

Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Фармация комитеті Төрағасының  
2017 жылғы 15 қыркүйек  
№ N010446 бұйрығымен  
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану  
жөніндегі нұсқаулық**

**Герцептин**

**Саудалық атауы**  
Герцептин

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Трастузумаб

**Лекарственная форма**

Инфузиялық ерітінді үшін концентрат дайындауға арналған лиофилизацияланған 440 мг ұнтақ еріткішімен бірге жиынтықта.

**Құрамы**

Бір құтының ішінде

*белсенді зат* - 440 мг трастузумаб,

*қосымша заттар*: L-гистидин гидрохлориді, L-гистидин,

$\alpha, \alpha$ -трегалоза дигидраты, полисорбат 20.

Еріткіш

Бір құтының ішінде бензил спирті, инъекцияға арналған су.

**Сипаттамасы**

Ақтан бозғылт-сары түске дейінгі лиофилизацияланған масса.

Қалпына келтірілген ерітінді: түссізден бозғылт-сары түске дейінгі мөлдір немесе сәл жылтырайтын сұйықтық.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа да препараттар.

Моноклональді антиденелер. Трастузумаб

АТХ коды L01XC03

**Фармакологиялық қасиеттері**

**Фармакокинетикасы**

Алғашқы инфузияда трастузумабты дене салмағының әр кг шаққанда 4 мг дозада, және кейінгілерінде дене салмағының әр кг шаққанда 2 мг дозада

аптасына 1 рет енгізгенде трастузумабтың клиренсі тәулігіне 0,23-0,24 л құрайды, таралу көлемі – орта есеппен 3,02 л; жартылай шығарылуының ақырғы кезеңі – 3 аптаға жуық. Герцептинмен емдеуді тоқтатқаннан кейін трастузумаб элиминациясы үшін осындай уақыт кезеңі қажет болады.

Цитостатиктерді (антрациклинді/циклофосфамидті, паклитакселді немесе доцетакселді) және анастрозолды бір мезгілде енгізу трастузумабтың фармакокинетикасын өзгертпейді.

Егде жастағы пациенттерде немесе бүйрек немесе бауыр функциясының жеткіліксіздігі бар науқастарда арнайы фармакокинетикалық зерттеулер жүргізілген жоқ. Трастузумабтың таралуы егде жастағы адамдарда өзгермейді.

### **Фармакодинамикасы**

Трастузумаб – ісікке қарсы дәрі, адамның 2 эпидермальді өсу факторы рецепторының (HER2) жасушадан тыс доменімен іріктеп өзара әрекеттесетін, қытай атжалманы аналық без жасушаларынан алынған рекомбинантты ДНҚ-туынды гуманизацияланған моноклональді антидене болып табылады. Антиденелер адамда аумақтардан (ауыр тізбектің константалы аймақтары) тұратын IgG<sub>1</sub> қосымша класына жатады және тышқандағы HER2 геніне p185 HER2 антидене аймақтарының комплементарлығын анықтайды. HER2 протоонкоген, немесе c-erB2, молекулалық массасы 185 кДа болатын жалғыз трансжарғақшалық рецепторға ұқсас ақуызды кодтайды, ол эпидермальді өсу факторының рецепторына құрылымы жағынан ұқсас. HER2 гиперэкспрессия науқастардың 25-30 %-да сүт безінің алғашқы обырының тіндерінен табылады. HER2 генінің амплификациясы салдары осы ісік жасушаларының бейінде HER2 ақуыз экспрессиясының күшеюі болып табылады, ол HER2 рецепторының тұрақты белсенділенуіне әкеледі.

Зерттеулер ісік тіндерінде HER2 амплификациясы немесе гиперэкспрессиясы білінген, сүт безінің обыры бар пациенттерде, ісік тіндерінде HER2 амплификациясынсыз немесе гиперэкспрессиясынсыз науқастармен салыстырғанда, ауру белгілерінсіз өміршеңдік аз болатынын көрсетеді.

Трастузумаб *in vivo* және *in vitro* HER2 гиперэкспрессиясы бар адамдардың ісік жасушаларының пролиферациясын бөгейді. Трастузумабтың *in vitro* антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылығы көбіне HER2 гиперэкспрессиясы бар ісік жасушаларынан бағытталған.

### **Иммуногенділігі**

Трастузумабқа антиденелер препаратты монотерапия түрінде немесе химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған, СБО бар 903 пациенттің біреуінен табылды, сонымен қатар трастузумабқа аллергия құбылыстары онда жоқ болды.

Асқазан обырын емдеу үшін трастузумабты қолданғандағы иммуногенділігі жөнінде деректер жоқ.

### **Қолданылуы**

*HER2 ісік гиперэкспрессиясы бар сүт безінің метастаздық обыры (СБМО):*

- негізгі ауруға байланысты химиотерапияның бір немесе одан көбірек курстарынан кейін монотерапия түрінде. Химиотерапияның мұның алдындағы курстары өзіне антрациклиндерді және таксандарды, мұндай ем көрсетілмеген жағдайларды қоспағанда, қамтуы тиіс. Гормональді рецепторлары оң болған пациенттерде гормональді ем сәтсіз болғаннан кейін, мұндай ем көрсетілмеген жағдайлардан басқасында, Герцептинді қолдану көрсетілген
- негізгі ауруға байланысты бұрын химиотерапия қабылдамаған пациенттерді, сондай-ақ антрациклиндермен емдеу көрсетілмеген пациенттерді емдеу үшін паклитакселмен біріктіріп
- негізгі ауруға байланысты бұрын химиотерапия қабылдамаған пациенттерді емдеу үшін доцетакселмен біріктіріп
- бұрын трастузумабпен ем қабылдамаған, гормональді рецепторлары оң болатын, постменопаузадағы пациенттерді емдеу үшін ароматаза тежегіштерімен біріктіріп

*HER2 ісік гиперэкспрессиясы бар сүт безі обырының ерте сатылары (СБОЕ)*

- хирургиялық операциядан, химиотерапиядан (неoadъювантты немесе адъювантты) және сәулелік терапиядан кейін (егер қолданылса)
- доксорубиннің және циклофосфамидтің доцетакселмен немесе паклитакселмен біріктірілімі пайдаланылатын адъювантты химиотерапиядан кейін
- доцетакселмен немесе карбоплатинмен біріктірілген адъюванттың химиотерапия құрамында
- неoadъювантты химиотерапия құрамында, одан кейін сүт безінің жергілікті жайылған (қабыну түрін қоса) обырында немесе ісік өлшемінің диаметрі 2 см-ден асқан жағдайларда Герцептинмен адъювантты монотерапия түрінде

Герцептинді валидацияланған диагностика әдісімен айғақталған HER2 ісік гиперэкспрессиясы немесе HER2 генінің амплификациясы бар сүт безі обырының метастаздық немесе ерте сатылары бар пациенттерге ғана тағайындаған жөн.

