|  |  |
| --- | --- |
|  | «Қазақстан Республикасы  Денсаулық сақтау министрлігі  Медициналық және  фармацевтикалық бақылау  комитеті» РММ төрағасының  20\_\_ж. «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  № \_\_\_\_\_\_\_\_бұйрығымен  **БЕКІТІЛГЕН** |

**ДӘРІЛІКПРЕПАРАТТЫҢЖАЛПЫСИПАТТАМАСЫ**

**1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ], 600 мг/5 мл, инъекцияға арналған ерітінді

**2. Сапалық және сандық құрамы**

2.1 Жалпы сипаттамасы

Трастузумаб - вирустардың белсенділігін жою мен жоюдың спецификалық әдістерін қоса алғанда, аффинді және ион алмасу хроматография әдісімен тазартылған, сүтқоректілердің (қытай атжалманының аналық бездері) жасушалық суспензия өсіріндісінің көмегімен алынған гуманизацияланған моноклональді IgGl антидене болып табылады.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының ішінде

*белсенді зат* – трастузумаб, 600 мг.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1бөлімнен қараңыз.

**3. ДӘРІЛІК ТҮРІ**

Инъекцияға арналған ерітінді.

[ҚР НҚ СӘЙКЕС сипаттамасы]

**4. Клиникалық деректер**

**4.1 Қолданылуы**

Сүт безінің обыры

*Сүт безінің метастаздық обыры*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты HER2-оң сүт безінің метастаздық обырына (СБмО) шалдыққан ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілген:

* метастаздық ауруға қатысты химиотерапияның кем дегенде екі курсын алған пациенттерді емдеу үшін монотерапия ретінде. Алдындағы химиотерапия пациенттерге осы емді жүргізу мүмкін болмайтын жағдайды қоспағанда, кем дегенде антрациклинді және таксанды қамтуы тиіс. Пациенттерге осы емді жүргізу мүмкін болмайтын жағдайды қоспағанда, тиімсіз гормональді емнен кейін гормон-рецепторлық статусы оң пациенттер
* метастаздық ауруға байланысты химиотерапия алмаған және антрациклиндермен емдеуге жарамсыз пациенттерді емдеу үшін паклитакселмен біріктірілімде
* метастаздық ауруға байланысты химиотерапия алмаған пациенттерді емдеу үшін доцетакселмен біріктірілімде
* бұрын трастузумабпен ем алмаған СБмО гормон-рецепторлық статусы оң, постменопаузадан кейінгі пациенттерді емдеу үшін ароматаза тежегіштерімен біріктірілімде.

*Сүт безінің ерте обыры*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты HER2-оң сүт безінің ерте обырына (СБеО) шалдыққан ересек пациенттерді емдеу үшін көрсетілген:

* хирургиялық араласымнан, химиотерапиядан (неоадъювантты немесе адъювантты) және сәулелік емдеуден кейін (егер қатысты болса) (5.1 бөлімді қараңыз).
* доксорубицинмен және циклофосфамидпен жүргізілетін адъювантты химиотерапиядан кейін паклитакселмен немесе доцетакселмен біріктірілімде
* доцетакселмен және карбоплатинмен жүргізілетін адъювантты химиотерапиямен біріктірілімде
* жергілікті таралған ауру (қабыну түрін қоса алғанда) кезінде немесе ісіктің өлшемі диаметрінде >2 см болған жағдайда, неоадъювантты химиотерапиямен және кейіннен [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] жүргізілетін адъювантты еммен біріктірілімде. (4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] дәл және валидацияланған тестілерді пайдалана отырып анықталған, HER2 ісік гиперэкспрессиясы немесе HER2 генінің амплификациясы бар сүт безінің метастаздық немесе ерте обырына шалдыққан пациенттерде ғана қолдану керек (4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз).

**4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі**

Емдеу басталғанға дейін HER2 ісік экспрессиясын тестілеу міндетті болып табылады (4.4 және 5.1 бөлімдерді қараңыз). [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді цитоуытты химиотерапия жүргізуде тәжірибесі бар дәрігер ғана бастауы тиіс (4.4 бөлімді қараңыз); препаратты енгізуді тек білікті медицина қызметкері жүргізуі қажет.

Препаратты енгізер алдында таңбалауды тексеру және пациенттің тағайындалуына сәйкес препараттың тиісті дәрілік түрінің (белгіленген дозаны вена ішіне енгізу немесе тері астына енгізу үшін) енгізілгеніне көз жеткізу маңызды. Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты вена ішіне енгізуге арналмаған және тек тері астына инъекциялар түрінде қолданылуы тиіс.

Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінен тері астына енгізуге арналған дәрілік түріне ауысу және керісінше 3 аптада бір рет енгізу режимі кезінде М022982 зерттеуінде зерттелген болатын (4.8 бөлімді қараңыз).

Қате қолдануға жол бермеу мақсатында құтының заттаңбасында көрсетілген ақпаратпен танысып шығу және дайындалған әрі енгізілетін препарат - құрамында трастузумаб (трастузумаб эмтанзин немесе трастузумаб дерукстекан) бар басқа препарат емес, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] (трастузумаб) екендігіне көз жеткізу маңызды.

**Дозалау режимі**

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының ұсынылатын дозасы пациенттің дене салмағына қарамастан 600 мг құрайды. Жүктеме доза қажет емес. Аталған доза әрбір үш апта сайын тері астына 2-5 минут бойы енгізу керек.

Базалық (BO22227) зерттеуде тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты сүт безінің ерте обырына шалдыққан пациенттерде неоадъювантты/адъювантты режимде қолданылды. Операция алдындағы химиотерапия режимі стандартты дозалаудағы FEC схемасы (5-фторурацил, эпирубицин және циклофосфамид) бойынша кейіннен доцетакселмен(75 мг/м2) жүргізілетін химиотерапиядан тұрды.

Біріктірілген химиотерапия жағдайында дозалау туралы ақпаратты 5.1 бөлімнен қараңыз.

*Емдеу ұзақтығы*

СБмО-ға шалдыққан пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді ауру өршігенге дейін жалғастырылуы тиіс. СБеО-ға шалдыққан пациенттер қайсысының ерте басталуына байланысты 1 жыл бойы немесе ауру қайталанғанға дейін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем қабылдауы қажет,; СБеО-ға шалдыққан пациенттерде емдеуді бір жылдан артық жалғастыру ұсынылмайды. (5.1 бөлімді қараңыз).

*Дозаны төмендету*

Клиникалық зерттеулерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасы төмендетілген жоқ. Индукцияланған химиотерапиядан туындаған қайтымды миелосупрессияның пайда болу кезеңінде препаратпен емдеу жалғастырылуы мүмкін, осы уақыт ішінде пациенттер нейтропенияның асқынуын болдырмау мақсатында мұқият бақылауда болуы тиіс. Паклитаксел, доцетаксел немесе ароматаза тежегіштері дозасының төмендеуі немесе кідіруі туралы ақпаратқа қатысты дәрілік препараттардың жалпы сипаттамаларына жүгіну керек.

Егер сол қарыншаның лықсу фракциясы (СҚЛФ, %-бен) бастапқы деңгейден ≥10 тармаққа түссе және 50% мәнінен төмен болса, емдеуді уақытша тоқтатып, шамамен 3 аптадан кейін СҚЛФ қайта бағалауды жүргізу қажет. СҚЛФ көрсеткішінің жақсаруы немесе оның одан әрі төмендеуі болмаған кезде немесе іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (ІЖЖ) симптомдары дамығанда нақты пациент үшін емдеудің пайдасы қауіптерден асып түсетін жағдайларды қоспағанда, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тоқтату туралы мәселені қарау қажет. Барлық осындай пациенттер кардиологқа тексерілуге және әрі қарай бақылаудан өтуге жіберілу тиіс.

*Дозаны өткізіп алу*

Тері астына енгізуге арналған [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының дозасын өткізіп алған кезде 600 мг келесі (яғни өткізіп алған) дозасын мүмкіндігінше тез енгізу ұсынылады. Тері астына енгізуге арналған [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының екі дозасы арасындағы аралық кемінде 3 апта болуы тиіс.

**Пациенттердің ерекше топтары**

Егде жастағы пациенттерде және бүйрек пен бауыр функциялары бұзылған пациенттерде препаратты қолдану бойынша арнайы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілмеген. Популяциялық фармакокинетикалық талдауда жасы және бүйрек функциясының бұзылуы трастузумабтың таралуына әсер етпейтіні көрсетілді.

*Балалар*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын балаларда қолдану туралы деректер жоқ.

**Қолдану тәсілі**

Препараттың 600 мг дозасын үш аптада бір рет ұзақтығы 2-5 минут болатын тері астына инъекция ретінде ғана енгізу керек. Инъекцияларды кезек-кезек сол және оң жақ жамбасқа салу керек. Жаңа инъекциялар алдындағы инъекция енгізілген жерден кемінде 2.5 см қашықтықта салынуы керек; инъекцияларды қызарған, көгерген, нәзік немесе тығыздалған теріге салуға болмайды. Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу курсы кезінде тері астына енгізілетін басқа да дәрілік заттарды дененің басқа бөліктеріне енгізу ұсынылады. Пациенттер алғашқы инъекциядан кейін 6 сағат бойы және кейінгі инъекциядан кейін 2 сағат бойы енгізу орнында реакция белгілері мен симптомдарының дамуына қатысты бақылауда болуға тиіс.

Енгізер алдында [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын механикалық қоспалардың бар-жоғын немесе түсінің өзгеруін көзбен қарап тексеру керек.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты тек бір рет қолдануға арналған.

Шприцке тартылғаннан кейін дәрілік препарат 2-8 °С температурада 28 күн бойы және бөлме температурасында (30 °С-ден аспайтын) 6 сағат бойы (құтының ішіндегі және шприцтегі жалпы уақыт) шашыраңқы күндізгі жарықта физикалық және химиялық тұрақтылығын сақтайды.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратында микробқа қарсы консерванттар болмағандықтан, микробиологиялық тұрғыдан алғанда, препаратты дереу қолдану керек. Егер препарат дереу пайдаланылмаса, онда енгізуге дайындықты бақыланатын және валидацияланған асептикалық жағдайларда жүзеге асырған жөн. Ерітіндіні шприцке жинағаннан кейін ерітіндінің инеде кебуіне және дәрілік препарат сапасының төмендеуіне жол бермеу мақсатында ерітіндіні тасымалдау үшін пайдаланылған инені шприцтің қорғаныш қалпақшасына ауыстыру ұсынылады. Тері астына инъекция салуға арналған ине тікелей инъекция алдында орнатылады, содан кейін шприцтегі ерітіндінің көлемі 5 мл-ге дейін жеткізіледі.

**4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

* трастузумабқа, тышқан ақуыздарына, гиалуронидазаға немесе 6.1 бөлімде атап көрсетілген қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
* үдемелі қатерлі жаңа түзілімнің асқынуынан туындаған немесе оттегімен демеуші ем жүргізуді талап ететін тыныш күйдегі ауыр ентігу.

**4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

Қадағалануы

Пациенттің медициналық құжаттамасында биологиялық дәрілік препараттардың қолданылуын қадағалауды жақсарту мақсатында енгізілетін препараттың саудалық атауын және серия нөмірін нақты көрсету керек.

HER2 статусын анықтау тестілеу емшараларының сапасын тиісті бақылануын қамтамасыз ете алатын мамандандырылған зертханада жүргізілуі керек (5.1 бөлімді қараңыз).

Қазіргі уақытта адъювантты режимде трастузумабты алып үлгерген пациенттерді қайта емдеу туралы деректер жоқ.

Жүрек дисфункциясы

*Жалпы ақпарат*

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдайтын пациенттер іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (ІЖЖ) (Нью-Йорк кардиологиялық қауымдастығының [NYHA] жіктеуі бойынша II-IV функционалды класы) немесе жүректің симптомсыз дисфункциясының даму қаупінің жоғарылауына бейім болады. Осыған ұқсас құбылыстар трастузумабты монотерапия ретінде немесе паклитакселмен немесе доцетакселмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде, әсіресе антрациклині бар препараттармен (доксорубицин немесе эпирубицин) химиотерапиядан кейін байқалды. Бұл құбылыстардың ауырлығы орташадан ауыр дәрежеге дейін өзгеруі мүмкін және өлімге әкеп соғуы мүмкін (4.8 бөлімді қараңыз). Бұдан басқа, жүрек-қантамыр қаупі жоғары (мысалы, артериялық гипертензия, құжатпен расталған жүректің ишемиялық ауруы, іркілісті жүрек жеткіліксіздігі, СҚЛФ <55%, егде жастағы) пациенттерді емдеу кезінде сақ болу қажет.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем қабылдауға барлық үміткерлер, әсіресе бұрын антрациклин қатарындағы және циклофосфамид препараттарын алған үміткерлер емді бастар алдында анамнез жинауды және физикалық тексеруді, электрокардиографияны (ЭКГ), эхокардиографияны және/немесе радионуклидті вентрикулографияны (MUGA) немесе магнитті-резонансты томографияны (МРТ) қоса алғанда, кардиологиялық қарап-тексеруден өтуі тиіс. Мониторинг жүргізу жүрек дисфункциясы дамыған пациенттерді анықтауға көмектеседі. Кардиологиялық тексеруді ем жүргізу кезінде әрбір 3 ай сайын және ем аяқталғаннан кейін әрбір 6 ай сайын, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 24 ай бойы қайталау керек. [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тағайындау туралы шешім "қауіп-пайда" арақатынасын мұқият бағалауға негізделуі тиіс.

Барлық қолда бар деректерді популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелері бойынша трастузумаб [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем аяқталғаннан кейін 7 айға дейін қанда қалуы мүмкін (5.2 бөлімді қараңыз). [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем аяқталғаннан кейін антрациклиндер қабылдайтын пациенттер жүрек дисфункциясының жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін. Мүмкіндігінше, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем аяқталғаннан кейін 7 ай ішінде антрациклиндерді тағайындаудан аулақ болу керек. Антрациклин қатарындағы препараттарды қолданғанда жүрек функциясына мұқият мониторингті жүргізу керек.

