақтылық зерттеулеріне енгізілген дәрілік препараттың барлық партиялары CT-P6 дәрілік препаратын коммерциялық жеткізу үшін ұсынылған бірдей контейнерді жабатын жүйеде сақталған. Қалпына келтірілген тұрақтылықты тестілеу үшін CT-P6 қалпына келтірілген дәрілік өнімді пайдалану процесінде 48 сағат бойы 5 ± 3 ° C Сақтау алдында инъекцияға арналған 7,2 мл су қалпына келтірілді. Дәрілік зат сапасының елеулі өзгерістерінің тұрақтылығына ұзақ мерзімді және жедел сынау нәтижелері CT-P6 көрсеткен жоқ. Барлық партиялардың стресстік сынақтары ұсынылған коммерциялық қабылдау өлшемшарты шеңберінде 3 айдан кейін сақталды. A процесі мен B процесі арқылы дайындалған дәрілік препараттың партияларының салыстырмалылығы дәлелденген (бұл өзгерістер өндіріс ауқымын ұлғайтуды және бақылау процесіндегі өзгерістерді қамтиды. Сонымен қатар, өндіріс кезінде стерильділікті қамтамасыз ету үшін екі стерильдік сүзгі және онымен байланысты процесс бақылау құралдары мен сүзуді басқарудың сыни элементтері орнына өзгеріс енгізілді, бұл өнімнің сапасын қамтамасыз етеді. Салыстыруға арналған сынақ нәтижелері осы екі процесте дайындалған CT-P6 дәрілік заттың сынауға арналған сериялық бұйымдарға арналған ерекшеліктер диапазоны шегінде жақсы бақыланатынын көрсетті. Бұдан басқа, физика-химиялық қасиеттері үшін бастапқы құрылымға, неғұрлым жоғары ретті құрылымға және гликозилдеуге қатысты елеулі айырмашылықтар байқалмаған). 5 ± 3 ° C кезінде сақталатын CT-P6 дәрілік препаратының ұсынылатын жарамдылық мерзімі 48 айды құрайды. |
| 2.2 | Клиникаға дейінгі аспектілер | Ұсынылған in vivo жануарларға зерттеулер:1) Бастапқы фармакодинамикасы;2) Қауіпсіздік фармакологиясы;3) Сору;4) Араластыру;5) Метаболизм;6) Фармакокинетикалық дәрілермен өзара әрекеттесуі;7) Бір реттік дозаны енгізу кезіндегі уыттылығы;8) Қайталама дозаларды енгізу кезіндегі уыттылығы;9) Репродуктивті және онтогенетикалық уыттылығы: ұрпағын жаңғырту және ерте эмбрионалды дамыту, ұрықтың ұрығының дамуы, құрсақтағы және босанғаннан кейінгі даму, ұрпақтарына (өсіп келе жатқан жануарлар) белгілі бір дозаны берген және/немесе одан әрі бағалаған зерттеулер;10) Жергілікті төзімділік;11) Басқа уыттылық зерттеулері: антигендік, иммуноуыттылық.Герзума® (СТ-Р6) Герцептиннің® әсеріне ұқсас әсер ететінін растау үшін in vitro зерттеулер сериясы жүргізілді, бұл қосымша айғақтарды экстраполяциялауды қолдау үшін пайдаланылатын трастузумабтың әрекет ету механизміне (МоА) қатысты әдебиетте жақсы танымал кейінгі негізгі әсерлерге. Зерттеулер туралы толық ақпарат 3.2-бөлімде сипатталған.R. 4 және 5.3.5.4-бөлімде. Экстраполяция бойынша позициялық құжат. |
| 2.3 | Клиникалық аспектілер | Зерттеу атауы: 3 фазасы, параллельді топтармен қосарланған соқыр рандомизацияланған зерттеу, белсенді бақыланатын, салыстырмалы зерттеу.Зерттеу екі клиникалық орталықта жүргізілді:PPD Clinic, 7551 Metro Center Drive, Suite 200, Austin, TX 78744, USA.Anaheim Clinical Trials (ACT), LLC, 1085 N. Harbor Boulevard, Anaheim, CA 92801, USA. Зерттеу параллельді топтағы екі топпен қосарланған соқыр зерттеу болды. Барлығы 18-ден 55 жасқа дейінгі 70 дені сау ер адам тіркелген. Әрбір топта барлық субъектілер СТ-Р6 бір реттік дозасын және күніне бір рет 90 минут (±5 минут) ішінде көктамырішілік (IV) инфузия жолымен АҚШ-та лицензияланған герцептинді алды. |
