

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от 14 июля 2016 г.
№ N002931

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства**

Герцептин

Торговое название

Герцептин

Международное непатентованное название

Трастузумаб

Лекарственная форма

Раствор для инъекций 600 мг/5 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество – трастузумаб 600 мг,

вспомогательные вещества: гиалуронидаза рекомбинантная человеческая (rHuPH20), L-гистидин, L-гистидина гидрохлорида моногидрат, α,α-трегалозы дигидрат, L-метионин, полисорбат 20, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Трастузумаб
Код АТХ L01XC03

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция

В исследовании III фазы BO2227 сравнивались фармакокинетические показатели двух режимов терапии трастузумабом: подкожное введение в дозе 600 мг каждые 3 недели и внутривенное введение (нагрузочная доза 8 мг/кг,

поддерживающая доза 6 мг/кг каждые три недели). Оценка одной из двух первичных конечных точек (минимальная концентрация препарата в сыворотке перед введением очередной дозы 8-го цикла [C_{\min}]) показала не меньшую эффективность подкожной лекарственной формы Герцептина по сравнению с внутривенной лекарственной формой (в последнем случае проводилась коррекция по массе тела пациентки). Среднее значение C_{\min} на этапе неoadьювантной терапии перед введением дозы 8-го цикла было выше у подкожной лекарственной формы (78.7 мкг/мл), чем у внутривенного Герцептина (57.8 мкг/мл). На стадии адьювантного приема препарата (монотерапия) значения показателя C_{\min} перед дозой 13-го цикла составили 90.4 и 62.1 мкг/мл, соответственно. Согласно данным исследования VO22227, при внутривенном введении равновесная концентрация достигалась к 8-му циклу. При использовании лекарственной формы для подкожного введения, равновесная концентрация достигалась приблизительно к 7-му циклу (перед 8-м циклом) и незначительно увеличивалась (<15%) вплоть до 13-го цикла.

Минимальная остаточная концентрация трастузумаба перед дозой 18-го цикла была равна 90.7 мкг/мл, т.е. фактически не менялась по сравнению с показателем, наблюдавшимся после 13-го цикла.

Медиана показателя T_{\max} (время достижения максимальной концентрации препарата в сыворотке [C_{\max}]) после подкожного введения составляла приблизительно 3 дня, при этом значения, получаемые у разных пациентов, сильно отличались друг от друга (от 1 до 14 дней). Среднее значение C_{\max} ожидаемо было ниже при подкожном введении Герцептина (149 мкг/мл), чем после внутривенного введения препарата (221 мкг/мл).

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» через три недели (AUC_{0-21}) после дозы 7-го цикла было приблизительно на 10% выше при подкожном введении Герцептина, чем после внутривенного введения препарата (2268 мкг/мл•сут и 2056 мкг/мл•сут, соответственно). Значение AUC_{0-21} после дозы 12-го цикла было на 20% выше при подкожном введении трастузумаба, чем после внутривенного (2610 мкг/мл•сут и 2179 мкг/мл•сут, соответственно). Из-за существенного влияния массы тела пациентки на клиренс трастузумаба и использования фиксированных доз при подкожном введении препарата, разница в экспозиции между подкожной и внутривенной лекарственной формой зависела от массы тела пациентки: у женщин, вес которых составлял менее 51 кг, среднее значение AUC в равновесном состоянии после подкожного введения было приблизительно на 80% выше, чем после внутривенного введения, тогда как у пациенток весом более 90 кг, среднее значение AUC в равновесном состоянии после подкожного введения было приблизительно на 20% ниже, чем после внутривенного введения.