*HER2 ісік гиперэкспрессиясы бар пациенттердегі асқазанның жайылған обыры*

- негізгі ауруға байланысты бұрын ісікке қарсы ем қабылдамаған, асқазанның жайылған обыры немесе гастроэзофагеальді қосылыстары бар пациенттерді емдеу үшін капецитабинмен немесе 5-фторурацилмен және платина препараттарымен біріктіріп. HER2 ісік гиперэкспрессиясы иммуногистохимиялық ИГХ 2+ зерттеу нәтижелерінің және FISH оң нәтиженің негізінде, немесе иммуногистохимиялық ИГХ 3+ зерттеу нәтижелерінің негізінде анықталуы тиіс.

## **Қолдану тәсілі және дозалары**

Емдеуді бастар алдында міндетті түрде HER2-статуста ісікке зерттеу жүргізу керек.

Препаратты тағайындау және енгізу реанимациялық шараларды толық көлемде жүргізу үшін қажетті жағдайларда маманданған және тәжірибелі дәрігер-химиотерапевтің бақылауымен жүргізілуі тиіс.

Герцептинді вена ішіне тек тамшылатып қана енгізеді! Препаратты сорғалатып немесе болжосты түрде енгізбеген жөн!

Емдеуде қателікке жол бермеу мақсатында енгізуге арналған ерітіндіні дайындау алдында құтының заттаңбасын мұқият тексеру және дайындалған және енгізілетін препараттың Герцептин препараты (трастузумаб), бірақ Кадсила препараты (трастузумаб эмтанзині) емес екендігіне көз жеткізу керек.

Пациентті қалтырау және қызба сияқты инфузиялық асқынулар тұрғысынан бақылайды. Осы симптомдарды басу үшін инфузияны тоқтата тұруға болады. Симптомдардың жоғалуына қарай, инфузияны қайта жаңғыртуға болады.

### ***Сүт безінің метастаздық обыры***

#### ***Үш апталық сызба***

Ұсынылатын *жүктеме доза* дене салмағына шаққанда 8 мг/кг құрайды. Ұсынылатын *демалуші доза* жүктеме дозаны енгізгеннен бастап, 3 аптада бір реттік аралықпен дене салмағына шаққанда 6 мг/кг құрайды.

#### ***Апта сайынғы сызба***

Ұсынылатын *жүктеме доза* дене салмағына шаққанда 4 мг/кг құрайды. Ұсынылатын *демалуші доза* жүктеме дозаны енгізгеннен бастап, аптасына бір реттік аралықпен дене салмағына шаққанда 2 мг/кг құрайды.

#### ***Паклитакселмен және доцетакселмен біріктіріп қолдану***

Паклитаксел мен доцетакселді келесі күні Герцептиннің алғашқы инфузиясынан кейін енгізеді және алдыңғы инфузияның жағымдылығы жақсы болған жағдайда Герцептиннің кейінгі инфузияларынан соң бірден енгізеді.

#### ***Ароматаза тежегіштерімен біріктіріп қолдану***

Герцептинді және анастрозолды емдеудің бірінші күнінен бастап, бірге қолдану жағынан шектеусіз, тағайындайды.

### ***Сүт безі обырының ерте сатылары***

#### ***Үш апталық және апта сайынғы сызбасы***

Емдеудің үш апталық сызбасында *жүктеме доза* дене салмағына шаққанда 8 мг/кг құрайды, содан кейін әрбір 3 апта сайын Герцептинді енгізуді дене салмағына шаққанда 6 мг/кг *демалуші дозада* қайталайды.

Ұсынылатын *жүктеме доза* дене салмағына шаққанда 4 мг/кг құрайды. Ұсынылатын *демалуші доза* паклитакселмен, кейіннен доксорубицин және циклофосфамид химиотерапиясымен бірге, дене салмағына шаққанда 2 мг/кг құрайды.

### ***Асқазанның жайылған обыры***

#### ***Үш апталық сызба***

*Жүктеме доза* дене салмағына шаққанда 8 мг/кг құрайды, содан кейін әр 3 апта сайын Герцептинді енгізуді дене салмағына шаққанда 6 мг/кг *демеуші дозада* қайталайды.

### **Сүт безінің обыры және асқазанның обыры**

#### *Емдеу ұзақтығы*

СБМО және асқазанның таралған обыры бар пациенттерді емдеуді негізгі ауру өршігенге дейін жалғастырған жөн.

СБОЕ бар пациенттерді емдеуді 1 жыл бойы немесе негізгі ауру өршігенге дейін, мұның ерте басталуына байланысты жалғастырады. СБОЕ емдеуді 1 жылдан артыққа созу ұсынылмаған.

#### *Дозаны төмендету*

Герцептиннің дозасын төмендету ұсынылмаған. Химиотерапия әсерінен туындаған қайтымды миелосупрессияның туындау кезеңінде Герцептинмен емдеу курсы химиотерапия дозаларын төмендеткеннен кейін немесе оны уақытша тоқтатқаннан кейін, нейтропениядан болған асқынулар мұқият бақыланған жағдайда жалғастырылуы мүмкін. Цитостатиктер дозасын төмендету жөніндегі нұсқаулықты орындау қажет. Сол жақ қарыншадан лықсу фракциясы (СҚЛФ) бастапқыдан  $\geq 10$  пунктке және мәндері 50 %-дан төменге азайғанда емдеу тоқтатылуы тиіс. СҚЛФ қайталап баға беру шамамен 3 аптадан соң жүргізілуі тиіс. СҚЛФ көрсеткіштерінде жақсару жоқ болғанда немесе ол әрі қарай төмендегенде, немесе жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі (ЖСЖ) симптомдары пайда болғанда, егер нақты пациент үшін пайдасы қаупінен басым болмаса, Герцептин препаратымен емдеуді тоқтату жөніндегі мәселені қарастыру қажет. Барлық осы пациенттер тексерілуден өту үшін кардиологқа жіберілуі және бақылауда болуы тиіс.

#### *Өткізіп алған дозалар*

Егер Герцептинді жоспарлы енгізуді өткізіп алу 7 күнді немесе одан азды құраса, келесі жоспарлы енгізуді күтпей, препаратты демеуші дозада (апта сайынғы сызбасы: 2 мг/кг, үш апталық сызбасы: 6 мг/кг) мүмкіндігінше тезірек енгізген жөн. Кейінгі демеуші дозалар сызбаға байланысты, сәйкесінше, 7 немесе 21 күні енгізілуі тиіс.

Егер препаратты енгізудегі үзіліс 7 күннен астамды құраса, кем дегенде 90 минут ішінде жүктеме дозаны қайталап (апта сайынғы сызбасы: 4 мг/кг, үш апталық сызбасы: 8 мг/кг), мүмкіндігінше тезірек енгізу қажет. Кейінгі демеуші дозалар сызбаға сәйкес, сәйкесінше, 7 немесе 21 күннен кейін енгізілуі тиіс.

#### *Пациенттердің жекелеген топтары*

Егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ бүйрек және бауыр функциялары бұзылған пациенттерде препараттың фармакокинетикасына арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау, жасқа және бүйрек функциясына байланысты, трастузумаб кинетикасында өзгерулердің жоқтығын көрсетті.

#### *Балалар*

Препаратты балаларға қолдану көрсетілмеген.

### Препаратты енгізу

Герцептиннің жүктеме дозасы вена ішіне 90-минуттық инфузия түрінде енгізіледі. Егер мұның алдындағы дозаның жағымдылығы жақсы болса, кейінгі инфузияларды 30 минут ішінде енгізуге болады.

