

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау және  
әлеуметтік даму министрлігі  
Медициналық және  
фармацевтикалық қызметті  
бақылау комитеті Төрағасының  
2016 жылғы 14 шілде  
№ N002931 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Герцептин**

**Саудалық атауы**  
Герцептин

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Трастузумаб

**Дәрілік түрі**  
Инъекцияға арналған 600 мг/5 мл ерітінді

**Құрамы**  
Бір құтының ішінде  
*белсенді зат* – 600 мг трастузумаб,  
*қосымша заттар*: адамның рекомбинантты гиалуронидазасы (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидин гидрохлориді моногидраты,  $\alpha,\alpha$ -трегалоза дигидраты, L-метионин, полисорбат 20, инъекцияға арналған су

**Сипаттамасы**  
Түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір немесе сәл бозаңданған сұйықтық

**Фармакотерапиялық тобы**  
Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар. Моноклональді антиденелер. Трастузумаб  
АТХ коды L01XC03

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

*Сіңірілуі*

ВО2227 III фазаға жүргізілген зерттеулерде трастузумабпен емдеудің екі режимінің фармакокинетикалық көрсеткіштері салыстырылды: әрбір 3 апта

сайын 600 мг дозаны теріастылық енгізу және көктамырішілік енгізу (жүктеме доза 8 мг/кг, демеуші доза әрбір үш апта сайын 6 мг/кг). Алғашқы ақырғы екі нүктенің біреуін бағалау (8-ші циклдің кезекті дозасын енгізер алдында сарысудағы препаратты ең төмен концентрациясы [ $C_{\min}$ ]) Герцептиннің теріастылық дәрілік түрінің, көктамырішілік дәрілік түрмен салыстырғанда, тиімділігінің аз емес екендігін көрсетті (соңғы жағдайда әйел пациент дене салмағы бойынша түзету жүргізілді). 8-ші циклдің дозасын енгізер алдында неоадьювантты емнің сатысында  $C_{\min}$  орташа мәні, көктамырішілік Герцептинге (57.8 мкг/мл) қарағанда, теріастылық дәрілік түрде (78.7 мкг/мл) жоғары болды. Препаратты адьювантты қабылдау сатысында (монотерапия)  $C_{\min}$  көрсеткіштерінің мәндері 13-ші цикл дозасының алдында, сәйкесінше, 90.4 және 62.1 мкг/мл құрады. ВО22227 зерттеу деректеріне сай, көктамырішілік енгізгенде тепе-тең концентрацияға 8-ші циклде жетті. Теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрді пайдаланғанда тепе-тең концентрацияға шамамен 7-ші циклде жетті (8-ші цикл алдында) және 13-ші циклге дейін аздап (<15%) артты.

Трастузумабтың ең төмен қалдық концентрациясы 18-ші цикл алдында 90.7 мкг/мл-ге тең болды, яғни 13-ші циклден кейін байқалған көрсеткішпен салыстырғанда өзгерген жоқ.

Теріастылық енгізуден кейін  $T_{\max}$  (сарысуда препараттың ең жоғары концентрацияға [ $C_{\max}$ ] жету уақыты) көрсеткішінің медианасы шамамен 3 күнді құрады, мұндайда әртүрлі пациент әйелдерден алынған мәндердің бір-бірінен көп айырмашылықтары болды (1-ден 14 күнге дейін).  $C_{\max}$  орташа мәні, препаратты көктамырішілік енгізуден кейінгіге (221 мкг/мл) қарағанда, күтілгендей, Герцептинді теріастылық енгізген кезде төмен (149 мкг/мл) болды.

7-ші цикл дозасынан кейін үш аптадан соң «концентрация-уақыт» астындағы қисық ауданының ( $AUC_{0-21}$ ) орташа мәні, препаратты көктамырішілік енгізуге қарағанда, Герцептинді теріастылық енгізген кезде шамамен 10%-ға жоғары болды (сәйкесінше, 2268 мкг/мл•тәул. және 2056 мкг/мл•тәул.). 12-ші циклдегі дозадан кейін  $AUC_{0-21}$  мәні трастузумабты, көктамырішілік енгізуге қарағанда, теріастылық енгізген кезде 20%-ға жоғары болды (сәйкесінше, 2610 мкг/мл•тәул. және 2179 мкг/мл•тәул.). Пациент әйелдердің дене салмағының трастузумабтың клиренсіне елеулі ықпалына және препаратты теріастылық енгізген кезде белгіленген дозаны пайдалануға байланысты теріастылық және көктамырішілік дәрілік түрдің экспозициясындағы айырмашылық пациент әйелдердің дене салмағына байланысты болды: салмағы 51 кг-ден аз болатын әйелдерде тепе-тең жағдайдағы  $AUC$  орташа мәні, көктамырішілік енгізуден кейінгіге қарағанда, теріастылық енгізуден кейін шамамен 80%-ға жоғары болды, ал дене салмағы 90 кг-ден асатын пациент әйелдерде тепе-тең жағдайдағы  $AUC$  орташа мәні, көктамырішілік енгізуден кейінгіге қарағанда, теріастылық енгізуден кейін шамамен 20%-ға төмен болды.

Сүт безі обырының (СБО) ерте сатыларындағы пациент әйелдерге Герцептиннің теріастылық және көктамырішілік енгізілетін дәрілік түрлерін

енгізгеннен кейін бақыланатын фармакокинетикалық концентрацияларды бағалау үшін, оның негізінде ВО22227 3-ші фазасындағы зерттеуден алынған екі дәрілік түр бойынша жиынтық фармакокинетикалық деректер жатқан, орталық камерадан қатарласа желілік және желілік емес шығарылатын популяциялық фармакокинетикалық модель құрылды. Теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрдің биожетімділігі 77.1% құрады, ал алғашқы реттегі сіңу жылдамдығының константасы 1-ші күні 0.4 құрады. Желілік клиренсі тәулігіне 0.111 л құрады, орталық камераның көлемі ( $V_c$ ) 2.91 литрді құрады. Михаэлис-Ментен параметрлерінің мәндері  $V_{max}$  және  $K_m$  үшін, сәйкесінше, тәулігіне 11.9 мг және 33.9 мкг/мл құрады. Дене салмағы және аланинаминотрансферазаның (СГПТ/АЛТ) сарысулық деңгейлері фармакокинетикасына статистикалық маңызды дәрежеде ықпалын тигізді, алайда имитациялық зерттеулер СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерде дозаны түзетудің қажет еместігін көрсетті. 1 кестеде СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерге теріастылық Герцептинді қабылдау режимі үшін фармакокинетикалық параметрлердің (медиана және 5-ші – 95-ші процентилдер) есептік мәндері көрсетілген.

**1 кесте. СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерде теріастылық Герцептинді қабылдау режимі үшін фармакокинетикалық параметрлердің (медиана және 5-ші – 95-ші процентилдер) есептік мәндері (3 апта бір рет 600 мг)**

Алғашқы ісіктер типі және емдеу режимі	Цикл	N	$C_{min}$ (мкг/мл)	$C_{max}$ (мкг/мл)	AUC <sub>0-21days</sub> (мкг.тәул./мл)
Ерте СБО(еСБО), 3 аптада 1 рет 600 мг, тері астына	1 цикл	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	7 цикл (тепе-тең жағдай)	297	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

#### *Трастузумабты тазалау кезеңі*

Тазалау кезеңі трастузумабты теріастылық енгізгеннен кейін популяциялық фармакокинетикалық модельді пайдалана отырып анықталды. Бағалау нәтижелері 7 айдан кейін кем дегенде пациент әйелдердің 95%-да 1 мкг/мл-ден азырақ концентрацияға ( $C_{min,ss}$  есептік мәнінің шамамен 3%-ы немесе тазалаудың 97%-ға жуығы) қол жеткізілетіндігін көрсетеді.

#### **Фармакодинамикасы**

Теріастылық енгізуге арналған Герцептин препаратының дәрілік түрінің құрамында бірге қабылданатын теріастылық енгізілетін препараттардың дисперсиясы мен сіңірілу деңгейлерін арттыру үшін пайдаланылатын фермент – адамның рекомбинантты гиалуронидазасы (rHuPH20) бар.

Трастузумаб – адамның өсуінің 2-ші типті эпидермальді факторының (HER2) рецепторларына қарсы әсер ететін, IgG1 қосалқы класқа жататын рекомбинантты гуманизацияланған моноклональді антидене.