Для оценки наблюдаемых фармакокинетических концентраций после введения пациенткам с ранними стадиями рака молочной железы (РМЖ) лекарственных форм Герцептина для подкожного и внутривенного введения была построена популяционная фармакокинетическая модель с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камере, в основу которой были положены сводные фармакокинетические данные по обоим лекарственным

формам, полученные в исследовании 3-й фазы ВО22227. Биодоступность лекарственной формы для подкожного введения составила 77.1%, а константа скорости всасывания первого порядка составила в 1-й день 0.4. Линейный клиренс составил 0.111 л/сут, объем центральной камеры (V_c) 2.91 литра. Значения параметров Михаэлиса-Ментен для V_{max} and K_m составили 11.9 мг/сут и 33.9 мкг/мл, соответственно. Масса тела и сывороточные уровни аланинаминотрансферазы (СГПТ/АЛТ) в статистически значимой степени влияли на фармакокинетику, однако имитационные исследования показали, что пациенткам с ранними стадиями РМЖ коррекция дозы не требуется. В Таблице 1 показаны расчетные значения фармакокинетических параметров (медиана и 5-й – 95-й процентиля) для режима приема подкожного Герцептина у пациенток с ранними стадиями РМЖ.

Таблица 1. Расчетные значения фармакокинетических параметров (медиана и 5-й – 95-й процентиля) для режима приема подкожного Герцептина у пациенток с ранними стадиями РМЖ (600 мг один раз в 3 недели)

Тип первичной опухоли и режим терапии	Цикл	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21days} (мкг.сут/мл)
Ранний РМЖ (рРМЖ), Герцептин 600 мг 1 раз в 3 недели, подкожно	Цикл 1	297	28. 2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Цикл 7 (равновесное состояние)	297	75. 0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

Период отмывки трастузумаба

Отмывочный период определялся после подкожного введения трастузумаба с использованием популяционной фармакокинетической модели. Результаты оценки показывают что, по меньшей мере, у 95% пациенток удается достичь концентрации менее 1 мкг/мл (приблизительно 3% от расчетного значения $C_{min,ss}$, или около 97% отмывки) через 7 месяцев.

Фармакодинамика

Лекарственная форма препарата Герцептин, предназначенная для подкожного введения, содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20), фермент, используемый для повышения уровня дисперсии и абсорбции совместно принимаемых препаратов, вводимых подкожно.

Трастузумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, действующее против рецепторов эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2).

Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) в 20-30%. Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли. Внеклеточный домен

рецептора HER2 (BKД, p105) может попадать в кровотоки и поддается количественному измерению в образцах сыворотки крови.

Механизм действия

Трастузумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субдомену IV, расположенному в околомембранном регионе внеклеточного домена HER2. Связывание трастузумаба с HER2 приводит к ингибированию лиганд-независимых сигнальных путей HER2 и блокирует протеолитическое расщепление внеклеточного домена, т.е. механизма активации HER2. Благодаря этому, трастузумаб способен ингибировать пролиферацию опухолевых клеток в тканях человека, в которых происходит гиперэкспрессия HER2, что было доказано в исследованиях *in vitro* и испытаниях на животных. Кроме этого, трастузумаб является сильнодействующим медиатором антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). В исследованиях *in vitro* трастузумаб-опосредованная АЗКЦ в большей степени влияла на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, чем на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2.

Обнаружение гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2

Обнаружение гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при раке молочной железы

Герцептин должен использоваться у пациенток с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2, определенных с помощью утвержденных методов. Гиперэкспрессия HER2 устанавливается с помощью иммуногистохимического анализа (ИГХ) блоков опухолевой ткани, зафиксированных в формалине. Амплификация гена HER2 определяется с помощью флуоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) гибридизации *in situ*, также проводимой на блоках фиксированных опухолевых тканей. Пациентки могут получать терапию препаратом Герцептин при наличии у них выраженной опухолевой гиперэкспрессии HER2, подтверждаемой показателем ИГХ3+ или положительными результатами анализа FISH или CISH.

Для обеспечения получения достоверных и воспроизводимых результатов исследования должны проводиться в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования. Следует применять официальные рекомендации по определению статуса HER2.

Показания к применению

Метастатический рак молочной железы

Герцептин показан для лечения взрослых пациенток с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии после как минимум двух курсов химиотерапии метастатического РМЖ. Предыдущие курсы химиотерапии должны включать в себя как минимум антрациклин и таксан, за исключением случаев непереносимости этих препаратов. Пациентки с положительными гормональными рецепторами должны иметь неудачный

опыт предыдущей гормональной терапии (если они подходят для проведения подобной терапии)

- в комбинации с паклитакселом для лечения пациенток, не получавших ранее химиотерапию, а также с имеющейся непереносимостью антрациклинов
- в комбинации с доцетакселом для лечения пациенток, не получавших ранее химиотерапию
- в комбинации с ингибиторами ароматазы для лечения пациенток с положительными гормональными рецепторами в постменопаузе, которые ранее не получали трастузумаб.