Емдеуді бастар алдында скрининг барысында анықталған жүрек-қантамыр ауруларына күмән туындаған пациенттерге стандартты кардиологиялық қарап-тексеру жүргізу қажеттілігін бағалау керек. Емдеу кезінде барлық пациенттердің жүрек функциясын бақылау керек (мысалы, әр 12 апта сайын). Мониторинг нәтижесінде жүрек дисфункциясы дамыған пациенттерді анықтауға болады. Жүректің симптомсыз дисфункциясы бар пациенттерді анағұрлым жиі бақылау (мысалы, әр 6-8 апта сайын) қажет болуы мүмкін. Сол жақ қарынша функциясы одан әрі нашарлаған кезде, бірақ симптомдар болмағанда, оны қолданудың клиникалық пайдасы болмаса, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Жүрек дисфункциясына шалдыққан пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді жалғастыру немесе қалпына келтіру қауіпсіздігі проспективті түрде зерттелмеген. Егер СҚЛФ, (%) бастапқы деңгейден ≥10 тармаққа түссе және 50% мәнінен төмен болса, емдеуді уақытша тоқтатып, шамамен 3 аптадан кейін СҚЛФ қайта бағалауды жүргізу қажет. СҚЛФ көрсеткішінің жақсаруы немесе оның одан әрі төмендеуі болмаған кезде немесе ІЖЖ симптомдары дамығанда нақты пациент үшін пайдасы қауіптерден асып түсетін жағдайларды қоспағанда, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеуді тоқтату туралы мәселені қарау қажет. Барлық осы пациенттерді қарап-тексеру және кейінгі бақылау үшін кардиологқа жіберу қажет.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу кезінде симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігі дамыған жағдайда ІЖЖ стандартты дәрі-дәрмектік ем жүргізу қажет. Базалық клиникалық зерттеулерде ІЖЖ немесе жүректің симптомсыз дисфункциясы дамыған пациенттердің көпшілігінде ангиотензин-өзгертетін фермент (АӨФ) тежегіштерін немесе ангиотензин рецепторларының блокаторларын (АРБ) және бета-блокаторларды қолдануды қамтитын ІЖЖ стандартты дәрі-дәрмекпен емдеу аясында жай-күйдің жақсаруы байқалды. Трастузумаб қолданудан клиникалық пайда болған кезде жүрек тарапынан симптомдары бар пациенттердің көпшілігі қосымша клиникалық маңызды кардиологиялық оқиғаларсыз емдеуді жалғастырды.

*Сүт безінің метастаздық обыры*

Сүт безінің метастаздық обырын (СБмО) емдеу үшін [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын антрациклиндермен біріктіріп тағайындау ұсынылмайды. Бұрын антрациклиндер қабылдаған СБмО-ға шалдыққан пациенттер де [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу кезінде жүрек функциясының бұзылу қаупіне бейім болады, алайда бұл жағдайда [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты мен антрациклиндерді бір мезгілде қолданғанға қарағанда, қауіп төмен болады.

*Сүт безінің ерте обыры*

СБеО-ға шалдыққан пациенттерді кардиологиялық тексеруді емдеуді бастар алдында, емдеу кезінде әрбір 3 ай сайын және ол аяқталғаннан кейін әрбір 6 ай сайын, [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 24 ай бойы жүргізген жөн. Құрамында антрациклині бар химиотерапияны алатын пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 5 жыл ішінде жылына 1 рет тексеру жиілігімен немесе СҚЛФ тұрақты төмендеуі байқалса, одан да ұзағырақ бақылау ұсынылады.

Анамнезінде миокард инфарктісі, дәрі-дәрмекпен емдеуді талап ететін стенокардиясы, анамнезінде ІЖЖ немесе қазіргі кезде ІЖЖ шалдығуы (NYHA бойынша II-IV функционалды класы), СҚЛФ <55%, дәрі-дәрмекпен емдеуді талап ететін кардиомиопатияның басқа да түрлерімен, жүрек аритмиясымен, жүрек клапандарының клиникалық маңызды ақауына, нашар бақыланатын артериялық гипертензияға (оның ішінде стандартты дәрі-дәрмекпен емдеу көмегімен) және гемодинамикалық бұзылулар аясында перикардиальді жалқыққа шалдыққан пациенттерадъювантты және неоадъювантты СБеО емі ретінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты қолданылған базалық клиникалық зерттеулерден шығарылғандықтан, аталған пациенттерде препаратпен ем жүргізу ұсынылмайды.

*Адъювантты ем*

Адъювантты емдеу режимінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын антрациклиндермен біріктіріптағайындау ұсынылмайды.

СБеО-ға шалдыққан пациенттерде трастузумабты доцетакселмен және карбоплатинмен (құрамында антрациклин қатарының препараттары жоқ режимдер) қолдану кезінде туындайтын жағымсыз құбылыстардың жиілігімен салыстырғанда құрамында антрациклин бар химиотерапиядан кейін трастузумабты (вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде) қолдану кезінде симптоматикалық және симптомсыз кардиологиялық оқиғалар жиілігінің артуы байқалды; кардиальді оқиғалар трастузумабты (вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде) және таксандарды бірге қолданғанда жүйелі қолданғанға қарағанда анағұрлым айқын сипатта болды.

Қолданылатын емдеу режимдеріне қарамастан, симптоматикалық кардиальді оқиғалардың көпшілігі емдеудің алғашқы 18 айында пайда болды. Кейінгі бақылау медианасы 5.5 жылды құраған 3 базалық клиникалық зерттеулердің бірінде (BCIRG006) екі салыстыру топтарындағы (таксандарды одан әрі қолдана отырып, антрациклиндермен және циклофосфамидпен емдеу тобында және таксандармен, карбоплатинмен және трастузумабпен емдеу тобында) пациенттердің 1%-бен салыстырғанда, трастузумабты антрациклиндермен емдеуден кейін таксандармен бірге қабылдаған пациенттерде симптоматикалық кардиальді оқиғалардың кумулятивті жиілігінің ұзақ өсуі немесе СҚЛФ (2.37% -ға дейін) төмендеуі байқалды.

Адъювантты режимдегі емдеуді төрт ірі зерттеу барысында анықталған кардиальді оқиғалардың даму қауіп факторларына егде жас (>50 жас), паклитакселмен емдеуді бастағанға дейін немесе одан кейін бастапқы төмен СҚЛФ (<55%), СҚЛФ 10-15 тармаққа төмендеуі және гипертензияға қарсы препараттарды алдында немесе қатарлас қабылдау жатады. Адъювантты химиотерапия аяқталғаннан кейін трастузумаб қабылдаған пациенттерде жүрек функциясының бұзылу қаупі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу басталғанға дейін алынған антрациклиннің анағұрлым жоғары кумулятивті дозасымен және>25 кг/м2 дене салмағының индексімен (ДСИ) астасқан.

*Неоадъювантты және адъювантты ем*

Неоадъювантты және адъювантты ем тағайындалуы мүмкін СБеО-ға шалдыққан пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын егер олар бұрын химиотерапия алмаған және антрациклиндермен емдеудің төмен дозалы режимдерін қолданған жағдайда ғана, яғни доксорубициннің 180 мг/м2 немесе эпирубициннің 360 мг/м2 ең жоғары кумулятивтік дозасымен қолданған жөн.

Антрациклиндермен төмен дозалы емнің толық курсын және неоадъювантты режимде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын алған пациенттерге хирургиялық араласымнан кейін қосымша цитоуытты химиотерапия жүргізу ұсынылмайды. Басқа жағдайларда қосымша цитоуытты химиотерапия жүргізу қажеттілігі туралы шешім жеке факторларды ескере отырып, қабылданады.

Қазіргі уақытта трастузумабты төмен дозалы антрациклинмен емдеу режимдерімен бірге қолдану тәжірибесі екі зерттеудің (МО16432 және ВО22227) деректерімен шектелген.

МО16432 базалық зерттеуінде трастузумабты доксорубициннің үш циклын (кумулятивтік дозасы 180 мг/м2) қамтитын неоадъювантты химиотерапиямен бірге қолданды. Трастузумабты қабылдаған пациенттер тобында жүректің симптоматикалық дисфункциясының даму жиілігі 1.7 % құрады.

BO22227 базалық зерттеуінде трастузумаб эпирубициннің (кумулятивтік доза 300 мг/м2) төрт циклін қамтыған, неоадъювантты химиотерапиямен бірге қолданылды; 70 айдан астам кейінгі бақылау медианасы кезінде жүрек жеткіліксіздігінің/іркілісті жүрек жеткіліксіздігінің даму жиілігі вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын алған пациенттер тобында 0.3%-ды және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған пациенттер тобында 0.7%-ды құрады. Дене салмағы анағұрлым төмен (<59 кг, дене салмағының ең аз квартилі) пациенттерде тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының тіркелген дозасын пайдалану кардиальді оқиғалардың даму қаупінің жоғарылауымен немесе СҚЛФ көрсеткішінің айтарлықтай төмендеуімен байланысты емес.

Препаратты 65 жастан асқан пациенттерде қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі.

Препаратты қолдануға байланысты реакциялар

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын пайдаланған кезде препаратты қолдануға байланысты реакциялар дамиды. Мұндай реакциялардың пайда болу қаупін азайту үшін премедикация қолданылуы мүмкін.

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты қолданылған клиникалық зерттеуде препаратты қолдануға байланысты елеулі реакциялардың (ентігуді, артериялық гипотензияны, бронхообструкциялық синдромды, бронх түйілуді, тахикардияны, қанның оттегімен қанығуының төмендеуін және тыныс алудың бұзылысын қоса алғанда) дамуы туралы хабарланбағанына қарамастан, препаратты қолданған кезде сақ болукерек, өйткені бұл реакциялар вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолдануға байланысты болған. Пациенттер бірінші инъекциядан кейін 6 сағат бойы және кейінгі инъекциядан кейін 2 сағат бойы препаратты қолдануға байланысты реакциялар белгілері мен симптомдарының дамуы тұрғысынан бақылауда болуы тиіс. Мұндай реакциялар дамыған жағдайда пациенттерге анальгетиктер/антипиретиктер (меперидин, парацетамол) немесе антигистаминдер (дифенгидрамин) тағайындалуы мүмкін. Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолдануға байланысты елеулі реакциялар оттегі ингаляциясын, бета-адреностимуляторлар мен глюкокортикостероидтарды қолдануды қоса алғанда, демеуші емнің көмегімен тиімді тоқтатылды. Сирек жағдайларда бұл реакциялар өлімге әкелетін жағдайлармен байланысты болды. Үдемелі қатерлі жаңа түзілімдердің асқынуларынан және қатарлас аурулардан туындаған тыныш күйінде ентігуі бар пациенттер препаратты қолдануға байланысты өлім реакциялары дамуының жоғары қаупіне ұшырауы мүмкін. Демек, осы пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем жүргізуге болмайды (4.3 бөлімді қараңыз).

Өкпе тарапынан бұзылулар

Тіркеуден кейінгі кезеңде вена ішіне енгізуге арналған препараттың дәрілік түрін қолданғанда өкпе тарапынан ауыр бұзылулардың дамуы туралы хабарланғандықтан, тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын тағайындағанда сақ болу ұсынылады (4.8 бөлімді қараңыз). Сирек жағдайларда бұл құбылыстар өліммен аяқталды және инфузиялық реакцияның көрінісі болды немесе кейінге қалдырылды. Сонымен қатар, өкпенің интерстициальді ауруы (ИБЛ), оның ішінде өкпе инфильтраттары, жедел респираторлық дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевралы жалқық, тыныс алудың бұзылуы, өкпенің жедел ісінуі және тыныс алу жеткіліксіздігі туралы хабарланды. Өкпенің интерстициальді ауруымен астасқан қауіп факторларына ИБЛ дамуымен астасқан бұрын болған немесе қатар жүретін антинеопластикалық ем (таксаналар, гемцитабин, винорелбин және сәулемен емдеу) жатады. Қатерлі жаңа түзілімнің үдеуі және қатарлас аурулар салдарынан асқынулардың себебінен тыныш күйінде ентігуі бар пациенттер өкпе тарапынан бұзылулардың жоғары даму қаупіне ұшырауы мүмкін. Демек, осы пациенттерде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем жүргізуге болмайды (4.3 бөлімді қараңыз). Пневмониттің даму қаупіне байланысты, әсіресе таксандармен қатар жүргізілетін ем алатын пациенттерде сақ болу қажет.

**4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулерге арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Трастузумабпен бірге тағайындалған препараттар арасындағы клиникалық маңызды өзара әрекеттесулер зерттеулерде байқалған жоқ.

*Басқа антинеопластикалық препараттардың фармакокинетикасына трастузумабтың әсері*

HER2-оң СБмО-ға шалдыққан пациенттердің қатысуымен ВО15935 және М77004 зерттеулерінде алынған фармакокинетикалық деректер паклитаксел мен доксорубициннің әсері (сондай-ақ олардың негізгі метаболиттері 6-α-гидроксил-паклитаксел (POH) және доксорубицинол (DOL)) трастузумабтың қатысуымен (8 мг/кг немесе 4 мг/кг венаішілік жүктеме дозасы, содан кейін 6 мг/кг дозаны 3 аптада бір рет немесе тиісінше 2 мг/кг аптасына бір рет вена ішіне енгізу) өзгермейтіні туралы куәландырады.

Алайда трастузумаб доксорубицин метаболиттерінің бірінің (7-дезокси-13-дигидродоксорубицинон, D7D) жиынтық концентрациясын арттыруы мүмкін. D7D биологиялық белсенділігі және оның концентрациясының жоғарылауының клиникалық маңызы белгісіз.

Трастузумаб (жүктеме дозасы 4 мг/кг вена ішіне және 2 мг/кг аптасына бір рет вена ішіне) және доцетаксел (60 мг/м2вена ішіне) қолданылған, НЕR2-оң СБмО-ға шалдыққан жапониялық әйел пациенттер қатысқан бақыланбайтын JP16003 зерттеу деректері трастузумабты бірге енгізу бір рет енгізгеннен кейін доцетакселдің фармакокинетикасына әсер етпейді деп болжауға мүмкіндік береді.

JP19959 зерттеуі трастузумабты бірге немесе одан бөлек қолданылатын капецитабиннің және цисплатиннің фармакокинетикалық параметрлерін зерттеу бойынша BO18255 (ToGA) қосалқы зерттеуі болып табылады, оған кең таралған асқазанның обырына шалдыққан жапониялық еркек және әйел пациенттер қатысты. Қосалқы зерттеу нәтижелері цисплатинді немесе трастузумабпен цисплатинді біріктіріп қолдану капецитабин метаболиттерінің биологиялық белсенділігіне (мысалы, 5-ФУ) әсер етпейтінін көрсетті. Алайда трастузумабты бірге қолдану капецитабин концентрациясының жоғарылауына және оның жартылай шығарылу кезеңінің ұлғаюына әкелді. Деректер сондай-ақ капецитабинді немесе трастузумабпен капецитабинді біріктіріп қолдану цисплатиннің фармакокинетикасына әсер етпейтінін көрсетеді.