HER2 гиперэкспрессиясы сүт безінің алғашқы обырының (СБО) тіндерінен 20-30% табылады. Зерттеулер ісік тіндерінде HER2 гиперэкспрессиясы байқалған, сүт безінің обыры бар науқастарда, ісік тіндерінде HER2 гиперэкспрессиясы жоқ науқастармен салыстырғанда, ауру белгілерінсіз тірі қалуының аз болатынын көрсетеді. HER2 (ВКД, p105) рецепторының жасушадан тыс домені қан ағысына түсуі мүмкін және қан сарысуы үлгісінде мөлшерін өлшеуге болады.

#### Әсер ету механизмі

Трастузумаб HER2 жасушадан тыс доменінің жарғақша маңы аумағында орналасқан IV субдоменге жоғары ұқсастығы және өзіндік ерекшелігі бар. Трастузумабтың HER2-мен байланысуы HER2 лиганд-тәуелсіз дабыл жолдарының тежелуіне әкеледі және жасушадан тыс доменнің протеолизистік ыдырауын, яғни HER2-нің белсенділену механизмін бөгейді. Осының арқасында, трастузумаб HER2 гиперэкспрессиясы жүретін адам тіндеріндегі ісік жасушаларының пролиферациясын тежеуге қабілетті, ол *in vitro* зерттеулерде және жануарларға жасалған сынақтарда дәлелденді. Бұдан басқа, трастузумаб антиденеге тәуелді жасуша арқылы болатын цитоуыттылықтың (АТЖУ) күшті әсер ететін медиаторы болып табылады. *In vitro* зерттеулерде трастузумаб арқылы болатын АТЖУ HER2 гиперэкспрессиясы бар ісік жасушаларына, HER2 гиперэкспрессиясыз ісік жасушаларына қарағанда, үлкен дәрежеде ықпалын тигізеді.

#### HER2 гиперэкспрессиясы немесе HER2 гені амплификациясының анықталуы

*Сүт безі обырында HER2 гиперэкспрессиясының немесе HER2 гені амплификациясының анықталуы*

Герцептин метастаздық СБО бар немесе СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерде белгіленген әдістердің жәрдемімен анықталған ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы немесе HER2 генінің амплификациясы бар болған кезде пайдаланылуы тиіс. HER2 гиперэкспрессиясы формалинде тұрақтандырылған ісік тіні блоктарының иммуногистохимиялық (ИГХ) талдау жәрдемімен анықталады. HER2 генінің амплификациясы флуоресценттік (FISH) немесе хромогендік (CISH) *in situ* гибридизация жәрдемімен, сондай-ақ блоктарда жүргізілетін тұрақтандырылған ісік тіндерінің жәрдемімен анықталады. Пациент әйелдер оларда ИГХ3+ көрсеткішімен немесе FISH немесе CISH талдаудың оң нәтижелерімен айғақталатын HER2 айқын ісіктік гиперэкспрессиясы бар болғанда Герцептин препаратымен ем қабылдауы мүмкін.

Сенімді және жаңғыртылған нәтижелерін қамтамасыз ету үшін зерттеулер тестілеу процедурасының сапасын бақылауды қамтамасыз ете алатын мамандандырылған зертханада жүргізілуі тиіс. HER2 статусын анықтау жөнінде ресми нұсқауларды қолданған жөн.

#### **Қолданылуы**

##### Сүт безінің метастаздық обыры

Герцептин ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы бар ересек пациент әйелдерді емдеу үшін қолданылады:

- метастаздық СБО химиотерапиясының кем дегенде екі курсынан кейін монотерапия түрінде. Химиотерапияның бұдан бұрынғы курстары өзіне, осы препараттардың жағымсыздық жағдайларын қоспағанда, кем дегенде антрациклин мен таксанды қамтуы тиіс. Оң гормональді рецепторлары бар пациент әйелдер бұрынғы гормональді емнің сәтсіз шығу тәжірибесі бар болуы тиіс (егер оларға осындай емді жүргізуге болса)
- бұрын химиотерапия қабылдамаған, сондай-ақ антрациклиндер жағымсыз болған пациент әйелдерді емдеу үшін паклитакселмен біріктіріп
- бұрын химиотерапия қабылдамаған пациент әйелдерді емдеу үшін доцетакселмен біріктіріп
- бұрын трастузумаб қабылдамаған, постменопаузада оң гормональді рецепторлары болған пациент әйелдерді емдеу үшін ароматаза тежегіштерімен біріктіріп

#### Сүт безі обырының ерте сатылары

Герцептин HER2 ісіктік гиперэкспрессиясы бар сүт безі обырының ерте сатысындағы ересек пациент әйелдерді емдеу үшін қолданылады:

- хирургиялық операциядан, химиотерапиядан (неoadъювантты немесе адъювантты) және сәуле терапиясынан кейін (егер қолдануға келсе)
- доцетакселмен немесе паклитакселмен біріктірілген доксорубицинді және циклофосфамидті пайдаланып жүргізілген адъювантты химиотерапиядан кейін
- адъювантты химиотерапия құрамында доцетакселмен немесе карбоплатинмен біріктіріп
- неoadъювантты химиотерапия құрамында, одан кейін сүт безі обырының жергілікті таралған түрін (қабынған түрін қоса) немесе диаметрі 2 мм-ден асатын ісіктерді емдеу үшін Герцептинді адъювантты тағайындаған жөн.

Герцептинді сүт безінің метастаздық обыры бар немесе HER2 ісіктік гиперэкспрессиясы немесе HER2 генінің амплификациясы бар СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерді емдеу үшін пайдалануға болады, олар зерттеудің белгіленген типтерінің сенімді нәтижелерінің негізінде анықталады.

#### **Қолдану тәсілі және дозалары**

Емдеуді бастар алдында ісіктің HER2-статусына міндетті түрде зерттеу жүргізу қажет. Герцептин препаратымен емдеуді цитоуытты препараттармен жұмыс жасау тәжірибесі бар дәрігер ғана; инъекцияны енгізуді маманданған медициналық қызметкер ғана жүргізуі тиіс.

**Тиісті дәрілік түрдің (бекітілген дозаны көктамыршілік енгізу немесе теріастылық енгізу үшін) пайдаланылғанына көз жеткізу үшін, препаратты қолдану жөніндегі нұсқаулықпен танысып шығу өте**

**маңызды. Теріастылық енгізуге арналған Герцептин көктамыр ішіне енгізілмеуі тиіс.**

3 аптада 1 рет дозалау сызбасын пайдаланып көктамырышілік және теріастылық (екі бағытта да) енгізу үшін Герцептиннің дәрілік түрлері арасындағы ауысу MO22982 клиникалық зерттеуде тексерілді.

**Препаратты қате қолдануға жол бермеу мақсатында құтының заттаңбасында көрсетілген ақпаратпен танысып шығу және пайдаланылатыны, Кадсила (трастузумаб эмтанзин) емес, Герцептин препараты (трастузумаб) екендігіне көз жеткізу қажет.**

#### Дозалануы

Теріастылық енгізуге арналған Герцептин препаратының ұсынылатын дозасы, пациент әйелдердің дене салмағына қарамай-ақ, 600 мг құрайды. Жүктеме дозаға қажеттілік жоқ. Аталған доза әрбір үш апта сайын тері астына 2-5 минут бойы енгізіледі.

Базалық (BO22227) зерттеуде СБО ерте сатысындағы пациент әйелдерді неoadьювантты/адьювантты емдеу үшін теріастылық енгізуге арналған Герцептин пайдаланылды. Операцияға дейінгі химиотерапия режимі өзіне әрі қарай стандартты дозадағы FEC (5-фторурацил, эпирубицин және циклофосфамид) біріктіріліміне ауысатын доцетакселді (75 мг/м<sup>2</sup>) қамтиды.

#### *Емдеу ұзақтығы*

Метастаздық СБО бар пациент әйелдер Герцептинмен емдеуді ауру өршігенше жалғастыруы тиіс. СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерді Герцептинді 1 жыл бойы немесе ауру қайталанғанға дейін (тез өтуіне байланысты) пайдаланылуы тиіс; СБО ерте сатыларында емдеуді 1 жылдан астамға жалғастыру ұсынылмайды.

#### *Дозаны қысқарту*

Клиникалық зерттеулерде Герцептин препаратының дозасы төмендетілген жоқ. Химиотерапия әсерінен туындаған қайтымды миелосупрессияның пайда болу кезеңінде Герцептин препаратымен емдеу курсы жалғастырылуы мүмкін, бірақ осы уақыт ішінде пациент нейтропенияның асқынуларының даму мәніне қатысты мұқият бақылануы тиіс. Химиотерапия дозасын төмендету немесе оны уақытша тоқтату туралы ақпаратты доцетакселді, паклитакселді немесе ароматаза тежегішін қолдану жөніндегі нұсқаулықтардан табуға болады.

