

УТВЕРЖДЕНА  
приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 15 сентября 2017 г.  
№ N010446

## **Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства**

### **Герцептин**

#### **Торговое название**

Герцептин

#### **Международное непатентованное название**

Трастузумаб

#### **Лекарственная форма**

Порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для инфузионного раствора 440 мг в комплекте с растворителем

#### **Состав**

Один флакон содержит

*активное вещество* - трастузумаб 440 мг,

*вспомогательные вещества*: L-гистидина гидрохлорид, L-гистидин,

$\alpha,\alpha$ -трегалозы дигидрат, полисорбат 20.

Растворитель

Один флакон содержит бензиловый спирт, вода для инъекций.

#### **Описание**

Ллиофилизированная масса от белого до бледно-желтого цвета.

Восстановленный раствор: прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие.

Моноклональные антитела. Трастузумаб

Код АТХ L01XC03

#### **Фармакологические свойства**

##### **Фармакокинетика**

При введении трастузумаба в дозе 4 мг/кг массы тела при первой инфузии, и 2 мг/кг массы тела – при последующих, 1 раз в неделю клиренс трастузумаба

составляет 0,23-0,24 л/сутки, объем распределения – в среднем 3,02 л; конечный период полувыведения – около 3 недель. Такой же период времени требуется для элиминации трастузумаба после прекращения лечения препаратом Герцептин.

Одновременное введение цитостатиков (антрациклина/циклофосфамида, паклитаксела или доцетаксела) и анастрозола не изменяет фармакокинетику трастузумаба.

Специальных фармакокинетических исследований у пожилых пациентов или больных с почечной или печеночной недостаточностью не проводилось. Распределение трастузумаба не изменяется у лиц пожилого возраста.

### **Фармакодинамика**

Трастузумаб – противоопухолевое средство, представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, полученные из клеток яичников китайского хомячка, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Антитела принадлежат к подклассу IgG<sub>1</sub>, состоящих из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяют комплементарность мышинных участков антитела p185 HER2 к HER2. Протоонкоген HER2, или c-erbB2, кодирует одиночный трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен рецептору эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы у 25-30 % больных. Следствием амплификации гена HER2 является усиление экспрессии белка HER2 на поверхности этих опухолевых клеток, что приводит к постоянной активации рецептора HER2.

Исследования показывают, что пациенты с раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 *in vivo* и *in vitro*. *In vitro* антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

### **Иммуногенность**

Антитела к трастузумабу были обнаружены у одной из 903 пациенток с РМЖ, получавших препарат в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, при этом явления аллергии на трастузумаб у нее отсутствовали.

Данные по иммуногенности при применении трастузумаба для лечения рака желудка отсутствуют.

### **Показания к применению**

**Метастатический рак молочной железы (МРМЖ) с опухолевой гиперэкспрессией HER2:**

– в виде монотерапии после одного или более курсов химиотерапии по поводу основного заболевания. Предыдущие курсы химиотерапии должны

включать в себя антрациклины и таксаны, за исключением случаев, когда такое лечение не показано. Герцептин показан после неудачной гормональной терапии пациентов с положительными гормональными рецепторами, кроме случаев, когда такое лечение не показано.

- в комбинации с паклитакселом для лечения пациентов, не получавших ранее химиотерапию по поводу основного заболевания, а также для пациентов, которым лечение антрациклинами не показано
- в комбинации с доцетакселом для лечения пациентов, не получавших ранее химиотерапию по поводу основного заболевания
- в комбинации с ингибиторами ароматазы для лечения пациентов в постменопаузе с положительными гормональными рецепторами, ранее не получавших лечение трастузумабом

*Ранние стадии рака молочной железы (РРМЖ) с опухолевой гиперэкспрессией HER2*

- после хирургической операции, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо)
- после адъювантной химиотерапии с использованием доксорубицина и циклофосфида в комбинации с доцетакселом или паклитакселом
- в составе адъювантной химиотерапии в комбинации с доцетакселом или карбоплатином
- в составе неoadъювантной химиотерапии, за которой следует адъювантная монотерапия препаратом Герцептин для местно-распространенного (включая воспалительную форму) рака молочной железы или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Герцептин следует назначать только пациентам с метастатическим или ранними стадиями рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, подтвержденными валидированным методом диагностики.