Ранние стадии рака молочной железы

Герцептин показан для лечения взрослых пациенток с ранним раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- после хирургической операции, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо)
- после адъювантной химиотерапии с использованием доксорубицина и циклофосфида в комбинации с доцетакселом или паклитакселом
- в составе адъювантной химиотерапии в комбинации с доцетакселом или карбоплатином
- в составе неoadъювантной химиотерапии, после которой следует адъювантное назначение Герцептина, для лечения местно-распространенной формы (включая воспалительную форму) рака молочной железы или опухолей диаметром более 2 см.

Герцептин можно использовать для лечения пациенток с метастатическим раком молочной железы или ранними стадиями РМЖ только с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, которые устанавливаются на основании достоверных результатов утвержденных типов исследований.

Способ применения и дозы

Перед началом лечения необходимо обязательно провести исследование опухоли на HER2-статус. Лечение препаратом Герцептин должен проводить только врач, имеющий опыт работы с цитотоксическими препаратами; введение инъекции проводится только квалифицированным медицинским работником.

Очень важно ознакомиться с инструкцией по применению препарата для того, чтобы убедиться в том, что используется надлежащая лекарственная форма (для внутривенного введения или подкожного введения фиксированной дозы). Герцептин для подкожного введения не должен вводиться внутривенно.

Переход между лекарственными формами Герцептина для внутривенного и подкожного введения (в обоих направлениях) с использованием схемы дозирования 1 раз в 3 недели был предметом изучения в клиническом исследовании MO22982.

В целях предотвращения ошибочного применения препарата необходимо ознакомиться с информацией, указанной на этикетке флакона и убедиться, что используется препарат Герцептин (трастузумаб), а не Кадсила (трастузумаб эмтанзин).

Дозирование

Рекомендуемая доза препарата Герцептин для подкожного введения составляет 600 мг независимо от массы тела пациента. Необходимости в нагрузочной дозе нет. Указанная доза вводится подкожно в течение 2-5 минут каждые три недели.

В базовом исследовании (ВО22227) Герцептин для подкожного введения использовался для неoadъювантной/адъювантной терапии пациенток с ранними стадиями РМЖ. Дооперационный режим химиотерапии включал в себя доцетаксел (75 мг/м^2) с последующим переходом на комбинацию FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) в стандартной дозировке.

Продолжительность лечения

Пациентки с метастатическим РМЖ должны продолжать терапию Герцептином вплоть до прогрессирования заболевания. Пациентки с ранними стадиями РМЖ должны использовать Герцептин в течение 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее); продолжать терапию ранних стадий РМЖ более 1 года не рекомендуется.

Сокращение дозы

В клинических исследованиях дозу препарата Герцептин не снижали. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин может быть продолжен, но в течение этого времени пациентки должны тщательно наблюдаться на предмет развития осложнений нейтропении. Информацию о снижении дозы химиотерапии или временной ее отмены можно найти в инструкциях по применению доцетаксела, паклитаксела или ингибитора ароматазы.

Если фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) падает на 10 и более пунктов относительно исходного значения и ниже уровня в 50%, лечение необходимо временно приостановить и провести повторную оценку ФВЛЖ приблизительно через 3 недели. Если ФВЛЖ не повысилась или еще более снизилась, либо у пациента развилась застойная сердечная недостаточность (ЗСН) с клиническими проявлениями, следует рассмотреть возможность отмены терапии Герцептином кроме случаев, когда польза от лечения для конкретного пациента превышает возможные риски. Все такие пациенты должны быть направлены на обследование у кардиолога и проходить последующее наблюдение.

Пропуск дозы

В случае пропуска одной дозы препарата Герцептин для подкожного введения рекомендуется ввести следующую (пропущенную) дозу (600 мг) как можно быстрее. Интервал между двумя дозами препарата не должен составлять менее 3 недель.