Егер сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы (СҚЛФ) бастапқы мәндеріне қатысты 10 және одан астам тармақтарға және 50% деңгейден төменге түсіп кетсе, емдеуді уақытша тоқтату және шамамен 3 аптадан соң СҚЛФ-ке баға беруді қайталап жүргізу қажет. Егер СҚЛФ жоғарыламаса немесе одан сайын төмендесе, немесе пациент әйелдерде клиникалық көріністері бар жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі (ЖФІЖ) дамыса, нақты пациент үшін емдеудің пайдасы ықтимал қаупінен басым болатын жағдайлардан басқасында, Герцептинмен емдеуді тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн. Барлық осындай пациент әйелдер кардиологқа тексерілуге және әрі қарай бақылаудан өтуге жіберілуі тиіс.

#### *Дозаны өткізіп алу*

Теріастылық енгізуге арналған Герцептин препаратының бір дозасын өткізіп алған жағдайда келесі (өткізіп алған) дозаны (600 мг) мүмкіндігінше тезірек енгізу ұсынылады. Препараттың екі дозасы арасындағы аралық 3 аптадан аз болмауы тиіс.

#### *Пациенттердің ерекше топтары*

Препаратты қолдану жөнінде арнайы фармакокинетикалық зерттеулер егде жастағы адамдарда, сондай-ақ бүйрек және бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар пациент әйелдерде жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау трастузумабтың таралуына жастың және бүйрек функциясы бұзылуының ықпалын байқаған жоқ.

#### *Бала жастағы пациенттерге қолдану*

Герцептин препаратын 18 жасқа дейінгі балаларға пайдалану жөнінде деректер жоқ.

#### Қолдану тәсілі

Препарат дозасы (600 мг) үш аптада бір рет ұзақтығы 2-5 минуттық теріастылық инъекция жәрдемімен ғана енгізілуі тиіс. Егулерді сол жақ және оң жақ санға кезек-кезек жасайды. Жаңа инъекциялар бұған дейінгі инъекция жасалған жерден кем дегенде 2,5 см қашықтықта енгізіледі; егуді терінің қызарған, гематомасы бар немесе қатайған жерлеріне жасауға болмайды. Теріастылық Герцептинмен емдеу курсы кезінде теріастылық енгізуге арналған басқа дәрілік препараттармен инъекцияны басқа жерлерге жасау ұсынылады. Енгізген жерде реакция белгілерінің және симптомдарының пайда болғанына қатысты пациенти әйелдер алғашқы инъекциядан кейін 6 сағат ішінде, сондай-ақ кейінгі инъекциялардан кейін екі сағат ішінде бақылануы тиіс.

«Теріастылық енгізуге арналған» дәрілік түріндегі Герцептин препараты инъекция үшін дайын ерітінді болып табылады, оны басқа дәрілік препараттарда ерітуге немесе араластыруға болмайды.

Енгізер алдында ерітіндіде бөгде бөлшектердің бар-жоқтығын немесе түсінің өзгерген-өзгермегенін көзбен қарап тексеру қажет.

Герцептиннің құрамында бактерияларға қарсы консерванттар жоқ болғандықтан, микробиологиялық көзқарас тұрғысынан, препаратты мүмкін болғанынша тезірек пайдалану қажет. Құтының ішіндегіні еккішке ауыстырғаннан кейін ерітіндіні ауыстыру үшін пайдаланылған инені оның ішіндегі ерітіндінің кебуіне және препарат сапасының төмендеуіне жол бермеу үшін еккіштің қорғаныш қалпақшасына ауыстыру ұсынылады. Теріастылық инъекция жүргізуге арнаған ине инъекцияны тура енгізер алдында қондырылады және еккіштегі ерітіндінің көлемі 5 мл-ге дейін жеткізіледі. Ішінде препараты бар құты тек бір рет пайдаланылады.

Пайдаланылмаған препараттың кез келген мөлшерін және басқа да қалдықтарды ұлттық заңдылыққа сәйкес жою қажет.

#### **Жағымсыз әсерлері**

Герцептин препаратын (көктамыршілік және теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрлерді) пайдаланғанда мәлімделген өте ауыр және/немесе жиі болған жағымсыз реакциялар қазіргі таңда мыналар болып табылады: жүрек

функциясының бұзылулары, инфузиялық реакциялар/инъекция жасалған жердегі реакциялар, гематоциттылық (атап айтқанда нейтропения), өкпе тарапынан инфекциялар және бұзылулар.

СБО ерте сатысындағы пациент әйелдерге жүргізілген базалық клиникалық зерттеулерден (298 және 297 пациент, сәйкесінше көктамыршілік және терастылық алды) алынған, Герцептиннің теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрінің қауіпсіздік бейіні, жалпы алғанда, көктамыршілік дәрілік түрдегі қауіпсіздігінің белгілі бейініне сәйкес келді.

Күрделі жағымсыз құбылыстар (Ұлттық онкологиялық институттың жағымсыз құбылыстары терминологиясының жалпы критерийіне сай анықталған (NCI CTCAE бойынша 3 дәрежедегі) 3.0 нұсқасы), әдеттегідей, Герцептиннің дәрілік екі түрін де пайдаланғанда бірдей жиілікте пайда болды (көктамыршілік және теріастылық дәрілік түр үшін, сәйкесінше, 52.3% және 53.5%).

Кейбір жағымсыз құбылыстар/реакциялар теріастылық енгізуге арналған Герцептинді пайдаланған кезде жиі пайда болды:

- күрделі жағымсыз құбылыстар (олардың үлкен бөлігі пациентті госпитальға жатқызу немесе бұрыннан госпитальде жатқандардың жату кезеңін ұзарту нәтижесінде байқалды): көктамыршілік Герцептинде 14,1% және теріастылық Герцептинде 21.5%. КЖҚ пайда болуының жиілігіндегі айырмашылық негізінен жүрек тарапынан болған инфекциялардан (нейтропения аясында немесе онсыз) (4,4% және 8,1%) және бұзылулардан (0.7% және 1.7%) болды;
- операциядан кейінгі жара инфекциялары (ауыр және/немесе күрделі): көктамыршілік және теріастылық Герцептинде, сәйкесінше, 1,7% және 3,0%;
- инфузиялық реакциялар/инъекция жасаған жердегі реакциялар: көктамыршілік және теріастылық Герцептинде, сәйкесінше, 37.2% және 47.8%;
- артериялық гипертензия: көктамыршілік және теріастылық Герцептин үшін сәйкесінше, 4.7% және 9.8%.

Осы бөлімдегі жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін келесі жіктелім пайдаланылады: өте жиі, жиі ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ), кейде ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ), және өте сирек ( $< 1/10000$ ). Әрбір категория үшін жағымсыз реакциялардың жиілігі олардың ауырлық дәрежесінің баяулау ретімен берілген.

Әрі қарай базалық клиникалық зерттеулерде және препаратты қолдануды тіркегеннен кейінгі кезеңде байқалған, монотерапия ретінде немесе химиотерапиямен біріктірілген Герцептиннің көктамыршілік енгізуге арналған дәрілік түрін қолданумен байланысты жағымсыз реакциялар берілген. Жиілігі жөніндегі ақпарат базалық клиникалық зерттеулерден алынған ең жоғары пайыздық көрсеткіштерге негізделген.