*Распространенный рак желудка у пациентов с опухолевой гиперэкспрессией HER2*

- в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом и препаратами платины для лечения пациентов с распространенным раком желудка или гастроэзофагеального соединения, не получавших ранее противоопухолевую терапию по поводу основного заболевания. Опухолевая гиперэкспрессия HER2 должна быть установлена на основании результатов иммуногистохимического исследования ИГХ 2+ и FISH положительного результата, или на основании результатов иммуногистохимического исследования ИГХ 3+.

### **Способ применения и дозы**

Перед началом лечения обязательно надо провести исследование опухоли на HER2-статус.

Назначение и введение препарата должно проводиться под наблюдением квалифицированного и опытного врача-химиотерапевта при наличии

необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий в полном объеме.

Герцептин вводят только внутривенно капельно! Не вводить препарат струйно или болюсно!

В целях предотвращения ошибки лечения очень важно перед приготовлением раствора для введения тщательно проверить этикетку флакона и убедиться в том, что приготовленный и вводимый препарат является препаратом Герцептин (трастузумаб), но не препаратом Кадсила (трастузумаб эмтанзин).

За пациентом наблюдают на предмет возникновения инфузионных осложнений, таких как озноб и лихорадка. Для купирования этих симптомов можно приостановить инфузию. По мере исчезновения симптомов инфузию можно возобновить.

### ***Метастатический рак молочной железы***

#### ***Трехнедельная схема***

Рекомендуемая *нагрузочная доза* составляет 8 мг/кг массы тела. Рекомендуемая *поддерживающая доза* составляет 6 мг/кг массы тела с интервалом один раз в 3 недели, начиная после введения нагрузочной дозы.

#### ***Еженедельная схема***

Рекомендуемая *нагрузочная доза* составляет 4 мг/кг массы тела. Рекомендуемая *поддерживающая доза* составляет 2 мг/кг массы тела с интервалом один раз в неделю, начиная после введения нагрузочной дозы.

#### ***Применение в комбинации с паклитакселом и доцетакселом***

Паклитаксел и доцетаксел вводят на следующий день после первой инфузии препарата Герцептин и сразу после введения последующих инфузий при условии хорошей переносимости предыдущих инфузий.

#### ***Применение в комбинации с ингибиторами ароматазы***

Герцептин и анастрозол назначают с первого дня терапии без ограничений по совместному применению.

### ***Ранние стадии рака молочной железы***

#### ***Трехнедельная и еженедельная схемы***

*Нагрузочная доза* в трехнедельной схеме терапии составляет 8 мг/кг массы тела, затем через каждые 3 недели введение препарата Герцептин повторяют в *поддерживающей дозе* 6 мг/кг массы тела.

Рекомендуемая *нагрузочная доза* составляет 4 мг/кг массы тела. Рекомендуемая *поддерживающая доза* составляет 2 мг/кг массы тела совместно с паклитакселом с последующей химиотерапией доксорубицином и циклофосфамидом.

### ***Распространенный рак желудка***

#### ***Трехнедельная схема***

*Нагрузочная доза* составляет 8 мг/кг массы тела, затем через каждые 3 недели введение препарата Герцептин повторяют в *поддерживающей дозе* 6 мг/кг массы тела.

### **Рак молочной железы и рак желудка**

#### ***Длительность терапии***

Лечение пациентов с МРМЖ и распространенным раком желудка следует продолжать до прогрессирования основного заболевания.

Лечение пациентов с РРМЖ продолжают в течение 1 года или до прогрессирования основного заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше. Продление терапии РРМЖ более 1 года не рекомендовано.