### *Ерітіндіні дайындау*

Препаратты енгізуге дайындау асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс. Бір құтының ішіндегі 440 мг Герцептинді препаратпен бірге ұсынылатын, құрамында 1,1 % бензил спирті бар инъекцияға арналған 20 мл бактериостатикалық суға ерітеді. Нәтижесінде рН 6.0 болатын 1 мл-де 21 мг трастузумаб бар, көп реттік енгізуге жарайтын ерітінді концентраты алынады. Басқа еріткіштерді қолдануға жол бермеген жөн.

### *Концентратты дайындау жөніндегі нұсқаулық*

440 мг Герцептин препараты бар құтыға инъекцияға арналған 20 мл бактериостатикалық суды стерильді шприцпен, сұйықтық ағынын тікелей лиофилизатқа бағыттап, баяу енгізу керек. Еріту үшін құтыны айналдыра отырып, ақырын шайқау керек. Сілкілеуге болмайды! Препарат еріген кезде көбіне аздаған мөлшерде көбік түзіледі. Көбіктің шамадан тыс көп түзілуі құтыдан препараттың керекті дозасын алуды қиындатуы мүмкін. Бұған жол бермеу үшін ерітіндіні 5 минутқа жуық қозғамай қоя тұру қажет. Дайындалған концентрат мөлдір және түссіз болуы немесе бозғылт-сары түсті болуы тиіс. Инъекцияға арналған бактериостатикалық суда дайындалған Герцептин ерітіндісінің концентраты 2–8°C температурада 28 күн бойы тұрақты. 28 күннен кейін ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығын тастаған жөн. Дайындалған концентратты мұздатып қатыруға болмайды.

440 мг Герцептинге еріткіш ретінде *инъекцияға арналған стерильді суды пайдалануға* (консервантсыз) рұқсат етіледі. Дайындалуы берілген нұсқаулықтағыға ұқсас. Мұндай жағдайда концентратты дайындап болу бойына бірден пайдаланған жөн. Қажет болғанда ерітіндіні 2–8 °С температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады. Дайындалған концентратты мұздатып қатыруға болмайды.

### *Препаратты әрі қарай сұйылту жөніндегі нұсқаулық*

– дене салмағына шаққанда 4 мг/кг тең Герцептиннің жүктеме дозасын, немесе 2 мг/кг тең демеуші дозасын енгізу үшін қажетті ерітінді көлемі келесі формула бойынша анықталады:

$$\text{Көлем (мл)} = [\text{дене салмағы (кг)} \times \text{қажетті доза (4 мг/кг – жүктеме немесе 2 мг/кг - демеуші)}] / [21 \text{ (мг/мл)} \text{ (дайындалған ерітіндінің концентрациясы)}]$$

– дене салмағына шаққанда 8 мг/кг тең Герцептиннің жүктеме дозасын, немесе 6 мг/кг тең демеуші дозасын енгізу үшін қажетті ерітінді көлемі келесі формула бойынша анықталады:

**Көлем (мл) = [дене салмағы (кг) x қажетті доза (8 мг/кг – жүктеме немесе 6 мг/кг - демеуші)] / [ 21 (мг/мл) (бұл дайындалған ерітіндінің концентрациясы)]**

Дайындалған концентраты (концентрацияланған ерітіндісі) бар құтыдан тиісті көлемді құйып алған және оны 250 мл 0.9 % натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетке енгізген жөн. Содан кейін инфузиялық пакетті, көбіктің түзілуіне жол бермей, ерітіндіні араластыру үшін ақырын төңкерген жөн. Енгізер алдында ерітіндіде механикалық қоспалардың жоқтығын және түсінің өзгермегенін (көзбен) алдын ала тексеру керек. Инфузияға арналған ерітіндіні оны дайындап болу бойына енгізген жөн. Егер сұйылту асептикалық жағдайда жүргізілсе, пакеттегі инфузияға арналған ерітіндіні 2–8°C температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады. Дайын ерітіндіні мұздатып қатыруға болмайды.

### **Жағымсыз әсерлері**

Қазіргі таңда Герцептин препаратын пайдаланғанда мәлімделген өте күрделі және/немесе жиі жағымсыз реакциялар мыналар болып табылады: кардиоуыттылық, инфузиялық реакциялар, гематоуыттылық (атап айтқанда, нейтропения) және өкпе тарапынан бұзылулар.

Осы бөлімдегі жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін келесі жіктеме пайдаланылады: өте жиі ( 1/10), жиі ( 1/100, бірақ <1/10), жиі емес ( $\geq 1/1000$ , бірақ <1/100), сирек ( $\geq 1/10000$ , бірақ <1/1000), өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде есептеу мүмкін емес). Әрбір топ шегінде жағымсыз реакциялар күрделілігінің төмендеуіне сәйкес берілген.

1 кестеде базалық клиникалық зерттеулерде және постмаркетингтік пайдаланғанда Герцептин препаратын монотерапия ретінде де, сонымен қатар химиотерапиямен біріктіріп те қолданған кездегі жағымсыз құбылыстар (ЖК) берілген.

**1 кесте. базалық клиникалық зерттеулерде (N = 8386) Герцептин препаратын монотерапия ретінде және химиотерапиямен біріктіріп қолданған кездегі жағымсыз құбылыстар**

<b>Ағзалар жүйесінің класы</b>	<b>Жағымсыз құбылыстар</b>	<b>Жиілігі</b>
Инфекциялық және паразиттік аурулар	Инфекциялар	Өте жиі
	Назофарингит	Өте жиі
	Нейтропениялық сепсис	Жиі
	Цистит	Жиі
	Herpes zoster	Жиі
	Тұмау	Жиі
	Синусит	Жиі
	Тері инфекциялары	Жиі
	Риниттер	Жиі
	Жоғары тыныс жолдары инфекциясы	Жиі
	Несеп шығару жолының инфекциялары	Жиі
	Тілме	Жиі