*Өте жиі ( $\geq 1/10$ ):*

- инфекциялар, назофарингит



- фебрильді нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
- дене салмағының төмендеуі, анорексия
- ұйқысыздық
- <sup>1</sup>тремор, бас айналу, бас ауыру, парестезия, дисгевзия
- конъюнктивит, көз жасы бөлінуінің ұлғаюы
- артериялық қысымның өзгеруі (төмендеуі/жоғарылауы), <sup>1</sup>жүрек ырғағының бұзылулары, <sup>1</sup>жүрек қағуының жиілеуі, <sup>1</sup>жүрекшелердің және қарыншалардың жыпылықтауы, сол жақ қарыншадан лықсу фракциясының төмендеуі\*
- қан кернеулер
- ентигу, жөтел, мұрыннан қан кету, ринорея, <sup>+1</sup>ысылдап дем алу
- диарея, жүректің айнуы, құсу, <sup>1</sup>еріннің ісінуі, іштің ауыруы, диспепсиялық бұзылыстар, іш қату, стоматит
- эритема, бөртпе, <sup>1</sup>беттің ісінуі, алопеция, тырнақ құрылымының бұзылуы, алақан-табан эритродизестезиясы синдромы
- артралгия, <sup>1</sup>бұршықет қимылсыздығы, миалгия
- астения, кеуде қуысының ауыруы, қалтырау, қажығыштық, тұмауға ұқсас синдром, инфузиялық реакциялар, ауырулар, дене температурасының жоғарылауы, мукозит, шеткергі ісінулер

*Жиі ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ):*

- нейтропениялық сепсис
- цистит, Herpes zoster, тұмау, синусит, тері инфекциялары, ринит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тілме қабыну, фарингит, сепсис (соның ішінде нейтропения аясында да)
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- үрейленушілік, депрессия, ойлаудың бұзылуы
- шеткері нейропатия, бұлшықет гипертонусы, атаксия, ұйқышылдық
- көздің құрғауы
- <sup>+</sup>жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі, <sup>+1</sup>қарыншаүстілік тахиаритмия, кардиомиопатия, вазодилатация, <sup>+1</sup>артериялық гипотензия
- <sup>+</sup>пневмония, демікпе, өкпе функциясының бұзылуы, <sup>+</sup>плевральді жалқық
- панкреатит, геморрой, ауыздың кеберсуі, гепатит, бауыр тіндерінің зақымдануы, бауыр тұсының ауыруы
- акне, терінің құрғақтығы, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезді бөртпе, қышыну, онихоклазия, дерматит
- артрит, арқаның ауыруы, сүйектердің ауыруы, бұлшықеттің түйілулері, мойын аймағының ауыруы, аяқ-қолдың ауыруы
- бүйрек функциясының бұзылулары
- сүт безінің қабынуы/мастит
- жалпы дімкәстік, соғылулар, ісінулер

*Кейде ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ):*

- естудің керемдікке дейін төмендеуі
- перикардальді жалқық
- есекжем

*Сирек ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ):*

- жүйкелердің парездері
- сарғаю
- пневмонит

*Жиілігі белгісіз:*

- жаңа түзілімнің өршуі
- қатерлі жаңа түзілімнің өршуі
- гипотромбинемия, иммунды тромбоцитопения
- <sup>+</sup>анафилаксиялық шок, <sup>+</sup>анафилаксиялық реакциялар
- гиперкалиемия
- мидың ісінуі
- көру жүйкесі дискісінің ісінуі, көздің торқабығына қан құйылу
- кардиогенді шок, перикардит, брадикардия, галоп ырғағы
- <sup>+</sup>өкпе фиброзы, <sup>+</sup>респираторлық дистресс-синдром, <sup>+</sup>тыныстың тарылуы, <sup>+</sup>өкпенің инфильтрациясы, <sup>+</sup>өкпенің жедел ісінуі, <sup>+</sup>жедел респираторлық дистресс-синдром, <sup>+</sup>бронхтың түйілуі, <sup>+</sup>гипоксия, <sup>+</sup>қанның оттегімен қанығуының төмендеуі, көмейдің ісінуі, ортопноэ, өкпенің интерстициальді ауруы
- бауыр функциясының жеткіліксіздігі
- ангионевроздық ісіну
- жарғақшалы гломерулонефрит, гломерулонефропатия, бүйрек функциясының жеткіліксіздігі
- олигогидрамнион, өкпе гипоплазиясы, бүйрек гипоплазиясы.

<sup>+</sup> Өліммен аяқталатын жағымсыз реакциялар.

<sup>1</sup> Әдеттегідей, инфузиялық реакциялар аясында пайда болған жағымсыз реакциялар. Мұндай жағдайларда пайда болу жиілігінің пайыздық көрсеткіші белгісіз.

\* Антрациклиндер курсынан кейін таксандармен біріктірілген ем кезінде байқалатын жағымсыз реакциялар.

### *Жүрек функциясының бұзылулары*

НУНА бойынша II-IV функциональді класқа жататын жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі Герцептин препаратын қолданған кездегі жиі жағымсыз реакция болып табылады және өліммен аяқталумен астасты. Герцептинмен ем қабылдаған пациент әйелдерде байқалған жүрек дисфункциясының объективті және субъективті симптомдарына енгігу, ортопноэ, жиі жөтелу, өкпенің ісінуі, S3 галоп ырғағы, сол жақ қарыншадан лықсу фракциясының төмендеуі жатты.

Трастузумабты адьювантты химиотерапиямен біріктіріп қолдануға жүргізілген базалық клиникалық 3 зерттеуде 3/4 дәрежедегі жүрек дисфункциясы жиілігінің (жүрек функциясының симптомдық іркілген жеткіліксіздігі) химиотерапияны (яғни Герцептин препаратынсыз) қабылдаған пациент әйелдердегі, және таксандар мен Герцептинді бірінен

кейін бірін қабылдаған (0,3-0,4%) пациент әйелдердегі осындайdan айырмашылығы болған жоқ. Герцептинді таксандармен (2%) бірге қабылдаған пациент әйелдердегі жиілігі өте үлкен болды. Герцептин препаратын неоадьювантты терапияда антрациклиндердің төмен дозалы режимімен біріктіріп пайдалану тәжірибесі шектеулі.

Герцептинді адьювантты терапияда 1 жыл бойы қабылдаған пациент әйелдерде, NYHA бойынша III-IV функциональді класқа жататын жүрек функциясының жеткіліксіздігі жағдайларының жиілігі 0,6% құрады (жүйелі бақылаудың орташа кезеңі 12 айды құрады). BO16348 зерттеулерде, 8 жыл өткенде жүргізілген зерттеу нәтижелері бойынша NYHA бойынша III-IV функциональді класқа жататын ауыр ЖФІЖ жағдайларының жиілігі Герцептинді 1 жыл бойы қабылдаған пациенттер тобында 0.8% құрады, ал сол жақ қарынша функциясының әлсіз білінетін симптомдық және симптомсыз төмендеуі 4,6% құрады.

Ауыр ЖФІЖ қайтымдылығы (ЖФІЖ пайда болғаннан кейін байқалған, бірізді ретінде анықталған, кем дегенде, СКЛФ екі мәнінің  $\geq 50\%$ ) Герцептинмен ем қабылдаған пациенттердің 71,4%.-да орын алды. Сол жақ қарыншаның әлсіз білінетін симптомды және симптомсыз дисфункциясының қайтымдылығы пациенттердің 79,5%.-да байқалды. Жүрек функциясы бұзылуының шамамен 17% жағдайы Герцептинмен емдеу курсы аяқталғаннан кейін болды.

Сүт безінің метастаздық обырында көктамыршілік Герцептинді қолданып жүргізілген базалық зерттеулерде жүрек функциясы жеткіліксіздігінің жиілігі, паклитакселмен монотерапиядағымен (1-4%) және Герцептинмен монотерапиядағымен (6-9%) салыстырғанда, паклитакселмен біріктірілген Герцептинмен емдегенде 9-12% құрады. Жүрек дисфункциясы дамуының өте жоғары жиілігі Герцептинді антрациклиномен/циклофосфамидпен бірге қабылдаған (27-28%) пациент әйелдерде байқалды, бұл тек антрациклин/циклофосфамидті ғана қабылдаған (7-10%) пациент әйелдердің ішіндегі жағымсыз әсерлер жөніндегі мәлімдемелер санынан едәуір жоғары болды. Герцептинмен емдеу үдерісінде жүрек-қантaмыр жүйесінің жағдайларын зерттегенде симптомдық жүрек функциясының жеткіліксіздігі Герцептинмен және доцетакселмен ем қабылдаған пациент әйелдердің 2.2%.-да байқалды және доцетакселмен монотерапияда байқалған жоқ. Жүрек функциясының жеткіліксіздігі дамыған пациент әйелдердің көбісінде (79%) ЖФІЖ стандартты дәрі-дәрмекпен емдеу симптомдарды қайтаруға мүмкіндік берді.

#### *Инфузиялық реакциялар/Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Герцептин препаратына жүргізілген клиникалық зерттеулерде келесі инфузиялық реакциялар және аса жоғары сезімталдық реакциялары байқалды: қалтырау және/немесе қызба, еңтігу, артериялық қысымның төмендеуі, ысылдап дем алу, бронхтың түйілуі, тахикардия, гемоглобиннің оттегімен қанығуының төмендеуі, бөртпе, жүректің айнуы, құсу және бас ауыру. Әртүрлі зерттеулерде ауырлығы барлық дәрежедегі инфузиялық реакциялар жиілігінің қолдану көрсетілімдеріне, деректерді жинау

методологиясына, сондай-ақ трастузумабтың монотерапия ретінде немесе басқа препараттармен біріктіріп пайдаланылған-пайдаланылмағанына байланысты айырмашылықтары болды.