#### *Снижение дозы*

Снижение дозы препарата Герцептин не рекомендовано. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены, при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией. Необходимо соблюдать инструкции по снижению дозы цитостатиков.

В случае снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на  $\geq 10$  пунктов от исходной и ниже значения 50 % лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при появлении симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

#### *Пропущенные дозы*

Если пропуск в плановом введении препарата составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в поддерживающей дозе (еженедельная схема: 2 мг/кг, трехнедельная схема: 6 мг/кг), не ожидая следующего планового введения. Последующие поддерживающие дозы должны быть введены через 7 или 21 день в зависимости от схемы, соответственно.

Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо как можно быстрее ввести повторную нагрузочную дозу в течение не менее 90 минут (еженедельная схема: 4 мг/кг, трехнедельная схема: 8 мг/кг). Последующие поддерживающие дозы должны быть введены через 7 или 21 день в зависимости от схемы, соответственно.

#### *Отдельные группы пациентов*

Специальных исследований фармакокинетики препарата у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие изменений в кинетике трастузумаба в зависимости от возраста и почечной функции.

#### *Дети*

Применение препарата детям не показано.

### Введение препарата

Нагрузочная доза препарата Герцептин вводится в виде 90-минутной внутривенной инфузии. Если предыдущая доза переносилась хорошо, последующие инфузии можно вводить в течение 30 минут.

#### *Приготовление раствора*

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях. Содержимое одного флакона с 440 мг препарата Герцептин разводят в 20 мл бактериостатической воды для инъекций, содержащей 1,1 % бензиловый спирт, которая поставляется вместе с препаратом. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного введения, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл с рН 6.0. Применения других растворителей следует избегать.

#### *Инструкция по приготовлению концентрата*

Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Герцептин, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать! При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Избыточное пенообразование может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет. Флакон с раствором препарата Герцептин, приготовленным на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2–8 °С. Через 28 дней неиспользованный остаток раствора следует выбросить. Приготовленный концентрат нельзя замораживать.

Допускается использование в качестве растворителя *стерильной воды для инъекций* (без консерванта). Приготовление аналогично приведенной инструкции. В этом случае концентрат следует использовать сразу после приготовления. При необходимости раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8 °С. Приготовленный концентрат нельзя замораживать.

#### *Инструкция по дальнейшему разбавлению препарата*

- объем раствора, необходимый для введения нагрузочной дозы препарата Герцептин, равной 4 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 2 мг/кг, определяется по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = [\text{масса тела (кг)} \times \text{необходимая доза (4 мг/кг - нагрузочная или 2 мг/кг - поддерживающая)}] / [21 \text{ (мг/мл)} \text{ (концентрация приготовленного раствора)}]$$

- объем раствора, необходимый для введения нагрузочной дозы препарата Герцептин, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг, определяется по следующей формуле:

**Объем (мл) = [масса тела (кг) x необходимая доза (8 мг/кг - нагрузочная или 6 мг/кг - поддерживающая)] / [21 (мг/мл) (это концентрация приготовленного раствора)]**

Из флакона с приготовленным концентратом (концентрированным раствором) следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9 % раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует предварительно проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий следует вводить тотчас после его приготовления. Если разведение проводилось в асептических условиях, раствор для инфузий в пакете можно хранить при температуре 2–8 °С не более 24 часов. Готовый раствор нельзя замораживать.

### **Побочные действия**

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин, являются: кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности, нейтропения) и нарушения со стороны легких.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто ( 1/10), часто ( 1/100, но <1/10), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но <1/100), редко ( $\geq 1/10000$ , но <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

В Таблице 1 представлены нежелательные явления (НЯ), о которых сообщалось при применении препарата Герцептин как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании.