| 2.4 | Пайда-қауіпті бағалау | Биологиялық препараттарды бақылау мүмкіндігін жақсарту мақсатында Герзума® препаратының саудалық атауы пациенттің картасына нақты жазылуы тиіс. Басқа биологиялық дәрілік затқа ауыстыру препаратты тағайындаған дәрігердің келісімін талап етеді. Осы қолдану жөніндегі нұсқаулықтағы мәліметтер тек Герзума®препаратына ғана қатысты болады.150 мг бір реттік құтылар ерітіндісін қалпына келтіру үшін пайдаланылатын инъекцияға арналған стерильді су құрамында бензил спирті жоқ.Инфузиялық реакцияларТрастузумаб препаратымен емдеу кезінде инфузиялық реакциялар байқалды, жекелеген жағдайларда ауыр (типтік симптомдар: ентігу, гипотония, жүрек айнуы, жоғары температура, бронхоспазм, тахикардия,есекжем, тері бөртпелері және басқалар). Бұл жағымсыз құбылыстар инфузияға байланысты реакция шеңберінде де, кейінге қалдырылған реакциялар түрінде де пайда болуы мүмкін. Инфузиялық реакциялардың пайда болу қаупін төмендету үшін премедикация тағайындалуы мүмкін.Пациенттерді инфузиялық реакциялардың дамуы тұрғысынан бақылау қажет. Инфузияны тоқтату осындай симптомдардың әлсіреуіне ықпал етуі мүмкін. Инфузия оларды естігеннен кейін жалғастырылуы мүмкін. Бұл симптомдар петидин немесе парацетамол сияқты анальгетиктермен/антипиретиктермен немесе дифенгидрамин сияқты антигистаминді заттармен басылуы мүмкін. Ауыр реакциялар симптоматикалық терапияны, мысалы оттегімен, бета-агонистермен және кортикостероидтармен бақылауға сәтті берілді. Сирек жағдайларда бұл реакциялар ықтимал өліммен клиникалық нәтижемен ұштасады. Онкологиялық процестің немесе ілеспелі аурулардың таралуы салдарынан тыныштық жағдайында демікпесі бар пациенттерге өлімге қатысты инфузиялық реакциялар қаупіне ұшырайды. Демек, пациенттердің осы санаты трастузумаб препаратымен ем алмауы тиіс.Клиникалық инфузиялық реакциялар аса жоғары сезімталдық реакцияларынан тек үлкен қиындықпен ғана ажыратылуы мүмкін. Ескеруге қажетті жалпы факторларТрастузумаб препаратымен ем алатын пациенттерде Нью-Йорк кардиологтар қауымдастығының (NYHA) жіктелуі бойынша II-IV функционалдық сыныптардағы жүре пайда болған жүрек жеткіліксіздігінің немесе жүрек функциясының симптомсыз бұзылуының даму қаупі жоғары. Бұл факт трастузумаб препаратымен монотерапия жүргізу кезінде немесе антрациклиндермен (доксорубицинмен немесе эпирубицинмен) емдегеннен кейін так сандармен біріктіріп жүргенде орын алған.Жүрек функциясының жеіспеушілігінің дәрежесі орташа ден ауырға дейін түрленеді және өлімге әкелуі мүмкін.Жоғары кардиологиялық қаупі бар (мысалы, жүректің ишемиялық ауруымен белгіленген гипертензиямен, іркіліс жүрек жеткіліксіздігі, диастолиялық дисфункциямен, егде жастағы емделушілерде) пациенттерді емдеу кезінде сақтықты көрсету қажет.Трастузумабты және антрациклинді сүт безінің метастатикалық обырында немесе адъюванттық емдеу схемасында бір мезгілде қолдануға болмайды. Емдеудің неоадъюванттық схемасы кезінде трастузумаб және антрациклин препаратын бір мезгілде қолдану бұрын химиотерапия алмаған пациенттерге ғана сақтықпен жүргізілуі тиіс. Антрациклиндермен төмен дозалық ем жағдайында ең жоғары кумулятивті доза 180 мг/м2 (доксорубицин) немесе 360 мг/м2 (эпирубицин) аспауы тиіс. Егер пациенттер бір мезгілде төмен дозалы антрациклиндермен және трастузумаб препаратымен неоадъюванттық схема бойынша ем алған жағдайда, операциядан кейінгі кезеңде қосымша цитотоксикалық терапия қолданылмауы тиіс. Неоадъювантты-адъювантты емдеу схемасын қолданудың клиникалық тәжірибесі 65 жастан асқан пациенттерге қатысты шектелген.Жанама әсерлер түріндегі көптеген кардиология симптомдар емдеудің қолданылатын схемасына қарамастан алғашқы 18 ай ішінде пайда болды. Жалпы, олардың жиілігі 3 жылдан кейін өскен жоқ. Көп жағдайда сол қарыншаның дисфункциясы трастузумаб препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін және/немесе жүрек ауруын емдеуді бастағаннан кейін жақсарады.