Метастаздық немесе жергілікті-таралған операция жасауға болмайтын HER2-оң обырына шалдыққан пациенттердің қатысуымен H4613g/GO01305 зерттеуі барысында алынған фармакокинетикалық деректер карбоплатиннің фармакокинетикасына трастузумаб әсер етпейтінін көрсетеді.

*Трастузумабтың фармакокинетикасына антинеопластикалық препараттардың әсері*

трастузумабты монотерапиядан кейін трастузумабтың модельденген сарысулық концентрациясын (жүктеме дозасы аптасына бір рет 4 мг/кг және 2 мг/кг вена ішіне) және HER2-оң СБмО-ға шалдыққан (JP16003 зерттеуі) жапониялық әйел пациенттерде препараттың бақыланатын сарысулық концентрациясын салыстыру кезінде доцетакселмен бірге қолданғанда трастузумаб фармакокинетикасына әсері туралы дәлелдер табылған жоқ.

Пациенттер паклитакселмен біріктірілімдегі трастузумабты алған II фазаның екі зерттеуі (BO15935 және M77004) және III фазаның бір зерттеуі (H0648g) барысында алынған фармакокинетикалық деректерді және HER2-оң СБмО-ға шалдыққан әйелдерде трастузумабты монотерапия ретінде (WO16229 және MO16982) қолдана отырып, II-фазаның екі зерттеуі барысында алынған деректерді салыстыру трастузумабтың жеке және орташа ең төменгі сарысулық концентрацияларының бір зерттеу шегінде де, әртүрлі зерттеулерде де құбылмалығын көрсетеді, алайда паклитакселді бірге қолданудан трастузумабтың фармакокинетикасына айқын әсері анықталған жоқ. HER2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттер трастузумабты, паклитакселді және доксорубицинді алған M77004 зерттеуіндегі трастузумабтың фармакокинетикалық параметрлерін монотерапияда трастузумабты қолданылған (H0649g) немесе антрациклинмен және циклофосфамидпен немесе паклитакселмен біріктірілімдегі (H0648g зерттеу) зерттеулердегі трастузумабтың фармакокинетикалық параметрлерімен салыстырутрастузумабтың фармакокинетикасына доксорубицин мен паклитакселдің әсерін көрсетпеген.

H4613g/GO01305 зерттеуінде алынған фармакокинетикалық деректер карбоплатиннің трастузумаб фармакокинетикасына әсер етпейтінін көрсетеді.

Анастрозолды бірге қолдану трастузумабтың фармакокинетикасына әсер етпейді.

**4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Бала туу әлеуеті сақталған әйелдер/контрацепция*

Бала туу әлеуеті сақталған әйелдерге [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу кезінде және ол аяқталғаннан кейін 7 ай ішінде контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалану қажет (5.2 бөлімді қараңыз).

*Жүктілік*

Адамда 2 мг/кг вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың апта сайынғы демеуші дозасынан 25 есе асатын дозаларды пайдалана отырып, явалық макакалардағы репродуктивтік уыттылықты зерттеу фертильділік төмендеу немесе ұрыққа теріс әсердің дәлелі анықталған жоқ. Трастузумабтың плацентарлы ауысуы ұрық дамуының ерте (жүктіліктің 20-50 күндері) және кеш (жүктіліктің 120-150 күндері) кезеңдерінде байқалды.

Трастузумабтың репродуктивті функцияға әсер ететіні белгісіз. Жануарлардағы репродуктивті уыттылықты зерттеу адамдарда препаратпен жүргізілген емге жауапты дұрыс болжауға әрдайым мүмкіндік бермейтіндігін ескере отырып, егер ана үшін мүмкін болатын пайда шарана үшін ықтимал қауіптен аспаса, жүктілік кезінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қолданудан аулақ болу керек.

Тіркеуден кейінгі кезеңде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдаған жүкті әйелдерде олигогидрамнион аясында шаранада дамудың және/немесе бүйрек функциясының бұзылу жағдайлары байқалды, кейбір жағдайларда шарананың өлімге әкелетін өкпе гипоплазиясымен байланысты болған. Жүктілік басталған жағдайда шаранаға теріс әсер ету мүмкіндігі туралы әйелді ескерту қажет. Егер жүкті әйел [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен ем қабылдаса немесе егер әйелде емдеу кезінде немесе препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 7 ай ішінде жүктілік басталса, әртүрлі бейіндегі мамандардың қатысуымен мұқият бақылау ұсынылады.

*Бала емізу*

Адамда 2 мг/кг вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың апта сайынғы демеуші дозасынан 25 есе асатын дозаларды пайдалана отырып зерттеу лактацияланатын явалық макакаларда трастузумабтың емшек сүтімен бөлінетінін көрсетті. Жаңа туылған макакалардың сарысуында трастузумабтың бар болуы туылған сәттен бастап бір айлық жасқа дейін олардың өсуіне немесе дамуына қандай да бір қолайсыз әсермен байланысты болмаған. Трастузумаб адамда емшек сүтімен бөлінетіні белгісіз. Адамның IgG1 емшек сүтіне секрецияланатындықтан және нәресте үшін ықтимал зиян белгісіз болғандықтан, емдеу кезінде және [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 7 ай ішінде емізу ұсынылмайды.

*Фертильділігі*

Препараттың фертильділікке әсері туралы деректер жоқ.

**4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препараты көлік құралдарын немесе механизмдерді басқару қабілетіне елеусіз әсер етеді (4.8 бөлімді қараңыз). [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратымен емдеу кезінде бас айналу және ұйқышылдық байқалуы мүмкін (4.8 бөлімді қараңыз). Препаратты қолдануға байланысты симптомдар пайда болған жағдайда (4.4 бөлімді қараңыз), пациенттерге симптомдар толық шешілгенге дейін көлік құралдары мен механизмдерді басқару ұсынылмайды.

**4.8 Жағымсыз реакциялар**

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Қазіргі уақытта трастузумабты (вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрлері) қолдану кезінде тіркелген анағұрлым елеулі және/немесе жиі жағымсыз реакциялар: жүректің дисфункциясы, препаратты қолдануға байланысты реакциялар, гематоуыттылық (атап айтқанда нейтропения), өкпе тарапынан инфекциялар мен бұзылулар болып табылады.

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың қауіпсіздік бейіні (тиісінше вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен ем қабылдаған 298 және 297 пациенттерде бағаланды) СБеО кезіндегі базалық зерттеу деректеріне сәйкес вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі препараттың белгілі қауіпсіздік бейінімен салыстырылды.

Ауыр жағымсыз құбылыстар (Ұлттық онкологиялық институттың жағымсыз құбылыстар терминологиясының жалпы критерийлеріне (NCI CTCAE) сәйкес, 3.0 нұсқа ≥3 дәреже) трастузумабтың екі дәрілік түріне де (вена ішіне және тиісінше тері астына енгізу үшін препаратты дәрілік түрінде қолданған кезде 52.3% және 53.5%) тең дәрежеде тән.

Кейбір жағымсыз құбылыстар/реакциялар тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде қолдану кезінде анағұрлым жоғары жиілікпен тіркелген:

* Елеулі жағымсыз құбылыстар (олардың көпшілігі пациенттерді стационарға жатқызу немесе емдеуге жатқызу мерзімін ұзарту нәтижесінде анықталған): препаратты тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде қолданғандағы 21.5% - бен салыстырғанда препаратты вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде қолданған кездегі 14.1%. Препараттың дәрілік түрлері арасындағы ауыр жағымсыз құбылыстардың туындау жиілігінің айырмашылығы негізінен нейтропениямен және онсыз инфекциялармен (8.1%-бен салыстырғанда 4.4%) және кардиальді бұзылулармен (1.7%-бен салыстырғанда 0.7%) байланысты болды;
* Операциядан кейінгі тіліктерден болған инфекциялар (ауыр және/немесе күрделі): препаратты вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде қолданғанда тиісінше 1.7% және 3.0%;
* Препаратты қолдануға байланысты реакциялар: препаратты вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде қолданғанда тиісінше 37.2% және 47.8%;
* Артериялық гипертензия:препаратты вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде қолданғанда, тиісінше 4.7% және 9.8%.

Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі препаратты қолдану кезіндегі жағымсыз реакциялар кестесі түріндегі түйіндеме

Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін мынадай жіктеу пайдаланылады: өте жиі (≥1/10), жиі (≥1/100-ден <1/10-ға дейін), жиі емес (≥1/1000-нан <1/100-ге дейін), сирек (≥1/10000-нан <1/1000-ға дейін), өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде есептеу мүмкін емес). Әрбір топта жағымсыз реакциялардың жиілігі ауырлық дәрежесін төмендету тәртібімен ұсынылған.

1 кестеде вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб монотерапия ретінде немесехимиотерапиямен біріктірілімде қолдану кезінде базалық клиникалық зерттеулерде және тіркеуден кейінгі кезеңде тіркелген жағымсыз реакциялар көрсетілген.

Аталған терминдердің айтарлықтай үлесі базалық клиникалық зерттеулерде тіркелген. Бұдан басқа, 1 кестеге тіркеуден кейінгі кезеңде кездескен терминдер енгізілген.

**1 кесте. Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын монотерапия ретінде немесе базалық клиникалық зерттеулерде (N=8386) және тіркеуден кейінгі кезеңде химиотерапиямен біріктіріп қолданған кезде тіркелген жағымсыз реакциялар**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Жүйелік-ағзалық класс** | **Жағымсыз реакция** | **Жиілігі** |
| Инфекциялар мен инвазиялар | Инфекциялар | Өте жиі |
| Назофарингит | Өте жиі |
| Нейтропениялық сепсис | Жиі |
| Цистит | Жиі |
| Тұмау | Жиі |
| Синусит | Жиі |
| Тері инфекциялары | Жиі |
| Ринит | Жиі |
| Жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары | Жиі |
| Несеп шығару жолдарының инфекциялары | Жиі |
| Фарингит | Жиі |
| Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса алғанда) | Қатерлі жаңа түзілімнің үдеуі | Белгісіз |
| Жаңа түзілімнің үдеуі | Белгісіз |
| Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар | Фебрильді нейтропения | Өте жиі |
| Анемия | Өте жиі |
| Нейтропения | Өте жиі |
| Лейкоциттер санының төмендеуі/лейкопения | Өте жиі |
| Тромбоцитопения | Өте жиі |
| Гипопротромбинемия | Белгісіз |
| Иммундық тромбоцитопения | Белгісіз |
| Иммундық жүйенің тарапынан бұзылулар | Аса жоғары сезімталдық | Жиі |
| +Анафилаксиялық реакциялар | Сирек |
| +Анафилаксиялық шок | Сирек |
| Метаболизм және тамақтану бұзылыстары | Дене салмағының төмендеуі/салмақ жоғалту | Өте жиі |
| Анорексия | Өте жиі |
| Ісік лизисінің синдромы | Белгісіз |
| Гиперкалиемия | Белгісіз |
| Психикалық бұзылулар | Ұйқысыздық | Өте жиі |
| Үрей | Жиі |
| Депрессия | Жиі |
| Жүйке жүйесінің тарапынан бұзылулар | 1Тремор | Өте жиі |
| Бас айналу | Өте жиі |
| Бас ауыру | Өте жиі |
| Парестезиялар | Өте жиі |
| Дисгевзия | Өте жиі |
| Шеткері нейропатия | Жиі |
| Бұлшықет гипертонусы | Жиі |
| Ұйқышылдық | Жиі |
| Көру мүшесі тарапынан бұзылулар | Конъюнктивит | Өте жиі |
| Шамадан тыс жасаурау | Өте жиі |
| Көздің құрғауы | Жиі |
| Көру жүйкесі дискінің ісінуі | Белгісіз |
| Торқабыққа қан құйылу | Белгісіз |
| Есту мүшесі және лабиринт тарапынан бұзылулар | Кереңдік | Жиі емес |
| Жүрек тарапынан бұзылулар | 1Артериялық қысымның төмендеуі | Өте жиі |
| 1Артериялық қысымның жоғарылауы | Өте жиі |
| 1 Жүрек ырғағының бұзылуы | Өте жиі |
| 1Жыпылықтау (жүрекшелердің немесе қарыншалардың) | Өте жиі |
| Лықсу фракциясының төмендеуі\* | Өте жиі |
| + Жүрек жеткіліксіздігі (іркілісті) | Жиі |
| +1Суправентрикулярлы тахиаритмия | Жиі |
| Кардиомиопатия | Жиі |
| 1Пальпитация | Жиі |
| Перикардиальді жалқық | Жиі емес |
| Кардиогенді шок | Белгісіз |
| "Атшабыс" ырғағы | Белгісіз |
| Қантамырлар тарапынан бұзылулар | Ысыну | Өте жиі |
| +1Артериалық гипотензия | Жиі |
| Вазодилатация | Жиі |
| Тыныс алу жолдар жүйесі, кеуде ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар | +Ентігу | Өте жиі |
| Жөтел | Өте жиі |
| Мұрыннан қан кету | Өте жиі |
| Ринорея | Өте жиі |
| +Пневмония | Жиі |
| Бронх демікпесі | Жиі |
| Өкпе функциясының бұзылуы | Жиі |
| +Плевральді жалқық | Жиі |
| +1Бронх обструкциялық синдром | Жиі емес |
| Пневмонит | Жиі емес |
| +Өкпе фиброзы | Белгісіз |
| +Тыныс алудың бұзылуы | Белгісіз |
| +Тыныс алу жеткіліксіздігі | Белгісіз |
| +Өкпе инфильтрациясы | Белгісіз |
| +Өкпенің жедел ісінуі | Белгісіз |
| +Жедел респираторлық дистресс-синдром | Белгісіз |
| +Бронх түйілуі | Белгісіз |
| +Гипоксия | Белгісіз |
| +Қанның оттегімен қанығуының төмендеуі | Белгісіз |
| Көмейдің ісінуі | Белгісіз |
| Ортопноэ | Белгісіз |
| Өкпенің ісінуі | Белгісіз |
| Өкпенің интерстициальді ауруы | Белгісіз |
| Асқазан-ішек бұзылыстары | Диарея | Өте жиі |
| Құсу | Өте жиі |
| Жүрек айнуы | Өте жиі |
| 1Еріннің ісінуі | Өте жиі |
| Іштің ауыруы | Өте жиі |
| Диспепсия | Өте жиі |
| Іш қату | Өте жиі |
| Стоматит | Өте жиі |
| Геморрой | Жиі |
| Ауыздың құрғауы | Жиі |
| Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар | Гепатоцеллюлярлы зақымданулар | Жиі |
| Гепатит | Жиі |
| Бауыр аймағының ауырсынуы | Жиі |
| Сарғаю | Сирек |
| Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар | Эритема | Өте жиі |
| Бөртпе | Өте жиі |
| 1Беттің ісінуі | Өте жиі |
| Алопеция | Өте жиі |
| Тырнақ құрылымының бұзылуы | Өте жиі |
| Алақан-табан эритродизестезия синдромы | Өте жиі |
| Акне | Жиі |
| Терінің құрғауы | Жиі |
| Экхимоз | Жиі |
| Гипергидроз | Жиі |
| Макуло-папулезді бөртпе | Жиі |
| Қышыну | Жиі |
| Онихоклазия | Жиі |
| Дерматит | Жиі |
| Есекжем | Жиі емес |
| Ангионевроздық ісіну | Белгісіз |
| Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар | Артралгия | Өте жиі |
| 1Қимыл шектелісі | Өте жиі |
| Миалгия | Өте жиі |
| Артрит | Жиі |
| Арқаның ауыруы | Жиі |
| Сүйектің ауыруы | Жиі |
| Бұлшықеттің түйілуі | Жиі |
| Мойын аймағының ауыруы | Жиі |
| Аяқ-қолдың ауыруы | Жиі |
| Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар | Бүйрек функциясының бұзылуы | Жиі |
| Жарғақшалы гломерулонефрит | Белгісіз |
| Гломерулонефропатия | Белгісіз |
| Бүйрек жеткіліксіздігі | Белгісіз |
| Жүктілік, босанғаннан кейінгі кезең және перинатальді жағдайлар | Олигогидрамнион | Белгісіз |
| Бүйрек гипоплазиясы | Белгісіз |
| Өкпе гипоплазиясы | Белгісіз |
| Ұрпақ өрбіту жүйесі мен сүт бездері тарапынан бұзылулар | Сүт безінің қабынуы/мастит | Жиі |
| Жалпы бұзылыстар және енгізу орнындағы реакциялар | Астения | Өте жиі |
| Кеуденің ауыруы | Өте жиі |
| Қалтырау | Өте жиі |
| Қажу | Өте жиі |
| Тұмауға ұқсас синдром | Өте жиі |
| Инфузиялық реакциялар | Өте жиі |
| Ауыру | Өте жиі |
| Пирексия | Өте жиі |
| Мукозит | Өте жиі |
| Шеткері ісіну | Өте жиі |
| Дімкәстану | Жиі |
| Ісінулер | Жиі |
| Жарақаттар, уыттану және емшаралардың асқынулары | Көгеру | Жиі |