**Таблица 1. Нежелательные явления при применении препарата Герцептин в монотерапии и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях (N = 8386) и в постмаркетинговом применении**

<b>Класс систем органов</b>	<b>Нежелательные явления</b>	<b>Частота</b>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекции	Очень часто
	Назофарингит	Очень часто
	Нейтропенический сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Herpes zoster	Часто
	Грипп	Часто
	Синусит	Часто
	Инфекции кожи	Часто
	Риниты	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
	Рожа	Часто

	Целлюлит	Часто
	Фарингит	Часто
	Сепсис	Нечасто
Доброкачественные новообразования, малигнизация и неспецифические процессы (вкл. кисты и полипы)	Прогрессирование малигнизации новообразования	Частота неизвестна
	Прогрессирование новообразования	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто
	Лейкопения	Очень часто
	Тромбоцитопения	Очень часто
	Гипопротромбинемия	Частота неизвестна
	Иммунная тромбоцитопения	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Часто
	+ Реакции анафилаксии	Частота неизвестна
	+ Анафилактический шок	Частота неизвестна
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Снижение веса/Потеря веса	Очень часто
	Анорексия	Очень часто
	Гиперкалиемия	Частота неизвестна
Нарушения психики	Бессонница	Очень часто
	Тревога	Часто
	Депрессия	Часто
	Патологическое мышление	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	<sup>1</sup> Тремор	Очень часто
	Головокружение	Очень часто
	Головная боль	Очень часто
	Парестезии	Очень часто
	Дисгевзия	Очень часто
	Периферическая нейропатия	Часто
	Гипертонус	Часто
	Сонливость	Часто
	Атаксия	Часто
	Парез	Редко
	Отек мозга	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Очень часто
	Повышенное слезоотделение	Очень часто
	Сухость глаз	Часто
	Отек диска зрительного нерва	Частота неизвестна
	Кровоизлияние в сетчатку	Частота неизвестна
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Потеря слуха	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	<sup>1</sup> Артериальная гипотензия	Очень часто
	<sup>1</sup> Артериальная гипертензия	Очень часто
	<sup>1</sup> Аритмия	Очень часто
	<sup>1</sup> Сердцебиение	Очень часто
	<sup>1</sup> Трепетание (предсердий или желудочков)	Очень часто
	Снижение фракции выброса левого желудочка *	Очень часто
	+ Сердечная недостаточность (хроническая) □	Часто
	<sup>+1</sup> Суправентрикулярная тахикардия	Часто

	Кардиомиопатия	Часто
	Перикардиальный выпот	Нечасто
	Кардиогенный шок	Частота неизвестна
	Перикардит	Частота неизвестна
	Брадикардия	Частота неизвестна
	Ритм «галопа»	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Очень часто
	<sup>+1</sup> Гипотензия	Часто
	Вазодилатация	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<sup>+1</sup> Хрипы	Очень часто
	<sup>+</sup> Одышка	Очень часто
	Кашель	Очень часто
	Носовое кровотечение	Очень часто
	Ринорея	Очень часто
	<sup>+</sup> Пневмония	Часто
	Астма	Часто
	Нарушение функции легких	Часто
	<sup>+</sup> Плевральный выпот	Часто
	Пневмонит	Редко
	<sup>+</sup> Легочный фиброз	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Респираторный дистресс	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Дыхательная недостаточность	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Инфильтрация легких	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Острый отек легких	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Острый респираторный дистресс-синдром	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Бронхоспазм	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Гипоксия	Частота неизвестна
	<sup>+</sup> Снижение насыщения гемоглобина кислородом	Частота неизвестна
	Отек гортани	Частота неизвестна
Ортропноэ	Частота неизвестна	
Отек легких	Частота неизвестна	
Интерстициальная болезнь легких	Частота неизвестна	
Нарушения со стороны ЖКТ	Диарея	Очень часто
	Рвота	Очень часто
	Тошнота	Очень часто
	<sup>1</sup> Отек губ	Очень часто
	Боль в животе	Очень часто
	Диспепсия	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Стоматит	Очень часто
	Панкреатит	Часто
	Геморрой	Часто
	Сухость во рту	Часто
Нарушения со стороны гепатобилиарной системы	Гепатоцеллюлярное повреждение	Часто
	Гепатит	Часто
	Болезненность в области печени	Часто
	Желтуха	Редко
	Печеночная недостаточность	Частота неизвестна
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	<sup>1</sup> Отек лица	Очень часто
	Алоpecia	Очень часто
	Нарушение структуры ногтей	Очень часто