Трастузумабтың жартылай шығарылу кезеңі шамамен 28-38 күн болғандықтан, ол емдеуді тоқтатқаннан кейін 27 аптаға дейін тамырлы арнада айнала алады. Трастузумаб препаратымен емдеуді аяқтағаннан кейін антрациклин алған пациенттер кардиоуыттылық пайда болу қаупі тобында болуы мүмкін.Егер бұл мүмкін болса, трастузумаб препаратымен емдеуді тоқтатқаннан кейін 27 аптаға дейін құрамында антрациклин бар терапияны тағайындаудан аулақ болу керек.Трастузумаб препаратымен емдеуді бастағанға дейін, әсіресе антрациклиндермен алдын ала емдеу жағдайында емделушілер жүрек қызметін бағалауға, оның ішінде физикалық тексеруге және анамнезді жинауға, ЭКГ, эхокардиограммаға және/немесе мультигейтацияланған радионуклидті ангиографияға (MUGA) жатады. Жүрек дисфункциясы бар пациенттерді ерте анықтау мақсатында Мониторинг емдеу кезінде әрбір 3 ай сайын және емдеу аяқталғаннан кейін әрбір 6 ай сайын, трастузумаб препаратын соңғы енгізгеннен кейін 24 айға дейін жүректің бастапқы жағдайын бағалау түрінде орындалуы тиіс.Құрамында антрациклин бар химиотерапия алатын емделушілерге трастузумаб препаратын соңғы енгізген сәттен бастап 5 жылға дейін немесе одан да ұзақ жыл сайынғы мониторинг ұсынылады, егер тұрақты азаю байқалса, сол қарынша шығарындысының фракциялары (ФВЛЖ).Егер ФВЛЖ бастапқы деңгеймен салыстырғанда 10% немесе одан көп және 50% төмен болса, трастузумаб препаратымен емдеуді шамамен 3 аптадан кешіктірмей тоқтатып, ФВЛЖ-ды қайта бағалау керек. Егер емдеу кезінде сол жақ қарыншаның шығарындысының фракциясы жақсармаса немесе ол төмендеуін жалғастырса, не клиникалық мәнді жүрек жеткіліксіздігі дамитын болса, оны қолданудан пайда осы тәуекелдерден асып кететін жекелеген жағдайларды қоспағанда, трастузумабты дереу тоқтату керек. Жүректің симптомсыз дисфункциясы бар емделушілер жиі бағалауға жатады (мысалы, әр 6-8 апта сайын). Егер сол жақ қарынша функциясының тұрақты төмендеуі байқалса, бірақ симптомсыз болып қалса, трастузумаб препаратын қолданудың клиникалық пайдасы айқын болмаса, дәрігер емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек.Трастузумаб препаратымен емдеуді жалғастыру немесе жаңарту қауіпсіздігі жүрек дисфункциясы бар пациенттерде проспективті зерттелген жоқ. Егер трастузумаб препаратымен емдеу аясында жүрек жеткіліксіздігі симптомдары дамитын болса, оны емдеуді стандартты препараттармен жүргізу керек. Егер емделуші үшін пайда тәуекелдерден аспайтын болса, клиникалық маңызды жүрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде трастузумаб препаратын енгізуді тоқтату қажеттілігін елеулі түрде қарастыру керек.Адъювантты және адъюбантты емес емдеуСүт безінің ерте анықталған қатерлі ісігі бар пациенттерде емнің антрациклин емес схемасымен, доцетакселмен немесе карбоплатинмен салыстырғанда құрамында терапия бар трастузумаба препаратын енгізген кезде кардиологиялық оқиғалар симптомдары мен олардың симптомсыз нысандары жиілігінің артуы байқалды. Трастузумаб препаратын таксандармен бір мезгілде қолданғанда, олардың жүйелі қолдануымен салыстырғанда жиілігі жоғары болды. Қолданылатын емдеу схемасына қарамастан, кардиологиялық оқиғалардың көптеген симптомдары алғашқы 18 айда белгіленді.Егде жастағы (>50 жас), бастапқы деңгейінің төмендігі және ФВЛЖ азаюы (<55%), паклитакселмен, трастузумаб препаратымен емдеуді бастағанға дейін немесе одан кейін ФВЛЖ төмен көрсеткіштері және алдыңғы немесе бір мезгілде антигипертензивті дәрілік заттарды қолдану кардиологиялық оқиғалардың туындау қаупінің факторлары болды. Адъювантты химиотерапия аяқталғаннан кейін трастузумабты алған емделушілерде жүректің дисфункция қаупі трастузумаб препаратымен емдеу басталғанға дейін енгізілген антрациклиннің жоғары кумулятивті дозасымен және дене салмағының жоғары индексімен (ДСИ>25кг/м2) ұштасқан.