+Өліммен аяқталған жағдайға байланысты тіркелген жағымсыз реакциялар.

1Негізінен препаратты қолдануға байланысты реакциялармен астасқан жағымсыз реакциялар. Осы реакциялардың жиілігі туралы жекелеген мәліметтер жоқ.

\*Антрациклиндерді қабылдағаннан кейін және таксандармен біріктірілген ем кезінде байқалған.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

*Жүрек дисфункциясы*

Іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (NYHA бойынша II-IV функционалдық класс) өліммен аяқталған жағдаймен астасқан трастузумабты қолдану кезінде жиі жағымсыз реакция болып табылады. Трастузумабпен ем қабылдаған пациенттерде жүрек дисфункциясының мынадай белгілері мен симптомдары байқалды: ентігу, ортопноэ, жөтелдің күшеюі, өкпенің ісінуі, атшабыс ырғағы-S3 немесе қарыншалардың лықсу фракциясының төмендеуі (4.4 бөлімді қараңыз).

СБеО кезінде адъювантты режимде химиотерапиямен біріктіріп вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолданумен 3 базалық клиникалық зерттеулерде 3/4 дәрежелі жүрек дисфункциясының жиілігі (симптоматикалық іркілісті жүрек жеткіліксіздігі) тек химиотерапияны трастузумабты (трастузумабсыз) қабылдаған пациенттерде және таксандар мен трастузумабты бірізді (0.3-0.4%) қабылдаған пациенттерде салыстырмалы болды. Трастузумабты таксандармен бірге қабылдаған пациенттерде жүрек дисфункциясы (2.0%) жиі байқалды. Трастузумабты неоадъювантты режимде антрациклиндер негізіндегі төмен дозалы емдеу режимдерімен бірге қолдану тәжірибесі шектеулі (4.4 бөлімді қараңыз).

Адъювантты химиотерапия аяқталғаннан кейін бір жыл ішінде трастузумабты қолданғанда NYHA бойынша III-IV функционалды класс жүрек жеткіліксіздігі пациенттердің 0.6%-ында 12 ай кейінгі бақылау медианасы кезінде байқалды. ВО16348 зерттеуінде кейінгі 8 жыл бақылау медианасы кезінде трастузумабпен емдеу тобындағы ауыр ІЖЖ (NYHA бойынша III және IV функционалды класс) жиілігі бір жыл ішінде 0.8%-ды, ал сол қарыншаның жеңіл симптоматикалық және симптомсыз дисфункциясының жиілігі 4.6%-ды құрады.

Ауыр ІЖЖ қайтымдылығы трастузумабпен ем қабылдаған пациенттердің 71.4%-ында байқалды (қайтымдылығы: оқиғадан кейін кем дегенде екі рет қатарынан СҚЛФ көрсеткіші ≥50%). Сол жақ қарыншаның жеңіл симптоматикалық және сипмтомсыз дисфункциясының қайтымдылығы пациенттердің 79.5%-ында байқалды. Жүрек дисфункциясына байланысты оқиғалардың шамамен 17%-ы трастузумабпен ем аяқталғаннан кейін пайда болды.

Базалық клиникалық зерттеулерде СБмО кезінде паклитакселмен монотерапиядағы 1%-4%-бен салыстырғанда вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты паклитакселмен бірге қолдану кезінде жүрек дисфункциясының жиілігі 9%-дан 12%-ға дейін құбылды. Трастузумабпен монотерапия кезінде бұл көрсеткіш 6%-9% құрады. Жүрек дисфункциясы трастузумабты антрациклиндермен/циклофосфамидпен (27%) бірге қабылдаған пациенттерде жиі байқалды, бұл тек антрациклиндермен/циклофосфамидпен (7%-10%) емге қарағанда едәуір жиі кездеседі. Жүрек функциясының мониторингілеумен қосымша проспективті зерттеуде симптоматикалық ІЖЖ жиілігі доцетакселмен монотерапия алған пациенттердегі 0%-бен салыстырғанда трастузумабты және доцетакселді қабылдаған пациенттерде 2.2%-ды құрады. Осы зерттеулерде жүрек функциясының бұзылысы дамыған пациенттердің көпшілігінде (79%) ІЖЖ стандартты емін алғаннан кейін жай-күйінің жақсаруы байқалды.

*Препаратты қолдануға байланысты реакциялар/аса жоғары сезімталдық*

Трастузумабты қолданылған клиникалық зерттеулерде қалтырау және/немесе қызба, ентігу, артериялық гипотензия, бронхобструкциялық синдром, бронх түйілуі, тахикардия, қанның оттегімен қанығуының төмендеуі, тыныс алудың бұзылуы, бөртпе, жүрек айнуы, құсу және бас ауыруы секілді препаратты қолдануға байланысты реакциялар/аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды (4.4 бөлімді қараңыз). Әртүрлі зерттеулерде барлық дәрежедегі препаратты қолдануға байланысты реакциялардың жиілігі көрсетілімге, деректерді жинау әдіснамасына, сондай-ақ химиотерапиямен бірге немесе монотерапия ретінде қолдануға байланысты ауытқып отырды.

Жекелеген жағдайларда анафилаксиялық реакциялар байқалған.

*Гематоуыттылығы*

Фебрильді нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения және нейтропения жиі дамыды. Гипопротромбинемияның даму жиілігі белгісіз. Трастузумабты антрациклин қатарындағы препараттармен емдегеннен кейін доцетакселмен біріктіріп қолданғанда нейтропения қаупі біршама жоғары болуы мүмкін.

*Өкпе тарапынан бұзылулар*Трастузумабты препаратын қолдануға өкпе тарапынан ауыр жағымсыз реакциялардың дамуы, оның ішінде өліммен аяқталған жағдайлар ассоциаланады. Бұл реакциялар мыналарды қамтиды (бірақ олармен шектелмейді): өкпе инфильтраттары, жедел респираторлық дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевральді жалқық, тыныс алудың бұзылуы, өкпенің жедел ісінуі және тыныс алу жеткіліксіздігі (4.4 бөлімді қараңыз).

Тері астына енгізу кезіндегі жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

*Препаратты қолдануға байланысты реакциялар*

Базалық зерттеуде вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдануға байланысты барлық дәрежедегі жағымсыз реакциялардың жиілігі 37.2% және тиісінше 47.8%-ды құрады; 3 дәрежелі ауыр реакциялар емдеу фазасында пациенттердің 2.0%-ында және тиісінше 1.7%-ында тіркелді; 4 немесе 5 дәрежелі ауыр реакциялар байқалмады. Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдануға байланысты барлық ауыр реакциялар препаратты химиотерапиямен бірге қолданғанда дамыды. Дәрілік аса жоғары сезімталдық анағұрлым жиі ауыр реакция болды.

Жүйелік реакцияларға аса жоғары сезімталдық, артериялық гипотензия, тахикардия, жөтел және ентігу кірді. Жергілікті реакцияларға эритема, қышыну, ісіну, бөртпе және инъекция орнының ауыруы кірді.

*Инфекциялар*

Ауыр инфекциялардың жиілігі (NCI CTCAE сәйкес ≥3 дәрежелі) вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратын қабылдау топтарында тиісінше 5%-ды және 7.1%-ды құрады.

Ауыр инфекциялардың жиілігі (олардың көпшілігі пациенттерді стационарға жатқызу немесе емдеуге жатқызу мерзімін ұзарту нәтижесінде анықталған) вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі препаратты қолдану кезінде 4.4%-ды және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі препаратты қолдану кезінде 8.1%-ды құрады. Препараттың дәрілік түрлерінің арасындағы айырмашылық негізінен адъювантты ем (монотерапия) фазасында байқалды және негізінен операциядан кейінгі жара инфекцияларының дамуына, сондай-ақ тыныс алу жолдары инфекцияларының, жедел пиелонефрит пен сепсистің дамуына байланысты болды. Бұл құбылыстар вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдану кезінде орта есеппен 13 күн ішінде және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдану кезінде орта есеппен 17 күн ішінде басылды.

*Артериялық гипертензия*

Базалық ВО22227 зерттеу нәтижелері бойынша барлық дәрежедегі артериялық гипертензия жиілігі тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдану кезінде вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты (9.8%-бен салыстырғанда сәйкесінше 4.7%) қолданумен салыстырғанда пациенттерде екі еседен астам жоғары болғаны байқалды, бұл ретте тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты алған пациенттер арасында ауыр оқиғалардың үлесі (NCI СТСАЕ сәйкес ≥3 дәрежелі) вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі препаратты қабылдаған пациенттер тобындағы <1%-бен салыстырғанда жоғары (2.0%) болды.

*Иммуногендігі*

СБеО неоадъювантты және адъювантты емін кейінгі бақылау медианасы 70 айдан астам болған зерттеуде (ВО22227) венаішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде трастузумабты қабылдаған пациенттердің 10.1%-ында (30/296) және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қабылдаған пациенттердің 15.9%-ында (47/295) трастузумабқа антиденелер түзілген. Бастапқы деңгеймен салыстырғанда трастузумабқа бейтараптандыратын антиденелер вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінде трастузумабты қабылдаған 30 пациенттің 2-де және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде трастузумабты қабылдаған 47 пациенттің 3-інде анықталды. Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде трастузумабты қабылдаған пациенттердің 21.0%-ында гиалуронидаза (rHuPH20) қосымша затына антиденелер өндірілді.

Осы антиденелер түзілуінің клиникалық маңыздылығы анықталмаған. Трастузумабқа антиденелердің бар болуы вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде трастузумабты қолдануға байланысты реакциялар жиілігі бойынша айқындалатын фармакокинетикаға, тиімділік (толық патоморфологиялық жауаптың жиілігі [pCR] мен оқиғасыз өміршеңдік [EFS] бойынша анықталатын) пен қауіпсіздікке теріс әсер етпейді.

[САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінен тері астына енгізуге арналған дәрілік түріне ауысу (екі бағытта да)

Трастузумабты вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрінен тері астына енгізуге арналған дәрілік түріне ауысуды (екі бағытта да) зерттеу бойынша МО22982 зерттеуінің бастапқы мақсаты - пациенттің көзқарасы бойынша трастузумабты вена ішіне немесе тері астына енгізу әдісінің артықшылықтарын бағалау болып табылады. Осы зерттеуде 2 когорта (трастузумабты тері астына[т/а] енгізуге арналған дәрілік түрін алған пациенттердің бір когортасы және екіншісі - вена ішіне [в/і] енгізуге арналған) үш апта ішінде трастузумабты екі түрлі емдеу схемасының бірін қолдану үшін рандомизацияланған 488 пациенттің қатысуымен салыстырмалы айқас дизайнды пайдалана отырып, бағаланды (в/і [1-4 циклдар] → т/а [5-8 циклдар] немесе т/а [1- 4 циклдар] → в/і [5-8 циклдар]). Пациенттер вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен бұрын ем алмаған (20.3%) немесе ем алған (79.7%). В/і→ т/а схемасы үшін (екі когорта үшін, яғни құтының ішінде инъекцияға арналған ерітінді түрінде және автоматты енгізуге арналған жүйе түрінде т/а трастузумаб) ауысқанға дейін (1-4 циклдар) және ауысқаннан кейін (5-8 циклдар) жағымсыз құбылыстардың жиілігі (барлық дәрежелер) тиісінше 53.8% және 56.4%-ды құрады; т/а → в/і схемасы үшін (екі когорта үшін), ауысқанға дейін және ауысқаннан кейін жағымсыз құбылыстардың жиілігі (барлық дәрежелер) тиісінше 65.4% және 48.7%-ды құрады. Ауыр жағымсыз құбылыстардың, ауырлық дәрежесінің 3 жағымсыз құбылыстарының және (1-4 циклдар) басқа дәрілік түрге ауысқанға дейін (<5%) жағымсыз құбылыстардың дамуына байланысты емдеуді тоқтату жағдайларының жиілігі төмен болды және (5-8 циклдар) басқа дәрілік түрге ауысқаннан соң осыған сәйкес келді. 4 немесе 5 ауырлық дәрежелі жағымсыз құбылыстары туралы хабарланған жоқ.

**Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП-ның кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Артық дозалануы**

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың 960 мг-ға дейінгі бір реттік дозаларын енгізу жағымсыз әсерлердің дамуына әкелмеді.

**5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Моноклональді антиденелер және антиденелер конъюгаттары. HER2 (адамның эпидермалдық өсу факторының 2 типті рецепторы) тежегіштері. Трастузумаб.

АТХ коды L01FD01

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі [САУДАЛЫҚ АТАУЫ] препаратының құрамында рекомбинантты адам гиалуронидазасы (rHuPH20), тері астына енгізілетін бірлесіп тағайындалатын препараттардың дисперсиясын және сіңірілуін арттыру үшін пайдаланылатын фермент бар.

Трастузумаб - адамның эпидермальді өсу факторының 2 типті (HER2) рецепторларына қарсы әрекет ететін IgG1 қосалқы класының рекомбинантты гуманизацияланған моноклональді антидене болып табылады. HER2 гиперэкспрессиясы бастапқы сүт безі обырының тінінде 20-30% жағдайда кездеседі. Зерттеулер көрсеткендей, HER2 гиперэкспрессиясы бар сүт безінің обырына шалдыққан пациенттерге HER2 гиперэкспрессиясы жоқ пациенттермен салыстырғанда ауру белгілері жоқ өміршеңдік деңгейінің төмендеуі тән. Рецептордың жасушадан тыс домені (ЕСD, p105) қанға еніп, қан сарысуының үлгілерінде анықталуы мүмкін.

*Әсер ету механизмі*

Трастузумаб HER2 жасушадан тыс доменінің жарғақша маңының аймағында орналасқан IV қосалқы доменге жоғары тектестік пен ерекшелікке ие. Трастузумабты HER2-мен байланыстыру HER2 лиганда-тәуелсіз сигнал беру жолдарының тежелуіне әкеледі және HER2 белсенділену механизмі болып табылатын оның жасушадан тыс доменінің протеолитикалық бөлінуіне жол бермейді. Осының арқасында трастузумаб *in vitro* зерттеулерінде және жануарларға жүргізілген зерттеулерде көрсетілген HER2 гиперэкспрессиясы бар адамның ісік жасушаларының көбеюін тежейді. Сонымен қатар, трастузумаб антиденеге тәуелді жасушамен байланысты цитоуыттылықтың (АТЖЦ) күшті әсер ететін медиатор болып табылады. *In vitro* трастузумаб-астасқан АТЖЦ негізінен HER2 гиперэкспрессиясы жоқ ісік жасушаларына қарағанда HER2 гиперэкспрессиясы бар ісік жасушаларына бағытталған.

HER2 гиперэкспрессиясын немесе HER2 генін амплификациясын анықтау

*Сүт безінің обыры кезінде HER2 гиперэкспрессиясын немесе HER2 генінің амплификациясын анықтау*

Трастузумабты дәл және валидацияланған тест көмегімен анықталған HER2 ісік гиперэкспрессиясы немесе HER2 генінің амплификациясы бар пациенттерге ғана тағайындау керек. HER2 гиперэкспрессиясы ісік тінінің анықталған үлгілерін иммуногистохимиялық бағалау (ИГХ) әдісі арқылы белгіленуі тиіс (4.4 бөлімді қараңыз). HER2 генінің амплификациясы ісік тінінің анықталған үлгілерін будандастырудың *in situ* флуоресценттік (FISH) немесе хромогендік (CISH) көмегімен белгіленуі тиіс. Пациенттерге HER2 айқын гиперэкспрессиясы болған, SCORE маркерін бағалау критерийлеріне сәйкес 3+ балл ретінде бағаланған немесе FISH немесе CISH оң нәтижесі болған кезде трастузумабпен ем тағайындалуы мүмкін.

Дәл және қайталанатын нәтижелерді қамтамасыз етуге арналған тестілеу рәсімдерінің валидациясын қамтамасыз ете алатын мамандандырылған зертханада өткізілуі тиіс.

ИГХ әдісімен боялған үлгілерді бағалау үшін ұсынылатын баллдық жүйе 2 кестеде келтірілген:

**2 кесте. ИГХ әдісімен боялған үлгілерді бағалау үшін ұсынылатын баллдық жүйе**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Балл** | **Боялған үлгі** | **HER2 гиперэкспрессиясын бағалау** |
| 0 | Бояу байқалмайды немесе жарғақшалық бояу ісік жасушаларының <10%-ында байқалады | Теріс |
| 1+ | Жарғақшалардың әлсіз/сәл байқалатын боялуы ісік жасушаларының >10%-ында байқалады. Жасушалық жарғақшаның бір бөлігі ғана боялған. | Теріс |
| 2+ | Жарғақшалардың толық боялуы (әлсізден орташа қарқындыға дейін) ісік жасушаларының >10%-ында байқалады. | Бірмәнді емес |
| 3+ | Жарғақшалардың толық қарқынды боялуы ісік жасушаларының >10%-ында байқалады. | Оң |

Әдетте, егер ісік жасушасындағы HER2 генінің көшірмелер санының 17 хромосома көшірмелер санына арақатынасы 2-ден үлкен немесе тең болса немесе егер ісік жасушасында HER2 генінің 4-тен астам көшірмесі анықталса, егер 17 хромосома бақылау ретінде пайдаланылмаса, FISH нәтижесі оң деп саналады.

Әдетте, егер ісік жасушаларының 50%-дан астамында бір ядроға HER2 генінің 5-тен астам көшірмесі анықталса, CISH нәтижесі оң деп саналады.

Тестілеу процедурасын жүргізу және оның нәтижелерін түсіндіру жөніндегі толық нұсқаулықтарды FISH және CISH валидацияланған талдауларын жүргізу жөніндегі нұсқаулықтардан қараңыз. Сондай-ақ, HER2-тестілеу бойынша ресми ұсынымдарды басшылыққа алу керек.

HER2 ақуызының немесе генінің экспрессиясын кез келген басқа әдістермен бағалауды валидацияланған әдістер арқылы талапқа сай өзекті бағалауды қамтамасыз ете алатын зертханаларда ғана орындау керек. Мұндай әдістер HER2 гиперэкспрессиясының орташа (2+ балл) және айқын (3+ балл) дәрежесін саралау мүмкіндігімен HER2 гиперэкспрессиясын растау үшін жеткілікті дәл және сенімді болуы тиіс.

*Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі*

*Сүт безінің метастаздық обыры*

*Препараттың вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрі*

Клиникалық зерттеулерде трастузумабты тиімсіз болып қалған метастаздық ауруға байланысты химиотерапияның бір немесе бірнеше режимін алған HER2 ісік гиперэкспрессиясы бар СБмО-ға шалдыққан пациенттерді емдеу үшін монотерапия ретінде қолданылды (трастузумабты жалғыз дәрілік зат ретінде қолданылды).

Трастузумаб метастаздық ауру себебі бойынша бұрын химиотерапия алмаған пациенттерді емдеу үшін паклитакселмен немесе доцетакселмен біріктірілімде де қолданылған. Бұрын антрациклиндер негізінде адъювантты химиотерапия алған пациенттерге трастузумабпен бірге немесе онсыз паклитакселмен емдеу (175 мг/м2 дозада, 3 сағат бойы жасалған инфузия) тағайындалды. Доцетаксел қолданылған базалық зерттеуде (100 мг/м2 дозада, 1 сағат бойы жасалған инфузия) трастузумабпен бірге немесе онсыз пациенттердің 60%-ы антрациклиндер негізінде алдыңғы адъювантты химиотерапия алды. Пациенттер ауру өршігенге дейін трастузумабпен ем алды.

Бұрын антрациклиндер негізінде адъювантты ем алмаған пациенттерде паклитакселмен біріктірілген трастузумабпен емнің тиімділігі зерттелмеген. Дегенмен, трастузумаб және доцетакселдің біріктірілімі пациенттер бұрын антрациклиндер негізінде адъювантты химиотерапия алған-алмағанына қарамастан тиімді болды.

Монотерапия ретінде және паклитакселмен біріктірілімде трастузумабты қолдана отырып, базалық клиникалық зерттеулерге қосу критерийлерін қанағаттандыратын пациенттерде HER2 гиперэкспрессиясын айқындау үшін тышқанның моноклональді СВ11 және 4D5 антиденелерін пайдалана отырып, сүт безінің ісік тінінің тіркелген үлгілерін иммуногистохимиялық (ИГХ) бағалау әдісі қолданылды. Тіндер формалинде немесе Боуэн бекіткішінде бекітілді. Бағалау орталық зертханада 0-ден 3+ дейінгі баллдық шкаланы пайдалана отырып, жүргізілді. 2+ немесе 3+ балл ісік тіндері үлгілерінің боялған нәтижелері бар пациенттер зерттеуге енгізілді, 0 немесе 1+ балл нәтижелері бар пациенттер зерттеуден шығарылды. Зерттеуге енгізілген пациенттердің 70%-дан астамында 3+ балл ретінде бағаланған гиперэкспрессия болды. Алынған деректер HER2 гиперэкспрессиясының деңгейі анағұрлым жоғары (3+ балл) пациенттерде емдеудің неғұрлым маңызды тиімділігі туралы айтуға мүмкіндік береді.

ИГХ зерттеу трастузумабты доцетакселмен/онсыз қолданудың базалық зерттеулерінде HER2 гиперэкспрессиясын анықтаудың негізгі әдісі болды. Пациенттердің аз бөлігінде тестілеу үшін флуоресцентті *in situ* будандастыру (FISH) әдісі қолданылды. Осы зерттеуге енгізілген пациенттердің 87%-ында HER2 гиперэкспрессиясы (ИГХЗ+), 95% - ИГХЗ+ және/немесе FISH оң нәтижесі байқалды.

*Сүт безінің метастаздық обырында апта сайын дозалау*

Монотерапияның және біріктірілген емнің тиімділігін зерттеу нәтижелері 3 кестеде жинақталған:

**3 кесте. Монотерапияның және біріктірілген емнің тиімділігін зерттеу нәтижелері**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Монотерапия** | **Біріктірілген ем** | | | |
|  | **Трастузумаб 1**  **N=172** | **Трастузумаб плюс паклитаксел2**  **N=68** | **Паклитаксел2**  **N=77** | **Трастузумаб плюс доцетаксел3**  **N=92** | **Доцетаксел3**  **N=94** |
| **Жауап жиілігі (95% СА)** | 18%  (13-25) | 49%  (36- 61) | 17%  (9-27) | 61%  (50-71) | 34%  (25-45) |
| **Жауап беру ұзақтығының медианасы (айлар)**  **(95% СА)** | 9.1  (5.6-10.3) | 8.3  (7.3-8.8) | 4.6  (3.7-7.4) | 11.7  (9.3-15.0) | 5.7  (4.6-7.6) |
| **TTP медианасы (айлар)**  **(95% СА)** | 3.2  (2.6-3.5) | 7.1  (6.2-12.0) | 3.0  (2.0-4.4) | 11.7  (9.2-13.5) | 6.1  (5.4-7.2) |
| **Өміршеңдік медианасы (айлар)  (95% СА)** | 16.4  (12.3-ne) | 24.8  (18.6-33.7) | 17.9  (11.2-23.8) | 31.2  (27.3-40.8) | 22.74  (19.1-30.8) |

TTP-прогрессияға дейінгі уақыт; «ne» мәні бағаланбағанын немесе оған қол жеткізілмегенін білдіреді

1. H0649g зерттеуі: ИГХЗ+ пациенттерінің қосалқы тобы

2. H0648g зерттеуі: ИГХЗ+ пациенттерінің қосалқы тобы

3. М77001 зерттеуі: талдау үшін пациенттерді толық іріктеу (ITT-популяция), 24 ай бойындағы нәтижелер

*Трастузумаб және анастрозолмен жүргізілген біріктірілген ем*

Гормон-рецепторлық статусы оң (эстрогенді және/немесе прогестеронды) HER2 ісік гиперэкспрессиясы бар постменопаузадағы пациенттерде СБмО бірінші желілі емі ретінде трастузумабтың анастрозолмен біріктірілімде қолданылуы зерттелді. Аурудың өршуінсіз өміршеңдік көрсеткіші анастрозол алған топпен салыстырғанда (2.4 аймен салыстырғанда 4.8 ай). Трастузумабтың анастрозолмен біріктірілімімен емдеу тобында екі есе жоғары болды. Біріктірілген емді қолдану басқа көрсеткіштердің жақсаруына әкелді: жалпы жауап (6.7%-бен салыстырғанда 16.5%), клиникалық тиімділік жиілігі (27.9%-бен салыстырғанда 42.7%), үдеуге дейінгі уақыты (2.4 аймен салыстырғанда 4.8 ай). Топтар арасында «жауапқа дейінгі уақыт» және «жауаптың ұзақтығы» көрсеткіштерінің айырмашылығы тіркелген жоқ. Жалпы өміршеңдік медианасы біріктірілген ем қабылдаған пациенттер тобында 4.6 айға ұлғайды. Айырмашылық статистикалық маңызды болған жоқ, алайда аурудың өршуінен кейін анастрозолмен монотерапия тобындағы пациенттердің жартысынан көбі трастузумабы бар емдеу режиміне өтті.

*Сүт безінің метастаздық обырында үш апталық дозалау*

Монотерапияның және біріктірілген емнің тиімділігін салыстырмалы емес зерттеу нәтижелері 4 кестеде жинақталған:

**4 кесте. Монотерапияның және біріктірілген емнің тиімділігін салыстырмалы емес зерттеу нәтижелері**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Монотерапия** | | **Біріктірілген ем** | |
|  | **Трастузумаб1**  **N=105** | **Трастузумаб 2**  **N=72** | **Трастузумаб плюс паклитаксел3**  **N=32** | **Трастузумаб плюс доцетаксел4**  **N=110** |
| **Жауап жиілігі**  **(95% СА)** | 24%  (15-35) | 27%  (14-43) | 59%  (41-76) | 73%  (63-81) |
| **Жауап беру ұзақтығының медианасы (айлар)**  **(ауқымында)** | 10.1  (2.8-35.6) | 7.9  (2.1-18.8) | 10.5  (1.8-21) | 13.4  (2.1-55.1) |
| **TTP медианасы (айлар)**  **(95% СА)** | 3.4  (2.8-4.1) | 7.7  (4.2-8.3) | 12.2  (6.2-ne) | 13.6  (11-16) |
| **Өміршеңдік медианасы (айлар)  (95% СА)** | ne | ne | ne | 47.3  (32-ne) |

TTP-прогрессияға дейінгі уақыт; «ne» мәні бағаланбағанын немесе оған қол жеткізілмегенін білдіреді

1. WО16229 зерттеуі: жүктемелік дозасы 8 мг/кг, содан кейін – үш апталық схема бойынша 6 мг/кг

2. МО16982 зерттеуі: жүктемелік дозасы үш апта бойы аптасына бір рет 6 мг/кг, содан кейін үш апталық схема бойынша 6 мг/кг

3. BO15935 зерттеуі

4. MO16419 зерттеуі

*Үдемелі орындар*

Паклитакселмен жүргізілетін монотерапиямен салыстырғанда трастузумаб және паклитакселмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде бауырдағы үдеудің жиілігі едәуір төмендеді (45.7%-бен салыстырғанда 21.8%; р=0.004). Трастузумаб және паклитакселмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде паклитакселмен жүргізілетін монотерапияға қарағанда орталық жүйке жүйесінде үдеу жиі байқалды (6.5%-бен салыстырғанда 12.6%; р=0.377).