	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Очень часто
	Акне	Часто
	Сухость кожи	Часто
	Экхимоз	Часто
	Гипергидроз	Часто
	Макуло-папулезная сыпь	Часто
	Кожный зуд	Часто
	Онихоклазия	Часто
	Дерматит	Часто
	Крапивница	Нечасто
	Ангioneвротический отёк	Частота неизвестна
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто
	<sup>1</sup> Мышечная скованность	Очень часто
	Миалгия	Очень часто
	Артрит	Часто
	Боль в спине	Часто
	Боль в костях	Часто
	Мышечные спазмы	Часто
	Боль в области шеи	Часто
	Боль в конечностях	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушения функции почек	Часто
	Мембранозный гломерулонефрит	Частота неизвестна
	Гломерулонефropатия	Частота неизвестна
	Почечная недостаточность	Частота неизвестна
Беременность, послеродовые и перинатальные состояния	Олигогидроамнион	Частота неизвестна
	Гипоплазия почек плода	Частота неизвестна
	Гипоплазия легких плода	Частота неизвестна
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Воспаление молочной железы/мастит	Часто
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Астения	Очень часто
	Боль в грудной клетке	Очень часто
	Озноб	Очень часто
	Слабость	Очень часто
	Гриппоподобные симптомы	Очень часто
	Инфузионные реакции	Очень часто
	Боли	Очень часто
	Повышение температуры тела	Очень часто
	Мукозит	Очень часто
	Периферический отек	Очень часто
	Недомогание	Часто
	Отеки	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций	Ушиб	Часто

+ нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

<sup>1</sup> нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

\* нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами

***Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.***

***Кардиотоксичность***

Кардиотоксичность (застойная сердечная недостаточность) II-IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин и ассоциировалась с фатальным исходом. У пациентов, получавших Герцептин, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галопа» или снижение фракции выброса левого желудочка.

В 3 базовых клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациенток, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин), и у пациенток, получавших таксаны и Герцептин последовательно (0.3 - 0.4 %). Частота была наибольшей у пациенток, получавших Герцептин совместно с таксанами (2.0 %). Опыт использования препарата Герцептин в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

При применении препарата Герцептин в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6 % пациентов при медиане наблюдения 12 месяцев и у 0.8 % пациентов при медиане наблюдения 8 лет. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 4.6 %.

Тяжелая ХСН была обратима в 71.4 % случаев (обратимость определялась как минимум два последовательных повышения показателя ФВЛЖ  $\geq 50$  % после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79.5 % случаев. Приблизительно 17 % явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин.

В базовых клинических исследованиях при МРМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении препарата Герцептин в сочетании с паклитакселом варьировала от 9 % до 12 % по сравнению с 1 % - 4 % для монотерапии паклитакселом. Для монотерапии препаратом Герцептин частота составила 6 % - 9 %. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих Герцептин одновременно с антрациклинами/циклофосфамидом (27 %), что значительно выше, чем для терапии антрациклинами/циклофосфамидом (7 % - 10 %). В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ХСН составила 2.2 % у пациентов, получавших Герцептин и доцетаксел, по сравнению с 0 % у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79 %) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ХСН.

### *Инфузионные реакции, аллергоподобные реакции и реакции гиперчувствительности*

Подсчитано, что около 40 % пациентов, получающих Герцептин, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т. е. во время 1, 2 и 3-ей инфузии, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя (но не ограничиваются) следующие симптомы: озноб, лихорадка, одышка, гипотензия, хрипы, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс, сыпь, тошнота, рвота и головная боль. Частота инфузионных реакций всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того вводился ли Герцептин совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии. Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузии препарата Герцептин, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

В отдельных случаях наблюдались анафилактоидные реакции.