Жекелеген жағдайларда анафилактоидтық реакциялар тіркелді.

#### *Гематоуыттылығы*

Фебрильді нейтропения және лейкопения өте жиі пайда болды. Жиі пайда болған жағымсыз реакциялар өзіне анемияны, тромбоцитопенияны және нейтропенияны қамтиды. Гипопротромбинемияның пайда болу жиілігі белгісіз. Нейтропения қауіп антрациклин қатарының препараттарымен емдеуден кейін доцетакселмен біріктірілген трастузумабты қолданған кезде біршама жоғары болуы мүмкін.

#### *Өкпе тарапынан бұзылулар*

Герцептин препаратын қолдану өкпе тарапынан жағымсыз құбылыстармен (соның ішінде өліммен аяқталатын) астасты. Осы реакцияларға мыналар жатады (бірақ шектелмейді): өкпедегі инфилтраттар, жедел респираторлы дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевральді жалқық, өкпенің жедел ісінуі және өкпе функциясының жеткіліксіздігі.

#### *Енгізген жердегі реакциялар/Аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Базалық клиникалық зерттеулерде инъекция енгізілген жердегі ауырлығы барлық дәрежедегі реакциялар жиілігі Герцептиннің көктамыршілік дәрілік түрінде 37.2% және теріастылық дәрілік түрінде 47.8% құрады. 3-ші дәрежедегі ауыр реакциялар пациент әйелдер, сәйкесінше, 2.0%-да және 1.7%-да байқалды. 4-ші және 5-ші дәрежедегі ауыр реакциялар тіркелген жоқ. Герцептинді теріастылық енгізген жердегі барлық ауыр реакциялар химиотерапия режимімен бірге пайдаланғанда туындады. Ең көп таралған ауыр реакция препаратқа аса жоғары сезімталдық болды.

Жүйелік реакцияларға аса жоғары сезімталдық, артериялық қысымның төмендеуі, тахикардия, жөтел және енгізу жатты. Жергілікті реакциялар өзіне эритеманы, қышынуды, ісінуді және инъекцияны енгізген жердегі бөртпені қамтиды.

#### *Инфекциялар*

Герцептинді көктамыршілік және теріастылық қабылдаған пациент әйелдерде ауыр инфекциялық аурулардың (NCI CTCAE бойынша 3-ші дәрежелі) пайда болу жиілігі, сәйкесінше, 5,0% және 7,1% құрады.

Күрделі инфекциялардың жиілігі (олардың көбісі пациентті госпитальға жатқызу немесе бұрыннан госпитальде жатқандардың жату кезеңін ұзарту нәтижесінде байқалды) тиісті топтарда 4,4% және 8,1% құрады. Герцептиннің екі дәрілік түрінің арасындағы реакциялар жиілігінің айырмашылығы, негізінен, емдеудің (монотерапия) адьювантты фазасы ішінде байқалды және, көп бөлігінде, операциядан кейінгі жара инфекцияларынан және инфекцияның басқа түрлерінен (жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, жедел пиелонефрит, сепсис) болды. Жағымсыз реакциялардың қайтуының орташа кезеңі Герцептиннің көктамыршілік дәрілік түрінде 13 күнді және теріастылық түрінде 17 күнді құрады.

#### *Артериялық гипертензия*

ВО2227 базалық клиникалық зерттеуде ауырлығы барлық дәрежедегі артериялық гипертензия байқалған, Герцептинді теріастылық қабылдаған пациент әйелдер санының екі еседен астамға көп болғаны байқалды (препарат көктамырішілік енгізілгендермен салыстырғанда: сәйкесінше, 9,8% және 4,7%). Мұндайда артериялық гипертензияның ауыр түрлері (NCI CTCAE бойынша дәрежесі  $\geq 3$ ), Герцептин көктамырішілік тағайындалғандарға қарағанда ( $< 1.0\%$ ), препаратты терастылық (2.0%) қабылдаған пациент әйелдерде жиі пайда болды. Ауыр артериялық гипертензиясы болған барлық әйелдерде, бір пациент әйелді қоспағанда, зерттеуге қатыстырылғанға дейін сыртартқысында осы патология болған. Ауыр реакцияларың кейбіреулері инъекцияны енгізген күні болды.

#### *Иммуногенділігі*

Герцептинді неоадьювантты-адьювантты терапияда пайдаланғанда, препаратты, сәйкесінше, көктамырішілік және теріастылық қабылдаған пациент әйелдердің 7,1% және 14,6%-да трастузумабқа антидене пайда болды (зерттеуді бастар алдында олардың болған-болмағанына қарамай-ақ). Герцептин теріастылық енгізілген пациент әйелдердің 15,3%-да препараттың қосымша ингредиенті - гиалуронидазаға (rHuPH20) антиденелер пайда болды.

Бұл антиденелердің түзілуінің клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ. Алайда бұл антиденелер көктамырішілік және теріастылық енгізуге арналған Герцептиннің дәрілік түрінің фармакокинетикасына, тиімділігіне (патологиялық толық жауабының жиілігі бойынша анықталатын) және қауіпсіздігіне теріс ықпалын тигізбейді.

#### *Көктамырішілік және теріастылық (екі бағытта) енгізуге арналған Герцептиннің дәрілік түрлері арасындағы ауысулар*

МО22982 зерттеулерде Герцептиннің екі дәрілік түрі (көктамырішілік және теріастылық енгізуге арналған) арасындағы ауысулар зерттелді, және зерттеудің негізгі мақсаты трастузумабты енгізу тәсіліне қатысты пациент әйелдердің таңдауына баға беру болып табылды. Зерттеу 2 топқа қатысты жүргізілді: біреуінде пациенттер құтыдағы теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрді пайдаланды, ал басқасында - айқаспалы тұрғыда, 2-топты қолданып автоматты түрде енгізілетін жүйелер түрінде теріастылық енгізуге арналған дәрілік түрді пайдаланды. Жалпы алғанда барлығы 488 пациент екі үш апталық сызбаның біреуі бойынша Герцептинмен ем алуға рандомизацияланды: (к/і [1-4 циклдер]→т/а [5-8 циклдер], немесе т/а [1-4 циклдер]→ к/і [5-8 циклдер]). Пациенттер не осыған дейін трастузумабты көктамырішілік қабылдамаған (20,3%), немесе бұрын осындай ем қабылдаған (79,7%). «К/і → т/а» (екі топ, яғни құтыдағы теріастылық трастузумаб және автоматты түрде енгізуге арналған жүйе түрінде) жүйелілігі үшін ЖҚ (барлық дәрежедегі) жиілігі ауысқанға дейін (1-4 циклдер) және ауысқаннан кейін (5-8 циклдер), сәйкесінше, 53,8% және 56,4% құрады; «т/а → к/і» (екі топ үшін) жүйелілігі үшін ЖҚ (барлық дәрежедегі) жиілігі ауысқанға дейін және ауысқаннан кейін, сәйкесінше, 65,4% және 48,7% құрады.

Ауысқанға дейін (1-4 циклдер) байқалған күрделі жағымсыз құбылыстар, 3-ші дәрежедегі жағымсыз құбылыстар жиілігінің көрсеткіштері және ЖҚ туындағандықтан препарат қабылдауды тоқтату дәрілік түрлер арасындағы ауысудан (5-8 циклдер) кейін де төмен болды (<5%). 4-ші және 5-ші дәрежедегі жағымсыз құбылыстар тіркелген жоқ.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- трастузумабқа, тышқан ақуыздарына, гиалуронидазаға немесе кез келген қосымша затқа жоғары сезімталдық
- тыныш күйде таралған ісіктің асқынуынан туындаған немесе оттегімен ем жүргізуді қажет ететін ауыр ентігу

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Герцептин препаратының дәрілік өзара әрекеттесуіне арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Герцептиннің бір мезгілде қолданылатын препараттармен клиникалық тұрғыдан маңызды ешқандай өзара әрекеттесулері байқалған жоқ.