	Целлюлит	Жиі
	Фарингит	Жиі
	Сепсис	Жиі емес
Қатерсіз жаңа түзілімдер, малигнизация және спецификалық емес үдерістер (кистаны және полиптерді қоса)	Жаңа түзілімдер малигнизациясының өршуі	Жиілігі белгісіз
	Жаңа түзілімдердің өршуі	Жиілігі белгісіз
Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар	Фебрильді нейтропения	Өте жиі
	Анемия	Өте жиі
	Нейтропения	Өте жиі
	Лейкопения	Өте жиі
	Тромбоцитопения	Өте жиі
	Гипопротромбинемия	Жиілігі белгісіз
	Иммундық тромбоцитопения	Жиілігі белгісіз
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Аса жоғары сезімталдық реакциялары	Жиі
	<sup>+</sup> Анафилаксия реакциялары	Жиілігі белгісіз
	<sup>+</sup> Анафилактикалық шок	Жиілігі белгісіз
Зат алмасу және тамақтану тарапынан	Салмақтың кемуі/Салмақтың жоғалуы	Өте жиі
	Анорексия	Өте жиі
	Гиперкалиемиа	Жиілігі белгісіз
Психиканың бұзылулары	Ұйқысыздық	Өте жиі
	Үрейлену	Жиі
	Депрессия	Жиі
	Патологиялық ойлар	Жиі
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	<sup>1</sup> Тремор	Өте жиі
	Бас айналу	Өте жиі
	Бас ауыру	Өте жиі
	Парестезиялар	Өте жиі
	Дисгевзия	Өте жиі
	Шеткері нейропатия	Жиі
	Гипертонус	Жиі
	Ұйқышылдық	Жиі
	Атаксия	Жиі
	Парез	Сирек
	Мидың ісінуі	Жиілігі белгісіз
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Конъюнктивит	Өте жиі
	Көз жасының ұлғаюы	Өте жиі
	Көздің құрғауы	Жиі
	Көру жүйкесі дискісінің ісінуі	Жиілігі белгісіз
	Торқабыққа қан құйылу	Жиілігі белгісіз
Есту мүшесі және тепе-теңдік тарапынан бұзылу	Естуден айырылу	Жиі емес
Жүрек тарапынан бұзылулар	<sup>1</sup> Артериялық гипотензия	Өте жиі
	<sup>1</sup> Артериялық гипертензия	Өте жиі
	<sup>1</sup> Аритмия	Өте жиі
	<sup>1</sup> Жүректің қағуы	Өте жиі
	<sup>1</sup> Лүпілдеу (жүрекшелер немесе қарыншалардың)	Өте жиі



	Сол жақ қарыншадан лықсу фракциясының төмендеуі *	Өте жиі
	+ Жүрек функциясының жеткіліксіздігі (созылмалы) □	Жиі
	+ <sup>1</sup> Суправентрикулярлы тахиаритмия	Жиі
	Кардиомиопатия	Жиі
	Перикардальді жалқық	Жиі емес
	Кардиогендік шок	Жиілігі белгісіз
	Перикардит	Жиілігі белгісіз
	Брадикардия	Жиілігі белгісіз
	«Атшабыс» ырғақ	Жиілігі белгісіз
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Қан кернеулер	Өте жиі
	+ <sup>1</sup> Гипотензия	Жиі
	Вазодилатация	Жиі
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар	+ <sup>1</sup> Сырылдар	Өте жиі
	+Еңтігу	Өте жиі
	Жөтел	Өте жиі
	Мұрыннан қан кету	Өте жиі
	Ринорея	Өте жиі
	+Пневмония	Жиі
	Демікпе	Жиі
	Өкпе функциясының бұзылуы	Жиі
	+Плевральді жалқық	Жиі
	Пневмонит	Сирек
	+Өкпе фиброзы	Жиілігі белгісіз
	+Респираторлық дистресс	Жиілігі белгісіз
	+Тыныс функциясының	Жиілігі белгісіз
	+ Өкпе инфильтрациясы	Жиілігі белгісіз
	+Өкпенің жедел ісінуі	Жиілігі белгісіз
	+ Жедел респираторлық дистресс-синдром	Жиілігі белгісіз
	+Бронхтың түйілуі	Жиілігі белгісіз
	+Гипоксия	Жиілігі белгісіз
	+ Гемоглобиннің оттегімен қанығуының төмендеуі	Жиілігі белгісіз
	Көмейдің ісінуі	Жиілігі белгісіз
	Ортропноэ	Жиілігі белгісіз
	Өкпенің ісінуі	Жиілігі белгісіз
	Өкпенің интерстициальді ауруы	Жиілігі белгісіз
АГЖ тарапынан бұзылулар	Диарея	Өте жиі
	Құсу	Өте жиі
	Жүректің айнуы	Өте жиі
	<sup>1</sup> Еріннің ісінуі	Өте жиі
	Іштің ауыруы	Өте жиі
	Диспепсия	Өте жиі
	Іш кату	Өте жиі
	Стоматит	Өте жиі
	Панкреатит	Жиі
	Геморрой	Жиі
	Ауыздың кеберсуі	Жиі
Гепатобилиарлы жүйе тарапынан бұзылулар	Гепатоцеллюлярлы зақымдану	Жиі
	Гепатит	Жиі
	Бауыр тұсының аурушандығы	Жиі

	Сарғаю	Сирек
	Бауыр функциясының жеткіліксіздігі	Жиілігі белгісіз
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Эритема	Өте жиі
	Бөртпе	Өте жиі
	<sup>1</sup> Беттің ісінуі	Өте жиі
	Алопеция	Өте жиі
	Тырнақ құрылымының бұзылуы	Өте жиі
	Алақан-табан синдромы, эритродизестезиялар	Өте жиі
	Акне	Жиі
	Терінің құрғауы	Жиі
	Экхимоз	Жиі
	Гипергидроз	Жиі
	Макуло-папулезді бөртпе	Жиі
	Терінің қышуы	Жиі
	Онихоклазия	Жиі
	Дерматит	Жиі
	Есекжем	Жиі емес
	Ангioneвродық ісіну	Жиілігі белгісіз
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндері тарапынан бұзылулар	Артралгия	Өте жиі
	<sup>1</sup> Бұлшықет қимылсыздығы	Өте жиі
	Миалгия	Өте жиі
	Артрит	Жиі
	Арқаның ауыруы	Жиі
	Сүйектердің ауыруы	Жиі
	Бұлшықет спазмдары	Жиі
	Мойын маңының ауыруы	Жиі
Аяқ-қолдың ауыруы	Жиі	
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Бүйрек функциясының бұзылуы	Жиі
	Жарғақшалық гломерулонефрит	Жиілігі белгісіз
	Гломерулонефропатия	Жиілігі белгісіз
	Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі	Жиілігі белгісіз
Жүктілік, босанудан кейінгі және перинатальді жағдайлар	Олигогидроамнион	Жиілігі белгісіз
	Шарана бүйрегіннің гипоплазиясы	Жиілігі белгісіз
	Шарана өкпесінің гипоплазиясы	Жиілігі белгісіз
Жыныс ағзалары және сүт безі тарапынан бұзылулар	Сүт безінің қабынуы/мастит	Жиі
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Астения	Өте жиі
	Кеуде қуысының ауыруы	Өте жиі
	Қалтырау	Өте жиі
	Әлсіздік	Өте жиі
	Тұмау тәрізді симптомдар	Өте жиі
	Инфузиялық реакциялар	Өте жиі
	Ауырулар	Өте жиі
	Дене температурасының жоғарылауы	Өте жиі
	Мукозит	Өте жиі
	Шеткері ісіну	Өте жиі
	Дімкәстік	Жиі
Ісінулер	Жиі	
Жарақаттар, уыттану және манипуляция асқынулары	Соғылу	Жиі

+ мәлімдемелерде өліммен аяқталумен астасқан жағымсыз реакциялар

<sup>1</sup> негізінен инфузиялық реакциялармен астасқанда мәлімделген жағымсыз реакциялар.

Дәл пайыздық мөлшері анықталған жоқ.

\* жағымсыз реакциялар антрациклиндермен біріктірілген емде және таксандармен біріктірілімінде байқалды.