*Сүт безінің ерте обыры (адъювантты режим)*

*Препараттың вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрі*

Сүт безінің ерте обыры сүт безінің метастаздық емес бастапқы инвазивті карциномасы ретінде анықталды.

Трастузумабты адъювантты режимде қолдану 4 ірі көп орталықты рандомизацияланған зерттеулерде зерттелген.

* ВО16348 зерттеуі бір жыл және екі жыл бойы трастузумабпен жүргізілген үш апталық емнің нәтижелерін және хирургиялық араласым, стандартты химиотерапия және сәулемен емдеу (егер қатысы болса) жүргізілгеннен кейін НЕR2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттерді бақылау нәтижелерін салыстыруға бағытталған. Сонымен қатар, трастузумабпен емдеудің нәтижелеріне екі жыл және бір жыл ішінде салыстыру жүргізілді. Трастузумабтың бастапқы жүктемелік дозасы 8 мг/кг құрады, кейіннен бір жыл немесе екі жыл бойы әрбір 3 апта сайын 6 мг/кг доза енгізілді
* Бірлескен талдауды қамтитын NSABP В-31 және NCCTG N9831 зерттеулері АС схемасы бойынша химиотерапиядан кейін трастузумаб және паклитакселмен біріктірілген емді қолданудың клиникалық орындылығын зерттеуге бағытталды, қосымша түрде NCCTG N9831 зерттеуінде хирургиялық араласым жүргізілгеннен кейін НЕR2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттерде AC→P схемасы бойынша химиотерапияға трастузумабтың жүйелі қосылуы зерттелді.
* BCIRG 006 зерттеуі хирургиялық араласым жүргізілгеннен кейін НЕR2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттерде АС схемасы бойынша химиотерапиядан кейін трастузумаб және доцетаксел біріктірілген емнің немесе доцетакселмен және карбоплатинмен біріктірілімнің тиімділігін зерттеуге бағытталған.

ВО16348 зерттеуіндегі сүт безінің ерте обыры қолтықасты лимфатүйіндерінің қатысуымен немесе онсыз, егер ісіктің өлшемі диаметрінде кемінде 1 см болса,сүт безінің операбельді, инвазивті бастапқы аденокарциномасымен шектелді.

NSABP В-31 және NCCTG N9831 СБеО зерттеулерін бірлесіп талдауға қолтықасты лимфатүйіндерінің қатысуымен НЕR2-оң немесе қолтықасты лимфатүйіндерінің қатысуынсыз НЕR2-оң ретінде анықталатын, қауіп дәрежесі жоғары (ісіктің көлемі >1 см, теріс эстроген-рецепторлық статус немесе ісіктің көлемі >2 см, гормон-рецепторлық статусқа қарамастан) операция жасауға болатын СБО-ға шалдыққан әйелдер ғана қосылған болатын.

BCIRG 006 зерттеуінде HER2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттерде лимфатүйіндері тарапынан реакцияның болуы немесе оларды жоғары қауіпті метастаздық процесске (pNO) тартпай және келесі факторлардың кем дегенде біреуінің болуы ретінде анықталды: ісіктің көлемі 2 см-ден асады, теріс эстроген- және прогестерон-рецепторлық статус, гистологиялық дифференциация дәрежесі және/немесе 2-3 ядролардың полиморфизм дәрежесі немесе <35 жас.

ВО16348 зерттеуінде алынған тиімділік нәтижелері (кейінгі бақылаулардың медианасы - 12 ай\* және 8 жыл\*\*) 5 кестеде жинақталған:

**5 кесте. ВО16348 зерттеуінде алынған тиімділік нәтижелері**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Кейінгі бақылау медианасы  12 ай\* | | Кейінгі бақылау медианасы  8 жыл\*\* | |
| Параметр | Бақылау  N=1693 | Трастузумаб 1 жыл ішінде  N=1693 | Бақылау  N=1697\*\*\* | Трастузумаб 1 жыл ішінде  N=1702\*\*\* |
| Ауру белгілері жоқ өміршеңдік |  |  |  |  |
| - оқиғасымен пациенттер саны | 219 (12.9%) | 127 (7.5%) | 570 (33.6%) | 471 (27.7%) |
| - оқиғасы жоқ пациенттер саны | 1474 (87.1%) | 1566 (92.5%) | 1127 (66.4%) | 1231 (72.3%) |
| бақылау тобымен салыстырғанда p-мәні | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Бақылау тобымен салыстырғанда қауіптердің қатынасы | 0.54 | | 0.76 | |
| Қайталанусыз өміршеңдік |  |  |  |  |
| - оқиғасымен пациенттер саны | 208 (12.3%) | 113 (6.7%) | 506 (29.8%) | 399 (23.4%) |
| - оқиғасы жоқ пациенттер саны | 1485 (87.7%) | 1580 (93.3%) | 1191 (70.2%) | 1303 (76.6%) |
| бақылау тобымен салыстырғанда p-мәні | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Бақылау тобымен салыстырғанда қауіптердің қатынасы | 0.51 | | 0.73 | |
| Ауру белгілері жоқ ұзақ өміршеңдік |  |  |  |  |
| - оқиғасымен пациенттер саны | 184 (10.9%) | 99 (5.8%) | 488 (28.8%) | 399 (23.4%) |
| - оқиғасы жоқ пациенттер саны | 1508 (89.1%) | 1594 (94.6%) | 1209 (71.2%) | 1303 (76.6%) |
| бақылау тобымен салыстырғанда p-мәні | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Бақылау тобымен салыстырғанда қауіптердің қатынасы | 0.50 | | 0.76 | |
| Жалпы өміршеңдік (өліммен аяқталған жағдай) |  |  |  |  |
| - оқиғасымен пациенттер саны | 40 (2.4%) | 31 (1.8%) | 350 (20.6%) | 278 (16.3%) |
| - оқиғасы жоқ пациенттер саны | 1653 (97.6%) | 1662 (98.2%) | 1347 (79.4%) | 1424 (83.7%) |
| бақылау тобымен салыстырғанда p-мәні | 0.24 | | 0.0005 | |
| Бақылау тобымен салыстырғанда қауіптердің қатынасы | 0.75 | | 0.76 | |

\* «Ауру белгілері жоқ өміршеңдік» көрсеткіші (DFS) (біріктірілген бастапқы соңғы нүкте) 1 жыл ішінде бақылаумен салыстырғанда алдын ала берілген статистикалық шегіне сәйкес келді

\*\* Қорытынды талдау (пациенттердің 52%-ы бақылау тобынан трастузумабпен емдеу тобына ауысуын ескере отырып)

\*\*\* 12 айдан кейінгі бақылау медианасымен талдау үшін деректерді жинау аяқталған күннен кейін рандомизацияланған пациенттердің аздығына байланысты үлгінің жалпы көлемінде сәйкессіздік бар.

Тиімділікті аралық талдау нәтижелері трастузумабпен емдеу тобындағы және бақылау тобындағы нәтижелерді 1 жыл бойы салыстыру кезінде алдын ала берілген статистикалық шегінен өтті. 12 айлық бақылау медианасына жеткеннен кейін DFS көрсеткіші үшін қауіптердің қатынасы (ҚҚ) 0.54 (95% СА 0.44, 0.67) құрады, бұл ауру белгілері жоқ екі жылдық өміршеңдік көрсеткіші бойынша абсолюттік артықшылық ретінде түсіндіріледі және трастузумабпен емдеу тобында 7.6%-ға (78.2%-бен салыстырғанда 85.8%) жоғары болды.

Қорытынды талдау 8 жылдық бақылау медианасына қол жеткізу бойынша жүргізілді және трастузумабпен 1 жыл бойы емдеу бақылау тобымен салыстырғанда қауіптердің 24%-ға төмендеуімен байланысты екенін көрсетті (ҚҚ=0.76, 95% СА 0.67, 0.86). Бұл аурудың белгілері жоқ 8 жылдық өміршеңдік көрсеткіші бойынша абсолютті артықшылық ретінде түсіндіріледі және 1 жыл ішінде трастузумабпен емдеу тобында 6.4%-ға жоғары болды.

Осы қорытынды талдау 1 жыл бойы трастузумабпен емдеумен салыстырғанда (1 жылмен салыстырғанда 2 жыл ішінде ITT-популяциядағы DFS көрсеткіші бойынша ҚҚ =0.99 (95% СА: 0.87, 1.13), р-мәні=0.90 және ҚҚ жалпы өміршеңдік көрсеткіші бойынша (OS) =0.98 (0.83, 1.15); р-мәні=0.78). Трастузумабпен емдеуді 2 жылға дейін ұзартудың қосымша артықшылығы анықталған жоқ. Препаратпен емдеу тобында 2 жыл ішінде жүректің симптомсыз дисфункциясының даму жиілігі өсті (емдеу тобындағы 1 жыл ішіндегі 4.6%-бен салыстырғанда 8.1%). Кем дегенде 3 немесе 4 ауырлық дәрежесіндегі бір жағымсыз құбылысты бастан өткерген пациенттер препаратпен емдеу тобында 2 жыл ішінде (20.4%) емдеу тобымен салыстырғанда 1 жыл ішінде (16.3%) көп болды.

NSABP В-31 және NCCTG N9831 зерттеулерінде трастузумабты АС схемасы бойынша химиотерапиядан кейін паклитакселмен біріктірілімде қолданған.

Доксорубицин мен циклофосфамид келесідей бірге тағайындалды:

* доксорубицин емдеудің 4 циклі бойы әр 3 апта сайын 60 мг/м2 дозада вена ішіне болюсті
* циклофосфамид емдеудің 4 циклі бойы әрбір 3 апта сайын 30 минут бойы 600 мг/м2 дозада вена ішіне енгізіледі.

Паклитаксел трастузумабпен біріктірілімде мынадай түрде тағайындалды:

* паклитаксел 12 апта бойы аптасына 1 рет ұзақ вена ішіне инфузия түрінде 80 мг/м2 дозада вена ішіне енгізіледі

немесе

* паклитаксел емдеудің 4 циклі бойына әрбір 3 апта сайын (әрбір циклдің 1-күні) ұзақ вена ішіне инфузия түрінде 175 мг/м2 дозада венаішіне енгізіледі.

DFS\* түпкілікті талдау жүргізу сәтіндегі NSABP В-31 және NCCTG 9831 зерттеулерін біріктірілген талдау қорытындылары бойынша тиімділік нәтижелері 6 кестеде жалпыланған. Келесі бақылау ұзақтығының медианасы АС→Р тобындағы пациенттерде 1.8 жылды және АС→РН тобындағы пациенттерде 2.0 жылды құрады.

**6 кесте. DFS\* түпкілікті талдауын жүргізу сәтіндегі NSABP В-31 және NCCTG 9831 зерттеулерін біріктірілген талдау нәтижелері бойынша тиімділік нәтижелеріне шолу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→Р  (n=1679) | АС→РН  (n=1672) | АС→Р салыстырғанда қауіптер қатынасы  (95% СА)  р-мәні |
| Ауру белгілері жоқ өміршеңдік  Оқиғасымен пациенттер саны (%) | 261 (15.5) | 133 (8.0) | 0.48 (0.39, 0.59)  p<0.0001 |
| Кейіннен қайталану  Оқиғасымен пациенттер саны | 193 (11.5) | 96 (5.7) | 0.47 (0.37, 0.60)  p<0.0001 |
| Өліммен аяқталған жағдай (OS):  Оқиғасымен пациенттер саны | 92 (5.5) | 62 (3.7) | 0.67 (0.48, 0.92)  p=0.014\*\* |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

\* кейінгі бақылау ұзақтығының медианасы кезінде АС→Р тобындағы пациенттерде 1.8 жыл және АС→PH тобындағы пациенттерде 2.0 жыл

\*\* AC→PH және AC→P схемаларын салыстыру кезінде OS үшін p-мәні алдын-ала белгіленген статистикалық шегіненөтпеген.

DFS бастапқы ақырғы нүктесі үшін паклитакселмен жүргізілетін химиотерапияға трастузумабты қосу аурудың қайталану қаупінің 52%-ға төмендеуіне әкелді. Қауіптердің қатынасы ауру белгілерінсіз 3 жылдық өміршеңдік көрсеткіші бойынша абсолюттік артықшылық ретінде түсіндіріледі және АС→PH (трастузумаб) тобында 11.8%-ға жоғары (75.4%-бен салыстырғанда 87.2%).

3.5-3.8 жылдық бақылау медианасынан кейін қауіпсіздік деректерін жаңарту кезінде DFS талдауы DFS қорытынды талдауында көрсетілген артықшылықты қайта растайды. Пациенттердің бақылау тобынан трастузумабтықабылдауға ауысуына қарамастан, оның паклитакселмен жүргізілетін химиотерапияға қосылуы аурудың қайталану қаупінің 52%-ға төмендеуіне әкелді. Трастузумабты паклитакселмен жүргізілетін химиотерапияға қосу да өлім қаупінің 37%-ға төмендеуіне әкелді.

NSABP В-31 және NCCTG N9831 бірлескен зерттеулерінің нәтижелері бойынша OS алдын-ала қорытынды талдауы 707 өліммен аяқталған жағдайдан кейін жүргізілді (кейінгі бақылау медианасы АС→РН тобында 8.3 жыл құрады). АС→PH схемасын қолдану АС→Р схемасын қолданумен салыстырғанда OS көрсеткішінің статистикалық маңызды жақсаруына әкелді (стратификацияланған ҚҚ=0.64; 95% СА [0.55, 0.74]; логрангтік критерий р-мәні <0.0001) 8 жылға қарай өміршеңдік жиілігі AC→P тобында 86.9%-ды және AC→P тобында 79.4%-ды құрады, бұл 7.4% абсолютті артықшылық (95% СА 4.9%, 10.0%).