Особые категории пациентов

Специальные фармакокинетические исследования по применению препарата пожилыми людьми, а также пациентами с почечной и печеночной недостаточностью, не проводились. Популяционный фармакокинетический анализ не обнаружил влияния возраста и нарушения функции почек на распределение трастузумаба.

Применение у пациентов детского возраста

Данные об использовании препарата Герцептин пациентами детского возраста до 18 лет отсутствуют.

Способ применения

Доза препарата (600 мг) должна вводиться только с помощью подкожной инъекции продолжительностью 2-5 минут один раз в три недели. Уколы делают попеременно в левое и правое бедро. Новые инъекции вводятся на расстоянии как минимум 2,5 см от места введения предыдущей инъекции; уколы нельзя ставить в тех местах, где имеются покраснения, гематомы или уплотнения кожи. Во время курса терапии подкожным Герцептином рекомендуется проводить инъекции других лекарственных препаратов для подкожного введения в другие места. В течение 6 часов после первой инъекции, а также в течение двух часов после последующих инъекций, пациенты должны наблюдаться на предмет появления признаков и симптомов реакций в месте введения.

Препарат Герцептин в лекарственной форме «для подкожного введения» является готовым к использованию раствором для инъекций, который нельзя растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

Перед введением необходимо визуально осмотреть раствор на предмет наличия посторонних частиц или изменения окраски.

Так как Герцептин не содержит антибактериальных консервантов, с микробиологической точки зрения препарат необходимо использовать как можно быстрее. После переноса содержимого флакона в шприц рекомендуется заменить иглу, использованную для переноса раствора, на защитный колпачок шприца для предотвращения высыхания раствора внутри иглы и снижения качества препарата. Игла для проведения подкожной инъекции устанавливается непосредственно перед самой инъекцией и объем раствора в шприце доводится до 5 мл. Флакон с препаратом используется только однократно.

Любое количество неиспользованного препарата и другие отходы необходимо утилизировать в соответствии с требованиями национального законодательства.

Побочные действия

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин (лекарственные формы для внутривенного и подкожного введения), являются: нарушения функции сердца, инфузионные реакции/реакции в месте введения инъекции, гематотоксичность (в частности нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Профиль безопасности лекарственной формы Герцептина, предназначенной для подкожного введения, полученный в базовом клиническом исследовании пациенток с ранними стадиями РМЖ (298 и 297 пациенток получали препарат внутривенно и подкожно, соответственно) в целом совпадал с известным профилем безопасности внутривенной лекарственной формы.

Серьезные нежелательные явления (определяемые согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI CTCAE степень 3) версия 3.0), как правило, возникали с одинаковой частотой при использовании обеих лекарственных форм Герцептина (52.3% и 53.5% для внутривенной и подкожной лекарственной формы, соответственно).

Некоторые нежелательные явления/реакции возникали чаще при использовании Герцептина для подкожного введения:

- серьезные нежелательные явления (большая часть из которых обнаруживалась в результате госпитализации пациента или продления периода уже имеющей место госпитализации): 14,1% для внутривенного Герцептина и 21.5% для подкожного Герцептина. Разница в частоте возникновения СНЯ главным образом была обусловлена инфекциями (на фоне нейтропении и без таковой) (4,4% и 8,1%) и нарушениями со стороны сердца (0.7% и 1.7%);
- послеоперационные раневые инфекции (тяжелые и/или серьезные): 1,7% и 3,0% для внутривенного и подкожного Герцептина, соответственно;
- инфузионные реакции/реакции в месте введения инъекции: 37.2% и 47.8% для внутривенного и подкожного Герцептина, соответственно;
- артериальная гипертензия: 4.7% и 9.8% для внутривенного и подкожного Герцептина, соответственно.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто, часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), и очень редко ($< 1/10000$). Для каждой категории частоты нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени их тяжести.

Далее перечислены нежелательные реакции, связанные с применением лекарственной формы Герцептина для внутривенного введения в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, которые наблюдались в базовых клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения препарата. Информация о частоте основана на максимальных процентных показателях, полученных в базовых клинических исследованиях.