### ***Төменде жекелеген жағымсыз реакциялар жөніндегі ақпарат берілген.***

#### ***Кардиоуыттылық***

НУНА бойынша II-IV функциональді класқа жататын кардиоуыттылық (жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі) Герцептин препаратын қолданған кездегі жиі жағымсыз реакция болып табылады және өліммен аяқталумен астасты. Герцептин препаратын қабылдаған пациенттерде жүрек функциясының келесі белгілері және симптомдары байқалды: ентигу, ортопноэ, жөтелдің күшеюі, өкпенің ісінуі, «атшабыс» ырғақ немесе сол жақ қарыншаның лықсу фракциясының төмендеуі.

Трастузумабты адьювантты химиотерапиямен біріктіріп қолдануға жүргізілген базальқ клиникалық 3 зерттеуде 3/4 дәрежедегі жүрек дисфункциясы жиілігінің (жүрек функциясының симптоматикалық іркілген жеткіліксіздігі) химиотерапия (яғни Герцептин препаратынсыз) қабылдаған пациенттердегі, және таксандар мен Герцептинді бірінен кейін бірін қабылдаған (0,3-0,4 %) пациенттердегі осындайdan айырмашылығы болған жоқ. Герцептинді таксандармен (2.0 %) бірге қабылдаған пациенттердегі жиілігі өте үлкен болды. Герцептинді неоадьювантты терапияда антрациклиндердің төмен дозалы режимімен біріктіріп пайдалану тәжірибесі шектеулі.

Адьювантты химиотерапиядан кейін бір жыл бойы Герцептинді қолданғанда, НУНА бойынша III-IV функциональді класқа жататын жүрек функциясының жеткіліксіздігі 12 ай бақылау медианасында пациенттердің 0.6 %-да және 8 жыл бақылау медианасында пациенттердің 0.8 %-да байқалды. Сол жақ қарыншаның симптоматикалық және симптоматикалық емес дисфункциясының жиілігі 4.6 % құрады.

Ауыр ЖСЖ 71.4 % жағдайда қайтымды болды (қайтымдылығы құбылыстан кейін ең кемінде СҚЛФ көрсеткішінің екі рет бірінен кейін бірі  $\geq 50$  % жоғарылауы ретінде анықталды). Сол жақ қарыншаның жеңіл симптоматикалық және симптоматикалық емес дисфункциясы 79.5 % жағдайда қайтымды болды. Жүрек дисфункциясымен байланысты құбылыстардың шамамен 17 %-ы Герцептинмен емдеуді аяқтағаннан кейін туындады.

Базальқ клиникалық зерттеулерде СБЖО-да вена ішіне Герцептинді паклитакселмен біріктіріп енгізгенде жүрек дисфункциясының жиілігі, паклитакселмен монотерапиядағы 1 % - 4 %-бен салыстырғанда, 9 %-дан бастап 12 %-ға дейін өзгеріп отырды. Герцептинмен монотерапиядағы жиілігі 6 % - 9 % құрады. Герцептинді антрациклиндермен /циклофосфамидпен бір мезгілде қабылдап жүрген пациенттерде жүрек дисфункциясының өте үлкен жиілігі байқалды, ол антрациклиндермен/циклофосфамидпен (7 % - 10 %) емдеудегіге карағанда, едәуір жоғары (27 %). Жүрек функциясына проспективті

мониторингке жүргізілген зерттеулерде симптоматикалық ЖСЖ жиілігі, доцетакселмен монотерапия қабылдаған пациенттердегі 0 %-бен салыстырғанда, Герцептин және доцетаксел қабылдаған пациенттерде 2.2 % болды. Жүрек дисфункциясы бар көптеген пациенттерде (79 %) ЖСЖ-ге стандартты ем қабылдаудан кейін жағдайдың жақсарғаны байқалды.

*Инфузиялық реакциялар, аллерготәрізді реакциялар және аса жоғары сезімталдық реакциялары*

Герцептин қабылдаған пациенттердің 40 %-ға жуығының сол немесе өзге түрде инфузиялық реакцияларды бастан кешетіні есептеп шығарылды. Алайда инфузиялық реакциялардың көбісі ауырлық дәрежесі бойынша жеңіл және орташа (NCI-CTC сәйкес) болып табылады және емнің басында, яғни 1, 2 және 3-ші инфузиялар кезінде пайда болуға беталысы бар, кейінгі енгізулерде сирек туындайды. Реакциялар өзіне келесі симптомдарды (бірақ шектелмейді) қамтиды: қалтырау, қызба, енгізу, гипотензия, сырылдар, бронхтың түйілуі, тахикардия, гемоглобиннің оттегімен қанығуының төмендеуі, респираторлық дистресс, бөртпе, жүректің айнуы, құсу және бас ауыру. Барлық ауырлық дәрежедегі инфузиялық реакциялардың жиілігі өзгеріп отырады және көрсетілімдеріне, ақпарат жинау әдістемелеріне, сондай-ақ Герцептиннің химиотерапиямен бірге енгізілген-енгізілмегеніне немесе монотерапия түрінде қолданылғаны-қолданылмағанына байланысты. Шұғыл қосымша медициналық араласымды қажет ететін ауыр анафилаксиялық реакциялар көбіне Герцептиннің алғашқы немесе екінші инфузиясы кезінде туындауы мүмкін, мұндай реакциялар өліммен аяқталумен астасты.

Жекелеген жағдайларда анафилактоидтық реакциялар байқалды.

*Гематологиялық уыттылық*

Фебрильді нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения және нейтропения өте жиі пайда болды. Гипопротромбинемияның пайда болу жиілігі белгісіз. Нейтропения қаупі антрациклин қатарының препараттарымен емдеуден кейін трастузумабты доцетакселмен біріктіріп қолданғанда біршама жоғары болуы мүмкін.

*Өкпе тарапынан бұзылулар*

Өкпе тарапынан ауыр жағымсыз құбылыстар (соның ішінде өліммен аяқталатын) Герцептин препаратын қолданумен астасады. Осы реакциялар өзіне мыналарды қамтиды (бірақ осымен шектелмейді): өкпедегі инфильтраттар, жедел респираторлық дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевралық жалқық, респираторлық дистресс, өкпенің жедел ісінуі және тыныс алу функциясының жеткіліксіздігі.

*Иммуногенділік*

СБМО неоадьювантты-адьювантты емінде Герцептинді в/і қабылдаған пациенттердің 8,1 %-да, антиденелердің бастапқыда болғанына қарамай, трастузумабқа антидене түзілді. Трастузумабқа бейтараптандыратын антиденелер Герцептинді в/і қабылдаған 24 пациенттің 2-уінде байқалды.

Антиденелердің клиникалық маңызы белгісіз, алайда антидененің препаратты в/і енгізуге жағымсыз реакциялардың дамуына ықпалы бақыланбайды.

Асқазанның таралған обырын емдеуде препараттың иммуногенділігі жөнінде деректер жоқ.

### **Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- трастузумабқа, тышқанның ақуызына, препараттың қосымша ингредиенттеріне аса жоғары сезімталдық
- тыныш күйде өкпедегі метастаздардан туындаған немесе оттегімен демеуші емді қажет ететін ауыр елтігу
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер

### **Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Герцептинмен дәрілік өзара әрекеттесуге арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректерінің негізінде басқа дәрілік заттармен клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесулер байқалған жоқ.