### *Гематологическая токсичность*

Очень часто возникала фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

### *Нарушения со стороны легких*

С применением препарата Герцептин ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в том числе с фатальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс, острый отек легких и дыхательную недостаточность.

### *Иммуногенность*

В неоадьювант-адьювантной терапии РРМЖ у 8,1 % пациентов, получавших Герцептин в/в, вырабатывались антитела к трастузумабу, независимо от исходного наличия антител. Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены у 2 из 24 пациентов, получавших Герцептин в/в.

Клиническое значение антител неизвестно, однако влияние антител на развитие нежелательных реакций на в/в введение препарата не прослеживается.

Данных по иммуногенности препарата при терапии распространенного рака желудка нет.

## **Противопоказания**

- гиперчувствительность к трастузумабу, мышинным белкам, вспомогательным ингредиентам препарата
- тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие или требующая поддерживающей терапии кислородом
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### **Лекарственные взаимодействия**

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин не проводились. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами не наблюдались.

*Влияние трастузумаба на фармакокинетику других противоопухолевых средств*

Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследований VO15935 и M77004 у женщин с HER2-положительным МРМЖ позволяют заключить, что трастузумаб (в нагрузочной дозе 8 мг/кг или 4 мг/кг внутривенно с последующим изменением дозы до 6 мг/кг 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг 1 раз в неделю, соответственно) не оказывает влияния на распределение паклитаксела и доксорубина. Однако трастузумаб может увеличивать общий объем распределения одного из метаболитов доксорубина (7-деокси-13-дигидродоксорубинон, D7D). Биологическая активность D7D и клиническое значение изменения его объема распределения неясно.

Данные, полученные в ходе исследования JP16003 (несравнительного исследования трастузумаба в нагрузочной дозе 4 мг/кг, с последующим изменением дозы до 2 мг/кг 1 раз в неделю и доцетаксела в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, у японских женщин с HER2-положительным МРМЖ) позволяют заключить, что одновременное назначение трастузумаба не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела.

Исследование JP19959 было частью исследования VO18255 (ToGA), проведенного у японских мужчин и женщин с распространенным раком желудка с целью изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина изолированно или в комбинации с трастузумабом. Результаты данного малого исследования позволяют заключить, что одновременное назначение цисплатина или комбинации цисплатина с трастузумабом не влияет на объем распределения биологически активных метаболитов капецитабина. Однако при одновременном назначении с трастузумабом наблюдаются более высокие концентрации и более продолжительный период полувыведения капецитабина. Эти же данные позволяют сделать вывод, что одновременное назначение капецитабина или комбинации капецитабина с трастузумабом не влияет на фармакокинетику цисплатина.

Фармакокинетические данные, полученные в исследовании H4613g/GO01305 у пациентов с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER2-позитивным раком предполагают, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

### *Влияние других противоопухолевых средств на фармакокинетику трастузумаба*

При сравнении концентрации трастузумаба в сыворотке крови (в монотерапии в нагрузочной дозе 4 мг/кг, с последующим изменением дозы до 2 мг/кг 1 раз в неделю внутривенно) и концентрации трастузумаба у японских женщин с HER2-положительным МРМЖ (исследование JP16003) изменения фармакокинетических параметров трастузумаба на фоне комбинации с доцетакселом обнаружено не было.

Сравнение фармакокинетических параметров в 2-х исследованиях II фазы (BO15935 и M77004) и одного исследования III фазы (H0648g), в которых пациенты получали комбинированное лечение препаратом Герцептин и паклитакселом, и 2-х исследований II фазы (W016229 и MO16982), в которых женщины с HER2-положительным МРМЖ получали Герцептин в монотерапии, позволяют заключить, что индивидуальные и средние концентрации препарата Герцептин варьировали в зависимости от исследования, однако, четкого влияния одновременного назначения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба не обнаружено.