Өкпе реакциясы Өкпенің ауыр жанама әсерлері маркетингтен кейінгі кезеңде трастузумаба болады. Осы оқиға кей кезде өлім жағдайына әкеледі және инфузиялық реакция ретінде сонымен қатар ұзақ босап шығатын түрдегі реакция ретіндегі симптомдар болып табылуы мүмкін. Одан басқа өкпенің интерстициалды ауруы жағдайлары тіркелген, сондай-ақ өкпенің инфильтраты, жіті респираторлық дистресс-синдромы, пневмонаия, пневмонит, өкпеқаптың айналып кетуі, респираторлы дистресс, өкпенің жіті ісінуі және тыныс алу функциясының жетіспеушілігі тіркелген.Интерстициалды ассоцияланған қауіп факторлары алдыңғы және бір мезгілде ісікке қарсы терапияны қолдану, мысалы онкологиялық процесті және қосарласқан ауруларды таксандар, гемцитабин, винорелбин терапиясын және сәулелік терапияны қамтиды. Онкологиялық процестің өршуінің салдарынан және қосарласқан аурулар салдарынан асқынулар себептері бойынша қалыпты жағдайда демікпесі бар пациенттер өкпе оқиғасының туындауының жоғары қаупі бар топта болады. Мұндай пациенттерге трастузумаб препаратын тағайындауға болмайды *Жүктілік пен емшек сүтімен қоректендіру* Трастузумабты жүктілік кезінде қолдануға болмайды, егер тек қана анасы үшін болуы мүмкін пайдасы ұрыққа келуі мүмкін қауіптен аспайды. Маркетингктен кейінгі кезеңде трастузумаб алып жүрген жүкті әйелдерде ұрықтың бүйрегінің дамуының бұзылуы жағдайлары және/немесе олигогидрамнионмен үйлесімде функцияларының бұзылуы жағдайлары тіркелген, олардың кейбіреулері ұрықта өкпе гипоплазиясымен қайтыс болуы тұспа тұс келеді. бала туу жасындағы әйелдерге трастузумаба препаратын қолдану кезінде және қолдану ағымында котрацепцияның тиімді әдісін пйдалану керек, емді аяқтағаннан кейін кемінде 7 ай. Жүкті әйелдер ұрық үшін болуы мүмкін қаупі туралы хабардар етілуі тиіс. Егер жүкті әйел трастузумаба препаратымен ем алса, оларды толық егжей-тегжейлі бақылау ұсынылады. Трастузумаба жүкті әйелдер қолданған кезде ұрпақты болу функциясын бұзуы мүмкін бе ол белгісіз. Емшек сүтімен қоректендіруТрастузумаб адам сүтімен бөліне ме белгісіз. Сонымен қатар себебі адами IgG сарысудан емшек сүтіне түседі, ал әлеуетті тұрғыдан қауіп белгісіз, әйелдерге трастузумаба препаратының терапиясы кезінде емшек сүтімен қоректендіру керек емес.  |
| 2.5 | Фармакологиялық қадағалау жүйесінің сипаттамасы | Компания Селлтрион Хэлскеа Ко. Лтд. Фармакоқадағалау үшін жауапты болатын өнімді тіркеуге өтініш беруші осымен фармакоқадағалау жөніндегі уәкілетті тұлғаның өз қарамағында бар екенін және ол үшін фармакоқадағалау жүйесін пайдалана отырып, өніммен болатын кез келген жанама реакциялар туралы жинау және хабарлау үшін қажетті құралдары бар екенін мәлімдейді.Біз, Selltrio Хэлскеа Ко. Лтд. қазақстандық заңнаманың талаптарына сәйкес Қазақстанда фармакологиялық қадағалау бойынша міндеттер мен міндеттемелерді орындау үшін бізде қажетті ресурстар бар екеніне кепілдік береміз.Өтініш беруші Қазақстан Республикасының қолданыстағы заңнамасы негізінде фармакологиялық қадағалау жүйесіне ие, ал өтініш берушінің фармакологиялық қадағалау жүйесінің Мастер файлы Селлтрион Инк мекенжайы бойынша орналасқан.,Фармакологиялық қадағалау бөлімі19, Академи-ро 51 бон-гил, Бұсу-гу, Инчхон,Корея РеспубликасыӨтініш берушінің фармакологиялық қадағалау жүйесінің Мастер файлының нөмірі-MFL4677. |
|  | Клиникаға дейінгі аспектілер |  |
| 2.6 | Босату талаптары | Рецепт бойынша. |

**Created by the trial version of PDF Focus .Net 6.9.7.6!**

The trial version sometimes inserts "trial" into random places.

[Get the full version of PDF Focus .Net.](https://www.sautinsoft.com/products/pdf-focus/order.php)