Очень часто ($\geq 1/10$):

- инфекции, назофарингит
- фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
- снижение массы тела, анорексия
- бессонница
- ¹тремор, головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия
- конъюнктивит, повышенное слезоотделение

- изменения артериального давления (снижение/повышение), ¹нарушения сердечного ритма, ¹учащенное сердцебиение, ¹трепетание предсердий и желудочков, снижение фракции выброса левого желудочка*
- приливы
- одышка, кашель, носовые кровотечения, ринорея, ⁺¹свистящее дыхание
- диарея, тошнота, рвота, ¹отек губ, боли в животе, диспептические расстройства, запор, стоматит
- эритема, сыпь, ¹отек лица, алопеция, нарушение структуры ногтей, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
- артралгия, ¹мышечная скованность, миалгия
- астения, боли в грудной клетке, озноб, утомляемость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, повышение температуры тела, мукозит, периферические отеки

Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$):

- нейтропенический сепсис
- цистит, Herpes zoster, грипп, синусит, кожные инфекции, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожистое воспаление, фарингит, сепсис (в том числе и на фоне нейтропении)
- реакции гиперчувствительности
- тревожность, депрессия, нарушения мышления
- периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, атаксия, сонливость
- сухость глаз
- ⁺застойная сердечная недостаточность, ⁺¹наджелудочковая тахикардия, кардиомиопатия, вазодилатация, ⁺¹артериальная гипотензия
- ⁺пневмония, астма, нарушение функции легких, ⁺плевральный выпот
- панкреатит, геморрой, сухость во рту, гепатит, поражения ткани печени, болезненность в области печени
- акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит
- артрит, боли в спине, боли в костях, мышечные спазмы, боли в области шеи, боли в конечностях
- нарушения функции почек
- воспаление молочной железы/мастит
- общее недомогание, ушибы, отеки

Иногда ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$):

- снижение слуха до глухоты
- перикардальный выпот
- крапивница

Редко ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$):

- парезы нервов
- желтуха
- пневмонит

Частота неизвестна:

- прогрессирующее новообразование
- прогрессирующее злокачественное новообразование
- гипотромбинемия, иммунная тромбоцитопения
- ⁺анафилактический шок, ⁺анафилактические реакции
- гиперкалиемия
- отек мозга
- отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку
- кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм галопа
- ⁺легочный фиброз, ⁺респираторный дистресс-синдром, ⁺дыхательная недостаточность, ⁺инфильтрация легких, ⁺острый отек легких, ⁺острый респираторный дистресс-синдром, ⁺бронхоспазм, ⁺гипоксия, ⁺снижение насыщения крови кислородом, отек гортани, ортопноэ, интерстициальная болезнь легких
- печеночная недостаточность
- ангионевротический отек
- мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность
- олигогидрамнион, гипоплазия легкого, гипоплазия почки.

⁺ Нежелательные реакции, сопровождавшиеся летальным исходом.

¹ Нежелательные реакции, которые, как правило, возникали на фоне инфузионных реакций. Процентный показатель частоты возникновения в этих случаях не известен.

* Нежелательные реакции, наблюдаемые во время комбинированной терапии с таксанами после курса антрациклинов.

Нарушения функции сердца

Застойная сердечная недостаточность II–IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин и ассоциировалась с фатальным исходом. К объективным и субъективным симптомам дисфункции сердца, которые наблюдались у пациентов, получавших терапию Герцептином, относились одышка, ортопноэ, частый кашель, отек легкого, ритм галопа S3, снижение фракции выброса левого желудочка.

В 3 базовых клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациенток, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин), и у пациенток, получавших таксаны и Герцептин последовательно (0,3–0,4%). Частота была наибольшей у пациенток, получавших Герцептин совместно с таксанами (2%). Опыт использования препарата Герцептин в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

У пациентов, получавших Герцептин в адъювантной терапии в течение 1 года, частота случаев сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA составила 0,6% (средний период последующего наблюдения составил 12 месяцев). В исследовании BO16348, по результатам обследований,

проведенных в среднем спустя 8 лет, частота случаев тяжелой ЗСН III–IV функционального класса по NYHA в группе пациентов, получавших Герцептин в течение 1 года, составила 0.8%, а частота случаев слабовыраженного симптоматического и бессимптомного снижения функции левого желудочка составила 4,6 %.