Сравнение фармакокинетических параметров трастузумаба в исследованиях M77004, H0649g, H0648g в монотерапии или в комбинации, не показало влияния антрациклинов, циклофосфида или паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Одновременное назначение карбоплатина (H4613g/GO01305) и анастрозола не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Циклофосфамид, доксорубин и эпирубинин повышают риск развития кардиотоксических эффектов.

Герцептин несовместим с 5 % раствором глюкозы из-за возможности агрегации белка. Герцептин нельзя смешивать вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Герцептин совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

### **Особые указания**

Лечение препаратом Герцептин следует проводить только под наблюдением онколога.

Редко при введении препарата возникают тяжелые инфузионные побочные реакции такие, как одышка, гипотензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахикардия, снижение сатурации кислорода, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница, ангионевротический отек. При возникновении таких симптомов необходимо отменить препарат и тщательно наблюдать за пациентом до устранения этих симптомов. Эффективная терапия тяжелых инфузионных побочных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов

с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие, или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения препарата Герцептин). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Тяжелые побочные реакции с неблагоприятным исходом, иногда фатальным, со стороны легких при назначении препарата Герцептин наблюдались редко и возникали как во время инфузии, как проявления инфузионных реакций, так и после введения препарата. Наблюдалась интерстициальная болезнь легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и легочную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими анти-неопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Риск тяжелых побочных реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита. Сердечная недостаточность (II–IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом Герцептин в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии антрациклинами (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

Следует проявлять осторожность при лечении пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка < 55 %, пациентов старшего возраста.

Пациенты, которым планируется назначение препарата Герцептин, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр и один или более из следующих методов инструментального обследования – электрокардиографию, эхокардиографию, радиоизотопную вентрикулографию или МРТ. До начала лечения препаратом Герцептин необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его назначения.

Поскольку период полувыведения препарата Герцептин составляет около 28-38 дней, препарат может находиться в крови до 27 недель после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после завершения терапии препаратом Герцептин. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациенток, у которых при обследовании перед началом лечения выявляются подозрения на сердечно-сосудистые заболевания.

В ходе лечения препаратом Герцептин необходимо исследовать функцию сердца каждые 3 месяца. При бессимптомном нарушении функции сердца целесообразно более часто проводить мониторинг состояния (например, каждые 6–8 недель). При наличии стойкого снижения ФВЛЖ, даже в отсутствие клинических симптомов, необходимо рассмотреть целесообразность отмены препарата Герцептин, при условии, что у конкретной пациентки она не дает явного клинического эффекта.

При снижении ФВЛЖ на 10 пунктов от исходного значения и/или до 50 % и менее, терапию препаратом Герцептин следует прервать и провести повторное исследование ФВЛЖ через 3 недели, если ФВЛЖ не улучшилась, терапию следует отменить, если только польза от его применения для конкретной пациентки существенно превышает риск.

При появлении симптомов сердечной недостаточности в ходе терапии препаратом Герцептин необходимо назначить стандартную терапию. У больных с клинически значимыми симптомами сердечной недостаточности терапию препаратом Герцептин необходимо прервать, если только польза от его применения для конкретной пациентки существенно превышает риск.

В базовых клинических исследованиях состояние большинства больных, у которых развивалась сердечная недостаточность, улучшается при проведении стандартной медикаментозной терапии, включающей мочегонные, сердечные гликозиды и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Большинство пациенток с кардиальными симптомами, у которых лечение препаратом Герцептин эффективно, продолжали терапию без ухудшения состояния сердца.

#### *Метастатический рак молочной железы*

Не рекомендуется применять препарат Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития кардиотоксичности у пациенток с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин.

#### *Ранние стадии рака молочной железы*

Пациенткам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется более длительный мониторинг после лечения препаратом Герцептин в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин или далее, если наблюдается продолжительное снижение ФВЛЖ.

Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей медицинской помощи, хронической сердечной недостаточностью существующей или в анамнезе (NYHA II-IV), фракцией выброса левого желудочка < 55 %, другой кардиомиопатией, сердечной аритмией, требующей лечения, клинически значимыми заболеваниями клапанов сердца, плохо контролируемой гипертензией и гемодинамически значимым перикардальным выпотом, были исключены из пилотных исследований при ранней стадии рака молочной железы и поэтому лечение препаратом Герцептин у таких пациентов не может быть рекомендовано.

#### *Адьювантная терапия*

Не рекомендуется применять препарат Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами в составе адьювантной терапии. У пациенток с ранними стадиями РМЖ, получавших Герцептин после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница

была больше в случаях совместного применения препарата Герцептин и таксанов, чем при последовательном применении.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных базовых исследований (с медианой периода последующего наблюдения 5.5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у 2.37 % пациенток, получавших Герцептин совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1 % пациенток в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин).

Факторы риска развития нарушений со стороны сердца, идентифицированные в четырех крупных адьювантных исследованиях, включали пациентов преклонного возраста (> 50 лет), низкий ФВЛЖ (<55%) в начале исследования, до или после начала лечения паклитакселом, снижение фракции выброса левого желудочка на 10-15 пунктов, и до или одновременное использование антигипертензивных лекарственных средств. У пациентов, получавших Герцептин после завершения адьювантной химиотерапии риск

сердечной дисфункции был связан с более высокой кумулятивной дозой антрациклинов, полученной до или в начале лечения препаратом Герцептин и индексом массы тела (ИМТ)  $> 25 \text{ кг/м}^2$ .

#### *Неoadъювантная-адъювантная терапия*

Для пациенток с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неoadъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина  $180 \text{ мг/м}^2$  или эпирубицина  $360 \text{ мг/м}^2$ ).

У пациенток, получавших низкие дозы антрациклинов и Герцептин в составе неoadъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства. В других ситуациях решение о необходимости дополнительной цитотоксической химиотерапии определяется на основе индивидуальных факторов.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен. При применении препарата Герцептин совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей от трех до четырех циклов антрациклина (суммарная доза доксорубицина  $180 \text{ мг/м}^2$  или эпирубицина  $300 \text{ мг/м}^2$ ), частота симптоматического нарушения функции сердца была низкой (1.7 %).

Неoadъювантная-адъювантная терапия препаратом Герцептин не рекомендуется пациенткам в возрасте старше 65 лет, поскольку клинический опыт у таких пациенток ограничен.

При назначении препарата Герцептин пациенту с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно разводить водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует выбрасывать.

#### *Беременность и лактация*

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин и, как минимум, в течение 7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию препаратом Герцептин, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей. Неизвестно, влияет ли Герцептин на репродуктивную способность у женщин. В постмаркетинговый период при применении препарата Герцептин беременными женщинами были зарегистрированы случаи нарушения роста и/или функции почек плода в сочетании с маловодием, некоторые из которых были связаны с фатальной гипоплазией легких плода.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин.

Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

*Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Учитывая имеющиеся побочные действия препарата Герцептин, пациентам, получающим инфузии препарата, следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление токсичности, в первую очередь явлений кардиокотоксичности.

*Лечение:* симптоматическое. Данных об эффективности гемодиализа не существует.

### **Форма выпуска и упаковка**

Препарат и растворитель помещают во флаконы из бесцветного стекла, закупоренные пробкой резиновой и обжатые алюминиевыми колпачками с крышками.

По 1 флакону с препаратом и по 1 флакону с растворителем вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

### **Условия хранения**

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в течение 28 дней.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Срок хранения**

4 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Производитель**

Дженентек Инк, США

4625 NW Brookwood Parkway Hillsboro, OR 97124-9332 USA

### **Владелец регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

**Упаковщик**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

**Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:**

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77,

Бизнес-центр «Park View Office Tower», 15 этаж

Тел.: +7 (727) 321 24 24, факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)