*Трастузумабтың ісікке қарсы басқа препараттардың фармакокинетикасына ықпалы*

HER2-позитиві метастаздық СБО бар пациенттер қатысқан BO15935 және M77004 зерттеулерінен алынған фармакокинетикасы жөніндегі деректер паклитакселдің және доксорубиннің (сондай-ақ олардың негізгі метаболиттері 6- $\alpha$ -гидроксил-паклитакселдің (РОН) және доксорубинолдың (DOL)) әсер ету дәрежесі трастузумабтың қатысуымен өзгермейтінін айғақтады (жүктеме көктамыршілік доза 8 мг/кг немесе 4 мг/кг, сәйкесінше, үш аптада бір рет 6 мг/кг дозаға немесе аптасына бір рет 2 мг/кг дозаға (көктамыршілік) ауысады). Алайда трастузумаб доксорубиннің басқа метаболитінің (7-дезоксидигидродоксорубинон [D7D]) белсенділігін арттыруы мүмкін. Осы метаболиттің D7D биожетімділігі және белсенділігінің жоғарылауының клиникалық әсері жөнінде ақпарат жоқ.

JP16003 зерттеу (HER2-позитивті метастаздық СБО бар жапондық әйелдердің қатысуымен Герцептиннің (жүктеме доза көктамыршілік 4 мг/кг, содан кейін аптасына бір рет көктамыршілік 2 мг/кг) және доцетакселдің (көктамыршілік 60 мг/м<sup>2</sup>) бақыланбайтын зерттеулері) деректері трастузумабты бірге енгізу препараттың бір дозасын енгізгеннен кейін доцетакселдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейтінін көрсетеді. JP19959 зерттеу BO18255 (ToGA) зерттеулердің қосалқы бөлігі болып табылады, оған Жапониядан асқазанның жайылған обыры бар еркек және әйел пациенттер қатысты. Зерттеу Герцептинмен бірге және одан бөлек қолданылатын капецитабин мен цисплатиннің фармакокинетикалық параметрлерін зерттеуге арналды. Осы аздаған қосалқы зерттеу нәтижелері цисплатинді (Герцептинмен біріктіріп және онсыз) бірге қолдану капецитабиннің биологиялық тұрғыдан белсенді метаболиттерінің

фармакокинетикасына (мысалы, 5-ФУ) ықпалын тигізбейтінін көрсетеді. Ал сол кезде трастузумабті бірге қолдану капецитабиннің өзінің концентрациясының жоғарылауына және жартылай шығарылу кезеңінің артуына әкелді. Зерттеу сондай-ақ капецитабинді (Герцептинмен біріктіріп және онсыз) бірге қабылдау цисплатиннің фармакокинетикалық көрсеткіштеріне де ықпалын тигізбейтіндігін көрсетті.

Метастаздық немесе жергілікті таралған HER2-оң СБО бар пациенттердің қатысумен жүргізілген H4613g/GO01305 зерттеудің фармакокинетикалық деректері трастузумабтың карбоплатиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейтіндігін айғақтайды.

*Трастузумабтың фармакокинетикасына ісікке қарсы препараттардың ықпалы*

HER2-позитивті метастаздық СБО бар жапондық әйелдердің (JP16003 зерттеу) монотерапия режимінен (жүктеме доза көктамырішілік 4 мг/кг, содан кейін аптасына бір рет көктамырішілік 2 мг/кг) кейінгі трастузумабтың модельденген сарысулық концентрациясы мен препараттың байқалған сарысулық концентрациясын салыстырғанда, бірге қабылданған доцетакселдің трастузумабтың фармакокинетикасына ықпалы байқалған жоқ. Пациент әйелдер Герцептинді паклитакселмен біріктіріп қабылдаған 2-ші фазаға жүргізілген екі (WO15935 және M77004) зерттеуден және 3-ші фазаға жүргізілген бір (H0648g) зерттеуден алынған фармакокинетикалық көрсеткіштерді және Герцептин HER2-позитивті метастаздық СБО бар әйелдерге монотерапия ретінде тағайындалған 2-ші фазаға жүргізілген екі (WO16229 және MO16982) зерттеуден алынған көрсеткіштерді салыстырғанда, Герцептиннің жекелей және орташа ең аз сарысулық концентрацияларының жекелеген зерттеулер аясында да, сонымен қатар әртүрлі зерттеулер арасында айырмашылығы болғанын көрсетті, алайда паклитакселді бірге қолданудың трастузумабтың фармакокинетикасына ықпалының көзге көрінетіндей әсері байқалған жоқ. M77004 зерттеулерінен алынған трастузумаб фармакокинетикасы бойынша деректерді, Герцептинді, паклитакселді және доксорубицинді қатар қабылдаған HER2-оң жСБО бар пациент әйелдер Герцептиннің монотерапия түрінде (H0649g) немесе антрациклинмен плюс циклофосфамид немесе паклитаксел біріктірілімі (Study H0648g) түрінде пайдаланылған зерттеулерден алынған трастузумабтың фармакокинетикасы бойынша деректермен салыстырғанда трастузумабтың фармакокинетикасына доксорубицин мен паклитакселдің ықпалы анықталған жоқ.

H4613g/GO01305 зерттеудің фармакокинетикалық деректері трастузумабтың фармакокинетикасына карбоплатиннің ықпал етпейтіндігін көрсетеді.

### **Айрықша нұсқаулар**

Биологиялық дәрілік заттың бақылану сапасын арттыру мақсатында тағайындалатын препараттың саудалық атауы пациенттің ауру тарихына түсінікті етіп жазылуы тиіс.

HER2-статусты талдау сынақ шараларының тиісті валидациясы қамтамасыз етілген мамандандырылған зертханада жүргізілуі тиіс.

Қазіргі таңда бұрын адьювантты терапия ретінде қолданғаннан кейін пациенттерді Герцептинмен қайталап емдеу жөнінде клиникалық зерттеу деректері жоқ.

#### *Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан бұзылулар*

Герцептин қабылдап жүрген пациент әйелдер жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі (ЖФІЖ) (Нью-Йорк кардиологиялық ассоциациясы [NYHA] жіктелімі бойынша II-IV класс) немесе симптомсыз жүрек дисфункциясы дамуының жоғары қаупіне ұшыраған. Осындай жағымсыз құбылыстар әсіресе құрамында антрациклин бар препараттармен (доксорубин, эпирубин) химиотерапиядан кейін, Герцептинді монотерапия түрінде де, сонымен қатар паклитакселмен және доцетакселмен біріктіріп те қабылдаған пациент әйелдерде байқалды. Бұл бұзылулардың ауырлығы орташа және ауырдан өліммен аяқталуға дейін болуы мүмкін. Жүрек тарапынан жоғары қаупі (артериялық гипертензия, анықталған жүректің ишемиялық ауруы, ЖФІЖ, СКЛФ <55%, егде жас) бар пацинет әйелдерді емдеуде аса сақтық таныту қажет.

Герцептинмен ем қабылдауға жататын барлық кандидаттар, әсіресе бұрын антрациклиндер және циклофосфамид пайдаланылған химиотерапиядан өткен пациент әйелдер емдеуді бастар алдында гистологиялық зерттеуді, физикальді тексерілуді, электрокардиограмманы (ЭКГ), эхокардиографияны, радионуклидтік ангиографияны, магнитті-резонанстық томографияны қоса, мұқият кардиологиялық тексерілуден өтуі тиіс. Мониторинг жүргізу жүрек функциясының бұзылуы дамуы мүмкін пациент әйелдер анықтауға жәрдемдесе алады. Герцептинмен емдеу барысында жүректің функциясын әрбір 3 ай сайын, және емдеу аяқталғаннан кейін препараттың соңғы инъекциясы жасалған күннен бастап 24 ай бойы әрбір жарты жыл сайын зерттеу қажет. Герцептинді тағайындау жөніндегі шешім «қаупі-пайдасы» арақатынасын мұқият бағалауға негізделуі тиіс.

Қолда бар деректерді популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелеріне сай, трастузумаб емдеуді аяқтағаннан кейін қанда 7 айға дейін болуы мүмкін. Герцептин препаратымен емдеуді аяқтағаннан кейін антрациклиндер қабылдап жүрген пациенттерде жүрек тарапынан бұзылулар қаупі жоғарылауы мүмкін. Мүмкіндігінше дәрігерлер Герцептин препаратымен емдеуді аяқтағаннан кейін 7 ай бойы антрациклиндер негізіндегі химиотерапияны тағайындауға жол бермеуі тиіс. Антрациклин қатарының препараттарын қолданғанда жүрек функциясына мұқият мониторинг жүргізген жөн.