Обратимость тяжелой ЗСН (определяемая как последовательность, как минимум, из двух значений ФВЛЖ $\geq 50\%$, наблюдаемых после возникновения ЗСН) имела место у 71,4% пациентов, получавших терапию Герцептином. Обратимость слабовыраженной симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка наблюдалась у 79,5% пациентов. Приблизительно 17% случаев нарушения функции сердца произошли после завершения курса терапии Герцептином.

В базовых исследованиях применения внутривенного Герцептина при метастатическом раке молочной железы частота сердечной недостаточности при лечении Герцептином в комбинации с паклитакселом составила 9-12% по сравнению с монотерапией паклитакселом (1-4%) и монотерапией Герцептином (6-9%). Наивысшая частота развития сердечной дисфункции отмечалась у пациентов, получавших Герцептин с антрациклином/циклофосфамидом (27-28%), что значительно превышало число сообщений о побочных эффектах среди пациентов, получавших только антрациклин/циклофосфамид (7-10%). При исследовании состояния сердечно-сосудистой системы в процессе лечения Герцептином симптоматическая сердечная недостаточность отмечена у 2.2% пациентов, получавших терапию Герцептином и доцетакселом, и не наблюдалась при монотерапии доцетакселом. У большинства пациенток (79%), у которых развилась сердечная недостаточность, стандартное медикаментозное лечение ЗСН позволило снять симптомы.

Инфузионные реакции/Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях препарата Герцептин наблюдались следующие инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности: озноб и/или лихорадка, одышка, пониженное артериальное давление, свистящее дыхание, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, сыпь, тошнота, рвота и головные боли. Частота инфузионных реакций всех степеней тяжести в разных исследованиях отличалась в зависимости от показания к применению, методологии сбора данных, а также того, использовался ли трастузумаб в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами.

В отдельных случаях были зафиксированы анафилактикоидные реакции.

Гематотоксичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения и лейкопения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, тромбоцитопению и нейтропению. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

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

Реакции в месте введения/Реакции гиперчувствительности

В базовом клиническом исследовании частота реакций в месте введения инъекции всех степеней тяжести составила 37.2% для внутривенной и 47.8% для подкожной лекарственной формы Герцептина. Тяжелые реакции 3-й степени наблюдались у 2.0% и 1.7% пациентов, соответственно. Тяжелых реакций 4-й и 5-й степеней зафиксировано не было. Все тяжелые реакции в месте введения подкожной инъекции Герцептина возникали при использовании препарата совместно с режимом химиотерапии. Самой распространенной тяжелой реакцией была гиперчувствительность к препарату.

К системным реакциям относились гиперчувствительность, пониженное артериальное давление, тахикардия, кашель и одышка. Местные реакции включали в себя эритему, зуд, отек и сыпь в месте введения инъекции.

Инфекции

Частота возникновения тяжелых инфекционных заболеваний (степень 3 по NCI CTCAE) у пациентов, получавших Герцептин внутривенно и подкожно, составила 5,0% и 7,1%, соответственно.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых были выявлены в результате госпитализации пациентки или продления уже имеющей место госпитализации) в соответствующих группах составила 4,4% и 8,1%. Разница в частоте реакций между двумя лекарственными формами Герцептина наблюдалась, главным образом, в течение адъювантной фазы терапии (монотерапии) и, по большей части, была обусловлена послеоперационными раневыми инфекциями и другими видами инфекций (инфекции верхних дыхательных путей, острый пиелонефрит, сепсис). Средний период разрешения нежелательных реакций составил 13 дней для внутривенной лекарственной формы и 17 дней для подкожного Герцептина.

Артериальная гипертензия

В базовом клиническом исследовании BO2227 наблюдалось более чем двукратное превышение числа пациенток, получавших Герцептин подкожно (по сравнению с теми, кому препарат вводился внутривенно: 9,8% и 4,7%, соответственно), у которых наблюдалась артериальная гипертензия всех степеней тяжести. При этом тяжелые формы артериальной гипертензии (степень ≥ 3 по NCI CTCAE) также чаще возникали у пациенток, получавших препарат подкожно (2.0%), чем у тех, кому Герцептин назначался внутривенно (<1.0%). За исключением одной пациентки, у всех женщин, имевших тяжелую артериальную гипертензию, данная патология имела в анамнезе до включения в исследование. Некоторые из тяжелых реакций произошли непосредственно в день введения инъекции.