NSABP В-31 және NCCTG N9831 зерттеулерін бірлесіп талдау нәтижелері бойынша алынған OS соңғы нәтижелері 7 кестеде келтірілген:

**7 кесте. NSABP В-31 және NCCTG N9831 бірлескен зерттеулерінің нәтижелері бойынша OS қорытынды талдауы**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→Р  (n=2032) | АС→РН  (n=2031) | АС→Р-мен салыстырғанда р-мәні | АС→Р салыстырғанда қауіптер қатынасы  (95% СА) |
| Өліммен аяқталған жағдай (OS):  Оқиғасымен пациенттер саны (%) | 418 (20.6%) | 289 (14.2%) | <0.0001 | 0.64  (0.55, 0.74) |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

DFS талдауы сонымен қатар NSABP В-31 және NCCTG N9831 бірлескен зерттеулерінің нәтижелері бойынша OS қорытынды талдауында жүргізілді. DFS талдауының жаңартылған нәтижелері (стратификацияланған ҚҚ=0.61; 95% СА [0.54, 0.69]) AC→P тобындағы пациенттердің 24.8%-ы трастузумабпен емдеу тобына ауысқанына қарамастан DFS ақырғы бастапқы талдауында DFS көрсеткіші бойынша ұқсас артықшылықты көрсетті. 8 жасқа қарай DFS жиілігі АС→PH тобындағы 77.2%-ды (95% СА: 75.4, 79.1) құрады, бұл АС→Р тобымен салыстырғанда 11.8% абсолютті артықшылығы бар.

BCIRG 006 зерттеуінде трастузумабты АС (АС→DH) схемасы бойынша химиотерапиядан кейін доцетакселмен біріктіріп немесе доцетакселмен және карбоплатинмен (DCarbH) біріктіріп тағайындады.

Доцетаксел келесідей қолданылды:

* доцетаксел 100 мг/м2 дозада вена ішіне инфузия түрінде емдеудің 4 циклі бойына әрбір 3 апта сайын 1 сағат бойы (доцетакселмен емдеудің бірінші циклінің 2-ші күні, содан кейін әрбір келесі циклдің 1-күні)

немесе

* доцетаксел 75 мг/м2 дозада вена ішіне инфузия түрінде емдеудің 6 циклі бойына әрбір 3 апта сайын 1 сағат бойы (1 циклдің 2-ші күні, содан кейін әрбір келесі циклдің 1-ші күні)

содан кейін мынадай:

* карбоплатинді мақсатты AUC=6 мг/мл/мин жету үшін дозада қолдану, оны жалпы алғанда 6 цикл бойы әр 3 апта сайын 30-60 мин ішінде вена ішіне инфузия түрінде енгізген.

Трастузумаб аптасына бір рет химиотерапиямен, содан кейін әр 3 апта сайын, жалпы 52 апта бойы тағайындалды.

BCIRG 006 зерттеу барысында алынған тиімділік нәтижелері 8 және 9 кестелерде жинақталған. Кейінгі бақылау ұзақтығының медианасы АС→D тобында 2.9 жылды, ал АС→DH және DCarbH топтарында - 3.0 жылды құрады.

**8 кесте. BCIRG 006 зерттеу нәтижелері бойынша тиімділікті талдау, AC→DH схемасымен салыстырғанда AC→D схемасы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→D  (n=1073) | АС→DH  (n=1074) | АС→D-мен салыстырғанда қауіптер қатынасы  (95% СА)  р-мәні |
| Ауру белгілері жоқ өміршеңдік  Оқиғасымен пациенттер саны | 195 | 134 | 0.61 (0.49, 0.77)  p<0.0001 |
| Кейіннен қайталану  Оқиғасымен пациенттер саны | 144 | 95 | 0.59 (0.46, 0.77)  p<0.0001 |
| Өліммен аяқталған жағдай (ОЅ)  Оқиғасымен пациенттер саны | 80 | 49 | 0.58 (0.40, 0.83)  p=0.0024 |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, содан кейін – доцетаксел; AC→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, содан кейін - доцетаксел плюс трастузумаб; СА= сенімді аралық.

**9 кесте. BCIRG 006 зерттеу нәтижелері бойынша тиімділікті талдау, DCarbH схемасымен салыстырғанда AC→D схемасы**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→D  (n=1073) | DCarbH  (n=1074) | АС→D-мен салыстырғанда қауіптер қатынасы  (95% СА) |
| Ауру белгілері жоқ өміршеңдік  Оқиғасымен пациенттер саны | 195 | 145 | 0.67 (0.54, 0.83)  p=0.0003 |
| Кейіннен қайталану  Оқиғасымен пациенттер саны | 144 | 103 | 0.65 (0.50, 0.84)  p=0.0008 |
| Өліммен аяқталған жағдай (ОЅ)  Оқиғасымен пациенттер саны | 80 | 56 | 0.66 (0.47, 0.93)  p=0.0182 |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, содан кейін – доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин және трастузумаб; СА= сенімді аралық.

DFS бастапқы ақырғы нүктесі үшін BCIRG 006 зерттеуінде қауіптер қатынасы ауру белгілері жоқ 3 жылдық өмір сүру көрсеткіші бойынша абсолюттік артықшылық ретінде түсіндіріледі және АС→DH тобында (трастузумаб) 5.8%-ға жоғары (80.9%-бен салыстырғанда 86.7%) және АС→D тобымен салыстырғанда DCarbH тобында (трастузумабпен) 4.6%-ға жоғары (80.9%-бен салыстырғанда 85.5%) болды.

BCIRG 006 зерттеуіндегі DCarbH (ТСН) тобындағы 1075 пациенттің 213-інде, АС→DH (АС→ТН) тобындағы 1074 пациенттің 221-інде және АС→D (АС→Т) тобындағы 1073 пациенттің 217-інде Карновский шкаласы бойынша жалпы жағдай ≤90 (80 немесе 90) құрады. Пациенттердің осы қосалқы тобында DCarbH (ТСН) схемасы үшін DFS көрсеткіші (ҚҚ=1.16, 95% СА [0.73, 1.83] бойынша АС→D (АС→Т схемасымен салыстырғанда артықшылығы байқалмады); АС→D схемасымен салыстырғанда АС→DH (АС→ТН) ҚҚ=0.97, 95% СА [0.60, 1.55].

Сонымен қатар, NSABP B-31/NCCTG N9831\* және BCIRG006 клиникалық зерттеулерін DFS оқиғалары мен симптоматикалық кардиальді оқиғаларын біріктіретін бірлескен талдау нәтижесінде алынған жиынтық мәліметтерге ретроспективті зерттеу жүргізілді; нәтижелер 10 кестеде жинақталған:

**10 кесте. NSABP В-31/NСCЕG Т9831\* және BCIRG006 клиникалық зерттеулерін бірлесіп талдау барысында алынған нәтижелерді ретроспективті зерттеу талдауы, DFS оқиғалары мен симптоматикалық кардиальдіоқиғаларын біріктіреді**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | AC→PH  (AC→P салыстырғанда)  (NSABP B-31 және NCCTG N9831)\* | AC→DH  (AC→D салыстырғанда)  (BCIRG 006) | DCarbH  (AC→D салыстырғанда)  (BCIRG 006) |
| Бастапқы тиімділікті талдау  DFS үшін қауіптер қатынасы  (95% СА)  р-мәні | 0.48  (0.39, 0.59)  p<0.0001 | 0.61  (0.49, 0.77)  p< 0.0001 | 0.67  (0.54, 0.83)  p=0.0003 |
| Ұзақ мерзімді кейінгі бақылау кезінде тиімділікті талдау\*\*  DFS үшін қауіптер қатынасы  (95% СА)  р-мәні | 0.61  (0.54, 0.69)  p<0.0001 | 0.72  (0.61, 0.85)  p<0.0001 | 0.77  (0.65, 0.90)  p=0.0011 |
| DFS оқиғаларын және симптоматикалық кардиальді оқиғаларын ретроспективті зерттеу  Ұзақ мерзімді бақылау\*\*  Қауіптер қатынасы  (95% СА) | 0.67  (0.60, 0.75) | 0.77  (0.66, 0.90) | 0.77  (0.66, 0.90) |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; Н: трастузумаб; СА = сенімді аралық.

\* DFS түпкілікті талдау кезінде. Келесі бақылау ұзақтығының медианасы АС→Р тобында 1.8 жылды және АС→РН тобында 2.0 жылды құрады

\*\*Клиникалық зерттеулерді бірлесіп талдау үшін ұзақ мерзімді кейінгі бақылаудың медианасы АС→РН тобында 8.3 жылды (ауқымы: 0.1-ден 12.1-ге дейін) және АС→Р тобында 7.9 жылды (ауқымы: 0.0-ден 12.2-ге дейін) құрады; BCIRG 006 клиникалық зерттеу үшін ұзақ мерзімді бақылау медианасы AC→D (ауқымы: 0.0-ден 12.6-ға дейін) және DCarbH тобында (ауқымы: 0.0-ден 13.1-ге дейін) және 10.4-де (ауқымы: 0.0-ден 12.7-ге дейін) AC→DH тобында 10.3 жыл болды.

*Сүт безінің ерте обыры (неоадъювантты және адъювантты режим)*

*Препараттың вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрі*

«трастузумаб+химиотерапия» біріктірілімін адъювантты режимде және неоадъювантты/адъювантты режимде қолдану тиімділігін салыстыру нәтижелері қазіргі уақытта жоқ.

Неоадъювантты-адъювантты емдеу режимі: МО16432 көп орталықты рандомизацияланған зерттеу дизайны трастузумаб және антрациклиндер мен таксандарды қамтитын неоадъювантты химиотерапияны бірге қолданудың клиникалық тиімділігін зерттеу мақсатында әзірленді, одан кейін жалпы емдеу ұзақтығы 1 жыл болатын трастузумабпен адъювантты емдеу курсы жүргізілді. Зерттеуге алғаш анықталған СБеО-ның жергілікті-таралған (III кезең) немесе қабыну түрімен ауыратын пациенттер енгізілді. HER2-оң ісіктері бар пациенттер неоадъювантты химиотерапия алу үшін трастузумабпен неоадъювантты-адъювантты емдеумен немесе тек неоадъювантты химиотерапиямен бірге рандомизацияланған.

МО16432 зерттеуінде трастузумаб (жүктемелік дозасы 8 мг/кг, содан кейін әр 3 апта сайын 6 мг/кг демеуші дозасын енгізу) неоадъювантты химиотерапияның 10 циклімен бірге мынадай түрде тағайындалды:

* емдеудің 3 циклі бойына әрбір 3 апта сайын 60 мг/м2 дозадағы доксорубицин және 150 мг/м2 дозадағы паклитаксел;

содан кейін мынадай:

* паклитакселді емдеудің 4 циклі бойына әрбір 3 апта сайын 175 мг/м2 дозада енгізу орын алды;

содан кейін мынадай:

* емнің 3 циклі бойы әрбір 4 апта сайын 1-ші күні және 8-ші күні CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) енгізу орын алды;

содан кейін хирургиялық араласымнан кейін

* трастузумабпен адъювантты емдеудің қосымша циклдары (ұзақтығы 1 жыл емдеу аяқталғанға дейін) орын алды.

МО16432 зерттеу барысында алынған тиімділік нәтижелері 11 кестеде жалпыланған. Трастузумабты қолдану тобындағы кейінгі бақылау ұзақтығының медианасы 3.8 жылды құрады.

**11 кесте. МО16432 зерттеу барысында алынған тиімділік нәтижелері**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Химиотерапия + трастузумаб  (n=115) | Тек химиотерапия  (n=116) |  |
| Оқиғасыз өміршеңдік  Оқиғасымен пациенттер саны | 46 | 59 | ҚҚ (95% СА)  0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275 |
| Жалпы патоморфологиялық толық жауап\* (95% СА) | 40%  (31.0, 49.6) | 20.7%  (13.7, 29.2) | p=0.0014 |
| Жалпы өміршеңдік  Оқиғасымен пациенттер саны | 22 | 33 | ҚҚ (95% СА)  0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555 |

\* сүт безінде және қолтықасты лимфа түйіндерінде инвазивті ісіктің болмауы ретінде анықталады.

3 жылдық өміршеңдік көрсеткішін талдау кезінде трастузумабпен емдеудің абсолютті артықшылығы 13%-ға (52%-бен салыстырғанда 65%) анықталды.

*Препараттың тері астына енгізуге арналған дәрілік түрі*

Фармакокинетиканы (ФК) және тиімділікті (Ctrough 8 циклде дозаны енгізер алдында және тиісінше радикальді хирургиялық араласым мезетіндегі pCR) бағалау үшін біріктірілген бастапқы ақырғы нүктелері айқындалған ВО22227 зерттеуінің дизайны вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрімен салыстырғанда тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен жүргізілген емнің тиімділігі кем емес екенін дәлелді растау мақсатында әзірленген. Жалпы алғанда, қабыну түрлерін қоса алғанда, HER2-оң, операция жасауға болатын немесе жергілікті таралған СБО-ға шалдыққан 595 пациент венаішілік енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен немесе химиотерапиямен бірге тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен емдеудің 8 циклынан алды (вена ішіне инфузия түрінде 75 мг/м2 дозада доцетакселдің 4 циклы, содан кейін 4 цикл FEC (500 мг/м2 дозада 5-фторурацил, 75 мг/м2 дозада эпирубицин, вена ішіне сорғалатып немесе инфузия түрінде 500 мг/м2 дозада циклофосфамид) содан кейін хирургиялық араласым, одан әрі - бастапқы рандомизацияға байланысты вена ішіне немесе тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабпен жалпы алғанда, 1 жыл бойы 10 қосымша цикл бойы емдеу жүргізілді.

Тиімділікті бағалаудың біріктірілген бастапқы ақырғы нүктесін талдау нәтижесінде сүт безінде инвазивтік ісік жасушаларының болмауы ретінде айқындалатын pCR көрсеткіші вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб тобында 40.7%-ды (95% СА: 34.7, 46.9) және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі Герцептин препараты тобында 45.4%-ды (95% СА: 39.2%, 51.7%) құрады (тері астына енгізу тобының пайдасына 4.7% айырмашылық). pCR көрсеткіштеріндегі айырмашылық үшін 97.5% сенімді аралығының төменгі шегі біріктірілген бастапқы ақырғы нүктеге қатысты тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың кем болмайтын тиімділігін анықтап, 4.0 болды.