*Ісікке қарсы басқа препараттардың фармакокинетикасына трастузумабтың ықпалы*

HER2-оң СБЖО бар әйелдерде BO15935 және M77004 зерттеулері барысында алынған фармакокинетикалық деректер трастузумаб (8 мг/кг немесе 4 мг/кг жүктеме дозада вена ішіне, кейіннен дозаны 3 аптада 1 рет 6 мг/кг дейін немесе аптасына 1 рет 2 мг/кг дейін өзгерту) паклитакселдің және доксорубициннің таралуына ықпалын тигізбейді деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Алайда трастузумаб доксорубицин метаболиттерінің бірінің (7-деокси-13-дигидродоксорубицинон, D7D) жалпы таралу көлемін арттыруы мүмкін. D7D биологиялық белсенділігін және оның таралу көлемін өзгертудің клиникалық маңызы айқын емес.

JP16003 зерттеулері барысында алынған деректер (салыстырылмалы емес зерттеулерде HER2-оң СБЖО бар жапондық әйелдерде трастузумабты 4 мг/кг жүктеме дозада, кейіннен аптасына 1 рет 2 мг/кг дейін өзгерту және доцетакселді вена ішіне 60 мг/м<sup>2</sup> дозада өзгерту) трастузумабты бір мезгілде тағайындау доцетакселдің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

JP19959 зерттеу капецитабиннің және цисплатиннің фармакокинетикасын бөлек немесе трастузумабпен біріктіріп зерттеу мақсатында асқазанның таралған обыры бар жапондық еркектер мен әйелдерде жүргізілген BO18255 (ToGA) зерттеуінің бір бөлігі болды. Осы кішігірім зерттеудің нәтижелері цисплатинді немесе цисплатиннің трастузумабпен біріктірілімін бір мезгілде тағайындау капецитабиннің биологиялық белсенді метаболиттерінің таралу көлеміне ықпалын тигізбейді деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді. Алайда трастузумабпен бір мезгілде

тағайындағанда капецитабиннің өте жоғары концентрациялары және жартылай шығарылу кезеңінің ұзағыраққа созылуы байқалады. Бұл деректер капецитабинді немесе капецитабиннің трастузумабпен біріктірілімін бір мезгілде тағайындау цисплатиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді.

H4613g/GO01305 зерттеулерінен алынған фармакокинетикалық деректер метастаздық немесе жергілікті таралған неоперабельді HER2-позитивті обыры бар пациенттерде трастузумаб карбоплатиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді деп болжам жасалады.

*Трастузумабтың фармакокинетикасына ісікке қарсы басқа дәрілердің ықпалы*

HER2-оң СБЖО бар жапондық әйелдерде (JP16003 зерттеу) қан сарысуындағы трастузумаб концентрациясын (монотерапияда жүктеме доза 4 мг/кг, кейіннен доза аптасына бір рет вена ішіне 2 мг/кг дейін өзгерді) және трастузумаб концентрациясын салыстырғанда, доцетакселмен біріктірілім аясында трастузумабтың фармакокинетикалық параметрлерінде өзгерістер байқалған жоқ.

Герцептинмен және паклитакселмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде II фазаға жүргізілген 2 (W015935 және M77004) зерттеудегі және III фазаға жүргізілген бір (H0648g) зерттеудегі және Герцептинді монотерапия түрінде қабылдаған, HER2-оң СБМО бар әйелдерге II фазаға (W016229 және M016982) жүргізілген 2 зерттеуде фармакокинетикалық параметрлерді салыстыру Герцептиннің жекелей және орташа концентрациялары зерттеулерге байланысты өзгеріп отырды деп қорытынды жасауға мүмкіндік береді, алайда паклитакселді бір мезгілде тағайындаудың трастузумабтың фармакокинетикасына нақты ықпалы байқалған жоқ.

M77004, H0649g, H0648g зерттеулерінде монотерапиядағы немесе біріктірілімдегі трастузумабтың фармакокинетикалық параметрлерін салыстыру трастузумабтың фармакокинетикасына антрациклиндердің, циклофосфамидтің немесе паклитакселдің ықпалын көрсеткен жоқ.

Карбоплатинді (H4613g/GO01305) және анастрозолды бір мезгілде тағайындау трастузумабтың фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Циклофосфамид, доксорубицин және эпирубицин кардиоуыттық әсерлердің даму қаупін арттырады.

Герцептин 5 % глюкоза ерітіндісімен, ақуыздардың агрегациясы болуы мүмкін екендігіне байланысты, үйлеспейді. Герцептинді басқа дәрілік заттармен бірге араластыруға болмайды.

Герцептин ерітіндісі поливинилхлоридтен, полиэтиленнен және полипропиленнен жасалған инфузиялық пакеттерімен үйлеспейді.

### **Айрықша нұсқаулар**

Герцептинмен емдеуді тек онкологтың бақылауымен ғана жүргізген жөн.

Герцептинді енгізгенде енгігу, гипотензия, бронхтың түйілуі, суправентрикулярлы тахикардия, оттегі сатурациясының төмендеуі,

анафилаксия, респираторлық дистресс-синдром, есекжем, ангионевроздық ісіну сияқты ауыр инфузиялық жағымсыз реакциялар сирек туындайды. Осындай симптомдар туындағанда препарат қабылдауды тоқтату және осы симптомдар жойылғанға дейін пациенттерді мұқият бақылау қажет. Ауыр инфузиялық жағымсыз реакциялардың тиімді емі оттегі ингаляциясын, бета-адреностимуляторларды, глюкокортикостероидтарды қолдану болып табылады. Ауыр және өмірге қауіп төндіретін реакциялар дамыған жағдайда Герцептин препаратымен әрі қарай емдеуді тоқтату жөніндегі мәселені қарастырған жөн. Өкпеге метастаз әсерінен тыныш күйде ендіретін, немесе қатар жүретін аурулары бар пациенттерде өлімге әкелетін инфузиялық реакциялардың даму қаупі жоғары, сондықтан мұндай пациенттерге препаратпен ем жүргізбеген жөн.

Алғашқы жақсарудан кейін жай-күйдің нашарлауы байқалған жағдайлар, сондай-ақ жағдайдың кешіккен қарқынды нашарлау жағдайлары мәлімделді. Өліммен аяқталу инфузиядан кейінгі сағаттар ішінде немесе бір апта ішінде пайда болды. Сирек жағдайларда инфузиялық реакция симптомдары немесе өкпе симптомдары (Герцептин препаратын енгізуді бастағаннан кейін 6 сағаттан астам уақыттан соң) пайда болды. Осы симптомдардың кейіннен даму ықтималдылығын және олар пайда болған жағдайда емдеуші дәрігермен шұғыл байланыс жасау қажеттілігін пациенттерге алдын ала ескерткен жөн.