Емдеуді бастар алдында тексеру жүргізгенде жүрек-қантамыр ауруларына күдіктер байқалған пациент әйелдерге стандартты кардиологиялық тексеру жүргізу қажеттілігін бағалаған жөн. Барлық пациент әйелдерде емдеу кезінде жүрек функциясына мониторинг (мысалы, әрбір 12 апта сайын) жүргізген жөн. Мониторинг нәтижесінде жүрек функциясының бұзылулары дамыған пациент әйелдерді байқауға



болады. Жүрек функциясының симптомсыз бұзылуы бар пациент әйелдерде мониторингті өте жиі (мысалы, әрбір 6-8 апта сайын) жүргізу пайдалы болуы мүмкін. Сол жақ қарынша функциясының нашарлауы симптомдық көріністерсіз ұзаққа созылғанда, егер оны қолданудың клиникалық пайдасы жоқ болса, препаратты тоқтату жөніндегі мәселені қарастырған дұрыс.

Кардиоуыттылық дамыған пациент әйелдерде Герцептин препаратымен емдеуді жалғастырудың немесе қайта жаңғыртудың қауіпсіздігі проспективті клиникалық зерттеулерде зерттелген жоқ. Емдеуді бастар алдында СҚЛФ 50%-дан төмен мәнге дейін және мәніне қатысты 10 тармаққа түсіп кеткенде емдеуді тоқтатқан және 3 аптадан кешіктірмей СҚЛФ қайталап бағалау жүргізген жөн. Егер СҚЛФ жақсармаса немесе оның төмендеуі әрі қарай жалғасса, немесе пациент әйелдерде ЖФІЖ дамыса, егер оны қолданудың пайдасы осы пациент әйелдердегі қаупінен басым болмаса, препаратты тоқтату жөніндегі мәселені қарастырған жөн. Мұндай пациент әйелдер кардиологқа тексерілуі және оны бақылауында болуы тиіс.

Егер Герцептин препаратымен емдеу аясында симптомдық жүрек функциясының жеткіліксіздігі дамыса, тиісті стандартты дәрі-дәрмектік ем жүргізу қажет. Базалық клиникалық зерттеулерде ЖФІЖ немесе жүрек функциясының симптомсыз бұзылулары дамыған пациент әйелдердің көбісінде, ангиотензин-өзгертетін фермент (АӨФ) тежегіштері, ангиотензин рецепторларының блокаторлары (АРБ), бета-блокаторлар қамтылған стандартты дәрі-дәрмектік ем аясында, жағдайдың жақсарғаны байқалды. Герцептин препаратын қолданудан клиникалық пайда бар болған жағдайда жүрек тарапынан жағымсыз реакциялары бар пациент әйелдердің көбісі, жүрек тарапынан қосымша клиникалық тұрғыдан маңызды реакциялардың біліністерінсіз-ақ, емді жалғастырды.

#### *Сүт безінің метастаздық обыры*

Сүт безінің метастаздық обырын емдеу үшін Герцептин препаратын антрациклиндермен біріктіріп қолдану ұсынылмады.

Сүт безінің метастаздық обыры бар пациент әйелдерде кардиоуытылықтың даму қаупі бұған дейін антрациклиндермен емдегенде жоғарылаған, алайда ол антрациклиндерді және Герцептин препаратын бір мезгілде қолданған кездегімен салыстырғанда төмен.

#### *СБО-ның ерте сатылары*

Сүт безі обырының ерте сатыларындағы пациент әйелдерге емдеу кезінде жүректің функциясына әрбір 3 ай сайын, және емдеу аяқталғаннан кейін препараттың соңғы инъекциясы жасалған сәттен бастап 24 ай бойы әрбір 6 ай сайын кардиологиялық зерттеу жүргізген жөн. Герцептин препаратын антрациклиндермен біріктіріп жүргізілген емдеуден кейін Герцептин препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 5 жыл бойы жылына 1 рет немесе егер СЖЛФ төмендеуінің жалғасқаны байқалса, әрі қарай тексерілетін жиіліктегі өте ұзақ мониторинг ұсынылады.

Миокард инфарктісі анамнезінде болатын, дәрі-дәрмекпен емдеуді қажет ететін стенокардиясы бар, бұрыннан немесе қазір ЖФІЖ (НУНА бойынша II-

IV функциональді класс) бар, ЖФЛФ <55%, кардиомиопатияның басқа түрлері, дәрі-дәрмекпен емдеуді қажет ететін жүрек аритмиясы, жүрек клапандарының ауыр кемістіктері, нашар бақыланатын артериялық гипертензиясы (соның ішінде стандартты дәрі-дәрмектік ем жәрдемімен), гемодинамикалық бұзылулар аясында перикардальді жалқығы бар пациенттер СБО ерте сатысында адьювантты және неоадьювантты терапия ретінде Герцептинді қолдану жөнінде базалық клиникалық зерттеулерге қатыспағандықтан, мұндай пациенттерді препаратпен емдеу ұсынылмайды.

#### *Адьювантты терапия*

Адьювантты терапия жүргізген кезде Герцептин препаратын антрациклиндермен бірге қолдану ұсынылмайды.

СБО ерте сатыларындағы пациент әйелдерде химиотерапиядан кейін антрациклин қатарының препараттарымен бірге Герцептинді (көктамыршілік) енгізгенде жүрек тарапынан симптомдық және симптомсыз бұзылулар жиілігінің, Герцептинді құрамында антрациклині жоқ препараттармен (доцетаксел, карбоплатин) бірге пайдаланғанда пайда болған жағымсыз құбылыстар жиілігімен салыстырғанда, жоғарылағаны байқалды. Жүрек функцияларының бұзылулары Герцептин (көктамыршілік) таксандармен бірге енгізілгенде, препараттарды бірінен кейін бірін енгізген жағдайдағымен салыстырғанда өте айқын сипатта болды. Пайдаланылған емдеу режиміне қарамай-ақ, жүрек тарапынан симптомдық бұзылулардың көбісі емнің алғашқы 18 айы ішінде пайда болды. Базалық клиникалық 3 зерттеудің біреуінде 5.5 жылды құрайтын кейінгі (BCIRG006) бақылаудың орташа ұзақтығы антрациклиндермен емдеуден кейін Герцептинді таксандармен қатар қабылдаған пациенттерде (пациенттердің 2.37%-да), екі салыстыру тобындағы (таксандарға ауысатын антрациклиндер + циклофосфамид; таксандар, карбоплатин, Герцептин) пациенттердің 1%-мен салыстырғанда, жүрек функциясының симптомдық бұзылуларының (СҚЛФ төмендеуін қоса) жиынтық жиілігінің тұрақты өскені байқалды.

Адьювантты терапияға жүргізілген төрт ірі зерттеу барысында байқалған жүрек функциясының даму қаупінің факторларына егде жас (50 жастан асқан), паклитакселмен емдеуге дейін немесе емдеуді бастағаннан кейін төмен СҚЛФ (55%-дан аз), 10-15 тармақтарда СЖЛФ төмендеуі, гипотензиялық дәрілерді бұдан бұрын немесе бірге қабылдау жатады. Адьювантты химиотерапия курсы аяқтағаннан кейін Герцептин қабылдаған пациенттерде жүрек бұзылуларының қаупі антрациклиндердің жиынтық дозасы артқан кезде және дене салмағының индексі (ДСИ) > 25 кг/м<sup>2</sup> болғанда ұлғайды.

#### *Неоадьювантты-адьювантты терапия*

Неоадьювантты-адьювантты терапия тағайындалуы мүмкін, сүт безі обырының ерте сатысындағы пациент әйелдер үшін, Герцептин препаратын антрациклиндермен бірге қолдану, егер олар бұрын химиотерапия қабылдамаса және антрациклиндермен (ең жоғары жиынтық доза доксорубицинде 180 мг/м<sup>2</sup> немесе эпирубицинде 360 мг/м<sup>2</sup>) емдеудің төмен дозалы режимін пайдаланғанда ғана ұсынылады.

Антрациклиндердің төмен дозаларын және Герцептинді неоадьювантты терапия құрамында қабылдаған пациент әйелдерде хирургиялық араласым жүргізгеннен кейін қосымша цитоуытты химиотерапия жүргізу ұсынылмайды. Басқа жағдайларда, қосымша цитоуытты химиотерапияны қолдану қажеттілігі жөніндегі шешім жекелеген факторларды ескере отырып қабылданады.

Трастузумабты және антрациклиндердің төмен дозаларын бірге қолдану тәжірибесі екі зерттеу деректерімен шектелген. Герцептин антрациклиндердің 3-4 курсынан тұратын неоадьювантты химиотерапия жүргізумен қатар енгізіледі (доксорубиннің ең жоғары жиынтық дозасы  $180 \text{ мг/м}^2$  немесе эпирубицинде  $300 \text{ мг/м}^2$ ). Герцептин қабылдаған пациент әйелдерде жүрек тарапынан бұзылулардың даму жиілігінің (1.7%-ға дейін) төмендігі байқалды.