**12-кесте. Толық патоморфологиялық жауап бойынша жалпыланған деректер (pCR)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | трастузумаб в/і (N=263) | трастузумаб т/а (N=260) |
| pCR (сүт безінің тінінде инвазивті ісік жасушаларының болмауы) | 107 (40.7%) | 118 (45.4%) |
| Клиникалық жауабы жоқ пациенттер | 156 (59.3%) | 142 (54.6%) |
| pCR үшін дәл 95% СА\* | (34.7; 46.9) | (39.2; 51.7) |
| pCR айырмашылығы (т/а минус в/і) | 4.70 | |
| pCR айырмашылығы үшін 97.5% СА төменгі шегі\*\* | -4.0 | |

\* Пирсон-Клоппер әдісін қолдана отырып, бір іріктемелі биномдық критерий үшін сенімді аралық

\*\* Берілген есептеуде Андерсон мен Хоуктың үздіксіздігіне түзету қолданылды (1986)

Кейінгі бақылаудың медианасы 40 айдан астам анағұрлым ұзақ кезеңін талдау тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі тиімділігі оқиғасыз өміршеңдіктің (EFS) және жалпы өміршеңдіктің (ОЅ) салыстырмалы нәтижелерімен салыстырғанда кем емес тиімділігін растады (3 жастағы EFS деңгейі вена ішіне енгізу тобында 73%-ды және тері астына енгізу тобында 76%-ды, 3 жылдық OS деңгейі вена ішіне енгізу тобында 90%-ды және тері астына енгізу тобында 92%-ды құрады).

ФК-ға қатысты тиімділігі кем емес біріктірілген бастапқы ақырғы нүкте туралы ақпаратты, трастузумабпен емдеудің 7-ші циклы аяқталған сәттегі Ctroughтепе-теңдік мәнін «Фармакокинетикалық қасиеттері» 5.2 бөлімінен қараңыз. Салыстырмалы қауіпсіздік бейінін4.8 бөлімнен қараңыз.

Кейінгі бақылаудың ұзақтығы 70 айдан асатын медианамен қорытынды талдау трастузумабты вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінде алған пациенттерде EFS және OS көрсеткіштері бойынша ұқсас нәтижелерді көрсетті. 6 жылдық EFS жиілігі екі топта да 65%-ды құрады (ITT-популяция: ҚҚ=0.98 [95% СА: 0.74; 1.29]) және 6 жылдық OS жиілігі - екі топта 84%-ды құрады (ITT-популяция: ҚҚ=0.94 [95% СА: 0.61; 1.45]).

HER2-оң СБеО-ға шалдыққан пациенттерде адъювантты ем ретінде тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың қауіпсіздігі мен жағымдылығын зерттеу бойынша, құтыдағы инъекцияға арналған ерітінді түрінде тері астына енгізуге арналған трастузумаб алу үшін когортаға (N=1868, неоадъювантты ем қабылдаған 20 пациентті қоса алғанда) немесе құтыдағы инъекцияға арналған ерітінді түрінде немесе автоматты енгізуге арналған жүйе түрінде тері астына енгізуге арналған трастузумаб алу үшін когортаға (N=710, неоадъювантты ем қабылдаған 21 пациентті қоса алғанда), есепке алынған МО28048 зерттеуі жаңа қауіпсіздік белгілерін анықтамай аяқталды. Нәтижелер вена ішіне енгізуге және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді. Бұдан басқа, дене салмағы төмен пациенттерді тері астына енгізуге арналған трастузумабпен тіркелген дозада адъювантты режимде СБеО кезінде емдеу дене салмағы үлкен пациенттермен салыстырғанда қауіпсіздікке, жағымсыз құбылыстарға және елеулі жағымсыз құбылыстарға қатысты жоғары қауіппен байланысты болған жоқ. 70 айдан астам кейінгі бақылау ұзақтығының медианасы кезінде ВО22227 зерттеуінің түпкілікті нәтижелері, сондай-ақ вена ішіне және тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың белгілі қауіпсіздік бейініне сәйкес келді, қауіпсіздіктің жаңа белгілері анықталған жоқ.

Балалар

Еуропалық дәрілік заттар агенттігі трастузумаб сүт безінің обырына қатысты балалар популяциясының барлық қосалқы топтарында қолдануды зерттеу нәтижелерін міндетті түрде ұсыну талабын алып тастады (4.2 бөлімдегі балаларда қолдану туралы ақпаратты қараңыз).

**5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

ВО22227 III фазасының зерттеуінде әрбір 3 апта сайын 600 мг тіркелген дозада тері астына енгізілетін трастузумабтың фармакокинетикасы вена ішіне енгізген кезде осындай дозамен салыстырылды (жүктемелік дозасы 8 мг/кг, содан кейін әр 3 апта сайын 6 мг/кг демеуші дозаны енгізу). 8-ші циклдің кейінгі дозасын енгізер алдында Ctrough біріктірілген бастапқы ақырғы нүктесінің фармакокинетикалық көрсеткіштері дене салмағын ескере отырып, вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрімен салыстырғанда тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолданудың кем емес тиімділігіне қол жеткізілгені туралы куәландырады.

Емдеудің неоадъювантты фазасындағы зерттеуде 8-ші циклдің кейінгі дозасын енгізер алдында Ctrough орташа мәні тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың тобында (78.7 мг/мл) вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабтың тобымен салыстырғанда (57.8 мг/мл) жоғары болды. Емдеудің адъювантты фазасында Ctrough орташа мәндері 13 циклдің кейінгі дозасын енгізер алдында 90.4 мг/мл және тиісінше 62.1 мг/мл құрады. В22227 зерттеуінің деректері бойынша препаратты вена ішіне енгізу кезіндегі тепе-теңдік жағдайына 8-ші циклде қол жеткізілді. Трастузумабты тері астына енгізу үшін дәрілік түрінде қолданған кезде концентрациялар 13-ші циклға (<15%) дейін концентрацияның шамалы ұлғаюымен 7-ші циклден кейін (8-ші циклде енгізілгенге дейін) шамамен тепе-теңдік күйіне жетті. 18-ші циклінде тері астына арналған түрін қолданар алдында Ctrough орташа мәні 90.7 мг/мл құрады және 13-ші циклден кейін концентрацияның одан әрі жоғарылауының жоқтығын көрсетуі мүмкін 13-ші цикліндегі көрсеткішке ұқсас болды.

Препараттың тері астылық түрін қолданғаннан кейін ең жоғары концентрацияға (Tmax) қол жеткізу уақытының медианасы жоғары жеке құбылмалылықпен шамамен 3 күнді құрады (ауқымы 1-14 күн). Трастузумабтың ең жоғары концентрациясының (Сmах) орташа мәні күтілгендей, вена ішіне енгізуге арналған түрін қолданғанға қарағанда препараттың тері астылық түрін (149 мг/мл) енгізу кезінде анағұрлым төмен болды (инфузия аяқталған кездегі мәні: 221 мг/мл).

7 циклдан кейін «концентрация-уақыт» қисығының астындағы ауданның орташа мәні (AUC0-21) тері астына енгізу үшін дәрілік түрдегі трастузумабты қолдану кезінде вена ішіне енгізуге арналған препаратты қолданумен салыстырғанда шамамен 10%-ға жоғары болды, бұл ретте AUC орташа мәні тиісінше 2268 мкг/мл×тәулікті және 2056 мкг/мл×тәулікті құрады. 12-ші циклдан кейін AUC0-21 көрсеткіші тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдану кезінде вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрімен салыстырғанда шамамен 20%-ға жоғары болды, бұл ретте AUC орташа мәні тиісінше 2610 мкг/мл×тәулік және 2179 мкг/мл×тәулік болды. Трастузумабтың клиренсіне дене салмағының айқын әсер етуіне және тері астына енгізуге арналған тіркелген дозаны пайдалануға байланысты тері астына және вена ішіне дәрілік түрі арасындағы экспозициядағы айырмашылық дене салмағына байланысты: дене салмағы <51 кг пациенттерде тері астына енгізу кезінде вена ішіне енгізгенге қарағанда трастузумабтың AUC орташа тепе-теңдік мәні шамамен 80%-ға жоғары, сол уақытта дене салмағы >90 кг кезінде тері астына енгізгеннен кейін AUC мәні вена ішіне енгізумен салыстырғанда 20%-ға төмен.

Орталық камерадан параллельді желілі және желілі емес шығарылу арқылы популяциялық фармакокинетиканың моделі СБеО-ға шалдыққан пациенттерде трастузумабты вена ішіне және тері астына енгізгеннен кейін байқалатын ФК концентрацияларын сипаттау үшін В022227 III фазасын зерттеу барысында алынған тері астына және вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрлері туралы жалпыланған деректерді пайдалана отырып, құрылған. Трастузумабтың тері астына енгізу кезіндегі биожетімділігі 77.1%-ды құрады, бірінші ретті сіңірілу жылдамдығының константасы – 0.4 күн-1. Желілік клиренс тәулігіне 0.111 л және орталық камерадағы (Vс) тарату көлемі 2.91 л құрады. Михаэлис-Ментен моделі бойынша желілік емес шығарылу параметрлерінің мәндері ең жоғары жылдамдық үшін тәулігіне 11.9 мг (Vmax) және константа үшін 33.9 мг/ л (Km) құрады. Дене салмағы және сарысулық аланинаминотрансфераза (АЛТ) ФК-ға статистикалық маңызды әсерін көрсетті, алайда модельдеу СБеО-ға шалдыққан пациенттерде дозаны түзету талап етілмейтінін көрсетті. СБеО-ға шалдыққан пациенттерде тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб үшін экспозицияның популяциялық фармакокинетикалық көрсеткіштерінің болжамды мәндері (5-ші – 95-ші перцентиль медианасы) 13 кестеде келтірілген.

**13 кесте. СБеО-ға шалдыққан пациенттерде әр 3 апта сайын 600 мг дозада тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб үшін экспозицияның популяциялық фармакокинетикалық көрсеткіштерінің (5-ші – 95-ші перцентиль медианасы) болжамды мәндері**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Бастапқы ісік түрі және енгізу режимі** | **Цикл** | **N** | **Cmin**  **(мкг/мл)** | **Cmax**  **(мкг/мл)** | **AUC0-21**  **(мкг/мл**×**тәулік)** |
| СБеО-ға шалдыққан пациенттерде әр 3 апта сайын 600 мг дозада т/а Герцептин | 1-ші цикл | 297 | 28.2  (14.8 - 40.9) | 79.3  (56.1 - 109) | 1065  (718 - 1504) |
| 7-ші цикл (тепе-теңдік жағдайы) | 97 | 75.0  (35.1 - 123) | 149  (86.1 - 214) | 2337  (1258 - 3478) |

*Трастузумабтың элиминациясы*

Трастузумабтың тері астына енгізуге арналған дәрілік түрін қолданғаннан кейін трастузумабтың шайылу кезеңі популяциялық фармакокинетикалық модельді пайдалана отырып, бағаланды. Модельдеу нәтижелері пациенттердің кемінде 95%-ында қан сарысуындағы трастузумабтың концентрациясы 7 айға <1 мкг/мл (тепе-теңдік күйіндегі есептелген ең төмен концентрацияның шамамен 3%-ды құрайды (Cmin,ss) немесе препараттың 97% шығарылуына сәйкес келетін) мәніне жететінін көрсетті.

**5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

*Вена ішіне енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб*

Ұзақтығы 6 айға дейін созылған зерттеулерде тератогендік, репродуктивтік уыттылық немесе кеш гестациялық уыттылық/трансплацентарлық тасымалдау зерттеулерінде дозаны немесе репродуктивтік уыттылықты қайта енгізу кезіндегі жедел уыттылық немесе уыттылық дәлелдері әйелдерде табылған жоқ. Трастузумабтың геноуытты әлеуеті жоқ. Негізгі қосымша зат болып табылатын трегалозаны зерттеу қандай да бір уытты әсерлерді анықтамады.

Трастузумабтың канцерогендік қасиеттерін немесе оның еркектердегі фертильділікке әсерін анықтау мақсатында жануарларға ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізілмеген.

*Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумаб*

Үй қояндарында дозаларды бір рет енгізген кезде уыттылық зерттеуі және явалық макакаларда дозаларды қайта енгізген кезде уыттылық бойынша 13 апталық зерттеу жүргізілді. Үй қояндарындағы зерттеу тікелей жергілікті тітіркендіргіш әсерді зерттеу үшін жүргізілді. 13 апталық зерттеу енгізу тәсілін өзгерту және жаңа қосымша затты – рекомбинантты адам гиалуронидазасын (rHuPH20) пайдалану трастузумабтың қауіпсіздік сипаттамаларына әсер етпейтінін растау үшін жүргізілді. Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты жергілікті және жүйелі түрде жағымды болды.

Гиалуронидаза адам организмінің көптеген тіндерінде кездеседі. Фармакологиялық қауіпсіздікті бағалаудың соңғы нүктелерін қоса, дозаларды қайта енгізу кезіндегі уыттылықтың стандартты клиникаға дейінгі зерттеулері адамдар үшін рекомбинантты адам гиалуронидазасын қолдану нәтижесінде ерекше қауіптерді анықтаған жоқ. rHuPH20 репродуктивті уыттылығын зерттеу тышқандарда жоғары жүйелік экспозиция кезінде эмбриофетальді уыттылықты анықтады, бірақ тератогендік әлеуетті көрсетпеді.

**6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

**6.1. Қосымша заттар тізбесі**

ҚР НҚ СӘЙКЕС

**6.2 Үйлесімсіздігі**

Тері астына енгізуге арналған дәрілік түрдегі трастузумабты қолдануға дайын ерітуге немесе басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайтын ерітінді болып табылады.

Тері астына енгізуге арналған трастузумабпен полипропиленнен немесе поликарбонаттан жасалған шприцтер, тасымалдауға арналған инелер және тот баспайтын болаттан жасалған инъекциялық инелер және полиэтиленнен жасалған Луер қорғаныш қалпақшасы арасында үйлесімсіздік белгілері анықталған жоқ.

**6.3 Жарамдылық мерзімі**

ҚР НҚ СӘЙКЕС

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

ҚР НҚ СӘЙКЕС

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

**6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

ҚР НҚ СӘЙКЕС

**6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Дәрілік препараттың кез келген пайдаланылмаған мөлшерін немесе қалдықтарын белгіленген тәртіппен жою керек.

**6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

[Ұлттық деңгейде толтырылады]

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ**

Бірінші тіркеу күні: [Ұлттық деңгейде толтырылады]

Қайта тіркеуді растау күні:

**10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz>ресмисайтынан көруге болады