Герцептинді тағайындаған кезде өкпе тарапынан қолайсыз аяқталатын, кейде фатальді ауыр жағымсыз реакциялар сирек байқалды және, инфузиялық реакциялардың көріністері ретінде, инфузия кезінде, сонымен қатар препараттың енгізуден кейін де пайда болды. Өкпе инфильтраттарын, жедел респираторлық дистресс-синдромды, пневмонияны, пневмонитті, плевральді жалқықты, өкпенің жедел ісінуін және өкпе функциясының жеткіліксіздігін қоса, өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА) жағдайлары байқалды. ӨАИ-мен астасқан, ӨИА-мен байланысты ретінде белгілі басқа анти-неопластикалық препараттармен (таксаны, гемцитабин, винорельбин және сәулелік терапия) бұрын немесе қатар ем жүргізілген қауіп факторларын қамтиды. Өкпе тарапынан ауыр жағымсыз реакциялардың қаупі өкпенің метастаздық зақымданулары, тыныш кезде ендігумен қатар жүретін аурулары бар пациенттерде жоғары болады. Сондықтан мұндай пациенттер Герцептин препаратын қабылдамаулары тиіс. Әсіресе таксандармен қатар ем қабылдап жүрген пациенттерде, пневмониттің дамуына байланысты, сақтық танытқан жөн.

Герцептинмен монотерапия ретінде немесе, әсіресе антрациклиндермен антрациклинами (доксорубин немесе эпирубинин) химиотерапиядан соң паклитакселмен немесе доцетакселмен біріктіріп емдеуден кейін байқалған жүрек функциясының жеткіліксіздігінің (NYHA бойынша II–IV функциональді класс) ауырлығы орташа болуы немесе ауыр өтуі мүмкін және бірқатар жағдайларда өліммен аяқталуға әкеп соғуы мүмкін.

Артериялық гипертензиясы, жүректің ишемиялық ауруы, сол жақ қарыншадан лықсу фракциясы < 55 % болатын жүрек функциясының

созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттерді, жасы үлкен пациенттерді емдеген кезде сақтық танытқан жөн.

Герцептинді тағайындау жоспарланған науқастар, әсіресе бұрын антрациклин қатарының препараттарын және циклофосфамидті қабылдағандары, алдымен анамнезді жинауды, физикальді тексеруді және аспаптық тексеру әдістерінің бірін немесе көбін – электрокардиографияны, эхокардиографияны, радиоизотоптық вентрикулографияны немесе МРТ-ті қоса, мұқият кардиологиялық тексерілуден өтуі тиіс. Герцептинмен емделуді бастағанға дейін оны тағайындаудың ықтимал пайдасын және қаупін мұқият салыстыру қажет.

Герцептин препаратының жартылай шығарылу кезеңі 28-38 күнге жуықты құрайтын болғандықтан, препарат емдеуді аяқтағаннан кейін 27 аптаға дейін қанда болуы мүмкін. Герцептин препаратымен емдеу аяқталғаннан кейін антрациклиндерді қабылдайтын пациенттерде кардиоуыттылық қаупі ұлғаюы мүмкін. Дәрігерлер мүмкіндігінше емдеу аяқталғаннан кейін 27 апта бойы антрациклиндер негізіндегі химиотерапияны тағайындауға жол бермеуі тиіс. Антрациклин қатарының препараттарын қолданған кезде жүрек функциясына мұқият мониторинг жүргізген жөн.

Емдеуді бастар алдындағы тексерілуде жүрек-қантамыр ауруларына күдік байқалған пациенттерде емдеуді бастар алдында жүрек-қантамыр ауруларына күдік байқалған пациенттерде стандартты кардиологиялық тексеру жүргізу қажеттілігіне баға берген жөн.

Герцептинмен емдеу барысында жүрек функциясын әрбір 3 ай сайын зерттеу қажет. Жүрек функциясы симптомсыз бұзылған жағдайда жай-күйге мониторингті өте жиі (мысалы, әрбір 6-8 ай сайын) жүргізген жөн. СҚЛФ тұрақты төмендегенде, тіпті клиникалық симптомдар жоқ болғанның өзінде, нақты пациентте ол айқын клиникалық әсер бермеген жағдайда, Герцептин қабылдауды тоқтатудың мақсатқа сай екендігін қарастыру қажет.

СҚЛФ бастапқы мәнінен 10 пунктке және/немесе 50 %-ға және одан азға дейін төмендегенде Герцептинмен емдеуді үзген және СҚЛФ-ті зерттеуді 3 аптадан соң қайтадан жүргізген жөн, егер СҚЛФ жақсармаса, емдеуді тоқтатқан жөн, егер нақты пациентте оны қолданудың пайдасынан қаупі едәуір басым болса, емдеуді тоқтатқан жөн.

Герцептинмен емдеу барысында жүрек функциясы жеткіліксіздігінің симптомдары пайда болған жағдайда стандартты емді тағайындау қажет. Жүрек функциясы жеткіліксіздігінің клиникалық тұрғыдан маңызды симптомдары бар науқастарда, егер нақты пациентте оны қолданудың пайдасынан қаупі едәуір басым болса ғана, Герцептинмен емдеуді тоқтатқан жөн.

Базалық клиникалық зерттеулерде жүрек функциясының жеткіліксіздігі дамыған науқастардың көбісінің жағдайы, несеп айдайтын дәрілерді, жүрек гликозидтерін және/немесе ангиотензинге айналдыратын фермент тежегіштерін қоса, стандартты дәрі-дәрмектік ем жүргізген кезде жақсарады. Герцептинмен емдеу тиімді болған, кардиальді симптомдары



бар пациенттердің көбісінде, жүректің күйін нашарлатпай, Герцептинмен емдеу жалғастырылды.

#### *Сүт безінің метастаздық обыры*

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

Сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттерде кардиоуыттылықтың даму қаупі мұның алдында антрациклиндермен емдеген кезде ұлғайды, алайда ол антрациклинді және Герцептин препаратын бір мезгілде қолданған кездегі осындаймен салыстырғанда, жоғары болды.

#### *Сүт безі обырының ерте сатылары*

Сүт безі обырының ерте сатыларындағы пациенттерге емдеуді бастар алдында, емдеу кезінде әрбір 3 ай сайын және оны аяқтағаннан кейін препараттың соңғы дозасын енгізген кезден бастап 24 ай бойы әрбір 6 ай сайын жүргізген жөн. Антрациклиндермен біріктірілген Герцептин препаратымен емдеуден кейін тексеру жиілігі Герцептин препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 5 жыл бойы немесе әрі қарай, егер СҚЛФ төмендеуі әрі қарай созылғаны байқалса, жылына 1 рет, өте ұзақ мониторинг ұсынылады.

Миокард инфарктісі анамнезінде көрсетілген, медициналық жәрдемді қажет ететін стенокардия, жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар немесе анамнезінде көрсетілген (NYHA II-IV), сол жақ қарыншадан лықсу фракциясы < 55 %, басқа кардиомиопатиясы, емдеуді қажет ететін жүрек аритмиясы, жүрек клапандарының клиникалық тұрғыдан маңызды аурулары, нашар бақыланатын гипертензиясы және гемодинамикалық тұрғыдан маңызды перикардальді жалқығы бар пациенттер сүт безі обырының ерте сатыларында Герцептинмен жүргізілетін зерттеулерден шығарылды және сондықтан мұндай пациенттерді Герцептинмен емдеу ұсынылуы мүмкін емес.