Препаратты 65 жастан асқан пациент әйелдерде қолданудың клиникалық тәжірибесі шектеулі.

#### *Енгізген жердегі реакциялар*

Герцептиннің теріастылық енгізуге арналған түрін қолдану инъекция жасалған жерде реакциялардың дамуына әкелуі мүмкін екендігі анықталды. Осындай реакциялардың пайда болу қаупін төмендету үшін премедикацияны пайдалануға болады.

Теріастылық енгізуге арналған Герцептинге жүргізілген клиникалық сынақтарда инъекция жасалған жерде күрделі реакциялардың (ентігуді, артериялық гипертензияны, ысылдап дем алуды, қанның оттегімен қанығуының төмендеуін, респираторлық дистресс-синдромды қоса) тіркелмегеніне қарамастан, препаратты қолданғанда сақтық танытқан жөн, өйткені осындай реакциялар Герцептинді көктамыршілік енгізу кезінде орын алған. Алғашқы инъекциядан кейін 6 сағат бойы және кейінгі инъекциялардан кейін 2 сағат бойы енгізілген жерде реакцияның пайда болуын білу үшін пациент әйелдер бақылауда болуы тиіс. Жағымсыз реакциялар дамыған жағдайда пациент әйелдерге ауыруды басатын/ыстықты түсіретін дәрілер (меперидин, парацетамол) немесе антигистаминдік препараттар (мысалы, дифенгидрамин) тағайындалуы мүмкін. Герцептинді көктамыршілік енгізуге күрделі реакцияларды, оттегімен ингаляция жасауды, бета-адреностимуляторларды және кортикостероидтарды қолдануды қоса, демеуші ем жәрдемімен емдеу табысты болды. Сирек жағдайларда бұл реакциялар өліммен аяқталуға әкеп соқты. Өліммен аяқталатын инфузиялық реакциялардың даму қаупі өкпедегі метастаздар немесе қатар жүретін аурулар әсерінен туындаған ендігу құбылысы тыныш күйде де болатын пациенттерде жоғары, сондықтан мұндай науқастарға Герцептин препаратымен ем жүргізбеген жөн.

#### *Өкпе тарапынан бұзылулар*

Теріастылық енгізуге арналған Герцептин препаратын қолдануды сақтықпен жүргізген жөн, өйткені тіркеуден кейінгі кезең ішінде көктамыршілік енгізуге арналған препараттың дәрілік түрін пайдалану өкпе тарапынан ауыр бұзылулардың дамуымен байланысты болды. Сирек жағдайларда осындай

құбылыстар өліммен аяқталумен қатар жүруі және инфузиялық реакциялардың көріністері болып табылуы және кейіннен пайда болуы мүмкін. Бұдан басқа, өкпе инфилтраттарын, жедел респираторлы дистресс-синдромды, пневмонияны, пневмонитті, плевралық жалқықты, өкпенің жедел ісінуін және өкпе функциясының жеткіліксіздігін қоса, өкпенің интерстициальді ауру (ӨИА) жағдайлары байқалды. ӨИА-мен астасқан қауіп факторларына мыналар жатады: ӨИА-мен байланысты ретінде белгілі басқа анти-неопластикалық препараттармен (таксандар, гемцитабин, винорелбин және сәуле терапиясы) бұрын жүргізілген немесе қатар жүргізілген ем. Өкпе тарапынан ауыр реакциялар қауіп өкпенің метастаздық зақымдары, тыныш күйде болатын еңтігумен қатар жүретін аурулары бар пациенттерде жоғары. Сондықтан мұндай пациенттер Герцептин препаратын қабылдамауы тиіс. Әсіресе таксандармен қатар ем қабылдап жүрген пациенттерде, пневмониттің дамуына байланысты, сақтық танытқан жөн.

#### *Фертильділік*

Герцептиннің фертильділікке ықпалы жөнінде деректер жоқ.

#### *Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер / Контрацепция*

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер Герцептин препаратымен емделу кезінде және, кем дегенде, емдеуді аяқтағаннан кейін 7 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы қажет.

#### *Жүктілік және лактация кезеңі*

Герцептиннің адамдағы стандартты апталық демеуші көктамыршілік (2 мг/кг) дозасынан едәуір (x 25 дейін) артық дозаларын пайдаланып, яван макакаларының ұрпақ өрбіту функциясына жүргізілген зерттеулерде фертильділігінің төмендеуін немесе ұрыққа зиянды әсерін көрсететін белгілер байқалған жоқ. Трастузумабтың плацентарлық ауысуы ұрықтың ерте (жүктіліктің 25-50 күндері) және кеш (жүктіліктің 120-150 күндері) кезеңдерінде байқалды. Ұрпақ өрбіту функциясына Герцептиннің ықпалын тигізетіндігі-тигізбейтіндігі белгісіз. Жануарларда ұрпақ өрбіту функциясына жүргізілген зерттеулердегі дәйектерді ескерсек, адамдарда препаратқа жауапқа қатысты әрдайым дұрыс болжам жасауға мүмкіндік бере бермейді, Герцептинді жүктілік кезінде қолдануға ана денсаулығы үшін пайдасы ұрық үшін қаупінен басым болған жағдайларда ғана рұқсат етіледі.

Препаратты тіркеуден кейін қолдану кезеңінде ұрықта бүйрек көлемінің ұлғаю және/немесе олигогидрамнион аясында бүйрек функциясының бұзылу жағдайлары, соның ішінде өліммен аяқталатын өкпе гипоплазиясы жөнінде мәлімдемелер түсті. Герцептинмен емделу кезінде жүктілігі басталған әйелдер ұрық үшін ықтимал қауіп жөнінде хабардар болуы тиіс. Препаратпен емдеуді жалғастырған жағдайда немесе егер жүктілік Герцептинмен емдеу кезінде немесе препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 7 ай ішінде пайда болса, әртүрлі сала мамандарының қатысуымен жүкті әйелдің жағдайына мұқият бақылау жүргізу ұсынылады.

Герцептиннің адамдағы стандартты апталық демеуші көктамыршілік (2 мг/кг) дозасынан едәуір (x 25 дейін) артық дозаларын пайдаланып, балаларын емізетін ява макакаларына жүргізілген зерттеулер трастузумабтың емшек

сүтімен бірге бөлініп шығатындығын көрсетті. Жаңа туған мақаның сарысуында трастузумабтың болуы туғаннан бастап өмірінің 30 күніне дейінгі кезеңде олардың өсуіне немесе дамуына қандай да болсын жағымсыз әсерлерімен астасқан жоқ. Адамның емшек сүтіне трастузумабтың түсетіндігі-түспейтіндігі белгісіз. Адамның IgG1 адамның емшек сүтіне бөлініп шығатындығын және препараттың нәрестенің денсаулығына ықпалы жөнінде сенімді деректердің жоқтығын ескеріп, әйелдерге Герцептин препаратымен ем қабылдау кезінде және препараттың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 7 ай бойы балаға емшек емізу ұсынылмайды.

*Көлік құралын немесе қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері*

Герцептин автокөлікті басқару немесе механизмдермен жұмыс жасау қабілетіне нөлдік немесе мардымсыз ғана ықпалын тигізеді. Алайда инъекция жасалған жерде реакция симптомдары пайда болған жағдайда пациенттерге рульге отырмас немесе механизмдерді басқаруға кіріспес бұрын симптомдардың бәсеңдеуін күте тұру ұсынылады.

### **Артық дозалануы**

Герцептиннің бір реттік теріастылық (960 мг дейін) дозалары жағымсыз реакциялардың пайда болуына әкелген жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Фторполимермен ламинацияланған, бутилкаучуктен жасалған тығынмен тығындалған, алюминий қалпақшамен қаусырылған және пластмасса қақпақпен жабылған шыны құтыда (ЕФ/АҚШФ гидролитикалық 1 типті шыны) препарат 5 мл-ден.

1 құтыдан медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

21 ай

Қаптамада көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды.

### **Сақтау шарттары**

2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада, жарықтан қорғау үшін түпнұсқалық қаптамасында. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

### **Өндіруші және қаптаушы**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

**Тіркеу куәлігі иесінің атауы және елі**

Рош Реджистрэйшн Лимитед, Ұлыбритания

Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire park, Welwyn Garden City, AL7  
1TW, United Kingdom

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның мекенжайы:***

«Рош Қазақстан» ЖШС

050000, Алматы қ., Қонаев к-сі, 77

«Park View Office Tower» бизнес орталығы, 15 қабат

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)