#### *Адьювантты ем*

Герцептин препаратын адьювантты ем құрамындағы антрациклиндермен біріктірілімін бірге қолдану ұсынылмайды. Антрациклиндер негізіндегі химиотерапиядан кейін Герцептин қабылдаған, СБО ерте сатылары бар пациенттерде жүрек тарапынан симптоматикалық және симптоматикалық емес жағымсыз құбылыстар жиілігінің, доцетакселмен және карбоплатинмен химиотерапия қабылдағандардағы (құрамында антрациклин қатарының препараттары жоқ режим) осындайлармен салыстырғанда, жоғарылағаны байқалды. Мұндайда айырмашылық Герцептин препараты мен таксандарды бірге қолданған жағдайларда, бірізді қолдануға қарағанда, көбірек болды.

Пайдаланылатын режимге қарамай, симптоматикалық кардиальді құбылыстардың көбісі емдеудің алғашқы 18 айы ішінде пайда болды. Жүргізілген базалық 3 зерттеудің бірінде (келесі бақылау кезеңінің медианасы 5.5 жыл) симптоматикалық кардиальді құбылыстардың немесе СҚЛФ төмендеуімен байланысты құбылыстардың жинақталған жиілігі артуының ұзаққа созылғаны байқалды: антрациклиндерден кейін

таксандармен бірге Герцептин қабылдаған пациенттердің 2.37 %-да, салыстыру тобындағы пациенттердің 1 %-мен салыстырғанда (антрациклиндермен және циклофосфамиден, әрі қарай таксандармен емдеу тобында, және таксандармен, карбоплатинмен және Герцептин препаратымен емдеу тобында).

Төрт ірі адьюванттық зерттеулерде идентификацияланған жүрек тарапынан бұзылулардың дамуының қауіп факторлары мосқал жастағы (> 50 жас), зерттеудің бас кезінде, паклитакселмен емдеуге дейін немесе бастағаннан кейін СКЛФ төмен (< 55 %), сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы 10-15 пунктке төмендеген, гипертензияға қарсы дәрілік заттарды бір мезгілде пайдалануға дейін немесе бір мезгілде пайдаланған пациенттерді қамтыды. Адьювантты химиотерапияны аяқтағаннан кейін Герцептин қабылдаған пациенттерде жүрек дисфункциясының қауіп Герцептинмен емдеуге дейін немесе емдеудің басында қабылданған антриациклиндердің жоғары жиынтық дозасымен және > 25 кг/м<sup>2</sup> дене салмағының индексімен (ДСИ) байланысты болды.

#### *Неоадьювантты-адьювантты ем*

Неоадьювантты-адьювантты ем тағайындалуы мүмкін, СБО ерте сатыларындағы пациенттер үшін Герцептин препаратын антрациклиндермен бірге қолдану, егер олар бұрын химиотерапия қабылдамаған және антрициклиндермен төмен дозалы емдеу режимдерін пайдаланғанда жағдайда ғана ұсынылады (ең жоғары жиынтық доза доксорубицинде 180 мг/м<sup>2</sup> немесе эпирубицинде 360 мг/м<sup>2</sup>).

Неоадьювантты ем құрамында антрациклиндердің және Герцептиннің төмен дозаларын қабылдаған пациенттерде хирургиялық араласым жүргізгеннен кейін қосымша цитоуыттық химиотерапия жүргізу ұсынылмайды. Басқа жағдайларда қосымша цитоуыттық химиотерапия қажеттелігі жөніндегі шешім жекелеген факторлардың негізінде белгіленеді.

Трастузумабты антрациклиндермен емдеудің төмен дозалы режимдерімен бірге қолдану тәжірибесі шектеулі. Герцептин препаратын антрациклиннің үштен төртке дейінгі циклдерін қамтитын неоадьювантты химиотерапиямен бірге қолданғанда (жиынтық доза доксорубицинде 180 мг/м<sup>2</sup> немесе эпирубицинде 300 мг/м<sup>2</sup>) жүрек функциясының симптоматикалық бұзылу жиілігі төмен болды (1.7 %).

Герцептин препаратымен неоадьювантты-адьювантты ем 65 жастан асқан пациенттерге ұсынылмайды, өйткені мұндай пациенттерде клиникалық тәжірибе жоқ. Герцептинді бензил спиртіне аса жоғары сезімталдығы бар пациенттерге тағайындағанда препаратты инъекцияға арналған сумен сұйылту керек, мұндайда көп дозалық құтының әрқайсысынан тек бір дозадан ғана алуға болады. Қалған препаратты тастаған жөн.

#### *Жүктілік және лактация*

Бала туа алатын жастағы әйелдер Герцептин препаратымен емделу кезінде және емдеуді аяқтағаннан кейін, ең кемінде, 7 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы қажет.

Жүктілік басталған жағдайда әйелге оның шаранаға зиянды әсер етуі мүмкін екендігін алдын ала ескерту қажет. Егер жүкті әйел Герцептин препаратымен ем қабылдауды жалғастырса, онда ол әртүрлі маман дәрігерлердің мұқият бақылауында болуы тиіс. Герцептиннің әйелдерде ұрпақ өрбіту қабілетіне ықпалын тигізетіндігі-тигізбейтіндігі белгісіз. Постмаркетингтік кезеңде Герцептинді жүкті әйелдерге қолданғанда шарананың өсуінде және/немесе су аздықпен біріккен, бүйрек функциясының бұзылу жағдайлары тіркелген, олардың кейбіреулері шарананың фатальді өкпе гипоплазиясымен байланысты болды.

Герцептин препаратымен емделу кезінде және емдеуді аяқтағаннан кейін ең кемінде 7 ай бойы емшек сүтімен қоректендіру ұсынылмайды.

Әрбір көп дозалық 440 мг құтының жанына салынған инъекцияға арналған бактериостатикалық суда консервант ретінде бар болатын бензил спирті жаңа туған нәрестелерде және 3 жасқа дейінгі балаларда уытты әсер береді.

*Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері*

Герцептиннің бұрыннан бар жағымсыз әсерін ескеріп, препаратпен инфузия қабылдап жүрген пациенттер автомобильді басқарғанда және зейінді жұмылдыруды қажет ететін жұмыстарды орындағанда сақтық танытқандары жөн.

### **Артық дозалануы**

*Симптомдары:* уыттылықтың, ең бірінші кезекте, кардиоуыттылық құбылыстардың күшеюі.

*Емі:* симптоматикалық. Гемодиализдің тиімділігі жөнінде деректер жоқ.

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Резеңке тығынмен тығындалған және қақпағы бар алюминий қалпақшамен қаусырылған, түссіз шыны құтыларға салынған препарат және құйылған еріткіш.

Ішінде препараты бар 1 құты және еріткіші бар 1 құты медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

### **Сақтау шарттары**

2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Қалпына келтірілген ерітіндіні 2 °C-ден 8 °C–ге дейінгі температурада 28 күн бойы сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Сақтау мерзімі**

4 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

**Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

**Өндіруші**

Дженентек Инк, АҚШ

4625 NW Brookwood Parkway Hillsboro, OR 97124-9332 USA

**Тіркеу куәлігінің иесі**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

**Қаптаушы**

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

**Тұтынушылардан тауар сапасы жөніндегі шағымдарды Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға 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)