Иммуногенность

При использовании Герцептина в неоадьювантной-адьювантной терапии, у 7,1% и 14,6% пациенток, получавших препарат внутривенно и подкожно, соответственно, появлялись антитела к трастузумабу (независимо от их наличия перед началом исследования). У 15,3% пациенток, которым Герцептин вводился подкожно, появились антитела к вспомогательному ингредиенту препарата - гиалуронидазе (гHuPH20).

Клиническая значимость образования данных антител не установлена. Однако наличие этих антител не оказывает отрицательного влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по частоте патологических полных ответов) и безопасность лекарственных форм Герцептина, предназначенных для внутривенного и подкожного введения.

Переход между лекарственными формами Герцептина для внутривенного и подкожного введения (в обоих направлениях)

В исследовании MO22982 изучался переход между двумя лекарственными формами Герцептина (для внутривенного и подкожного введения), и главной целью исследования являлась оценка предпочтений пациентов относительно способа введения трастузумаба. Исследование проводилось в отношении 2 групп (в одной пациенты использовали лекарственную форму для подкожного введения во флаконах, а в другой - лекарственную форму для подкожного введения в виде системы для автоматического введения с применением 2-группового, перекрестного плана. В общей сложности 488 пациентов были рандомизированы на получение терапии Герцептином по одной из двух трехнедельных схем: (в/в [циклы 1-4] → п/к [циклы 5-8], или п/к [циклы 1-4] → в/в [циклы 5-8]). Пациентки либо не получали до этого трастузумаб внутривенно (20,3%), либо получали ранее такую терапию (79,7%). Для последовательности «в/в → п/к» (для обеих групп, т.е. подкожный трастузумаб во флаконах и в виде системы для автоматического введения) частота НЯ (всех степеней) до перехода (циклы 1-4) и после перехода (циклы 5-8) составила 53,8% против 56,4%, соответственно; для последовательности «п/к → в/в» (для обеих групп), частота НЯ (всех степеней) до перехода и после перехода составила 65,4% против 48,7%, соответственно.

Наблюдаемые до перехода (циклы 1-4) показатели частоты серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3-й степени и прекращения приема препарата ввиду возникших НЯ были низкими (<5%), также как и после перехода между лекарственными формами (циклы 5-8). Нежелательных явлений 4-й и 5-й степеней зарегистрировано не было.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к трастузумабу, мышиним белкам, гиалуронидазе или любому вспомогательному веществу
- тяжелая одышка в состоянии покоя, вызванная осложнениями распространенной опухоли или требующая проведения кислородной терапии

Лекарственные взаимодействия

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин не проводились. Никаких клинически значимых взаимодействий Герцептина с одновременно применяемыми препаратами не отмечалось.

Влияние трастузумаба на фармакокинетику других противоопухолевых препаратов

Данные по фармакокинетики, полученные в исследованиях BO15935 и M77004, в которых участвовали пациентки с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, свидетельствуют о том, что степень воздействия паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6- α -гидроксил-паклитаксела (РОН) и доксорубицинола (DOL)) не меняется в присутствии трастузумаба (нагрузочная внутривенная доза 8 мг/кг или 4 мг/кг с переходом на дозу 6 мг/кг один раз в три недели или 2 мг/кг один раз в неделю (внутривенно), соответственно). Однако трастузумаб может увеличивать активность другого метаболита доксорубицина (7-дезоксидигидро-доксорубицинон [D7D]). Информация о биодоступности D7D и клиническом эффекте повышения активности этого метаболита отсутствует.

Данные исследования JP16003 (неконтролируемое исследование Герцептина (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно, затем 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и доцетаксела (60 мг/м² внутривенно) с участием японок с HER2-позитивным метастатическим РМЖ) показывают, что совместное введение трастузумаба не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела после введения одной дозы препарата. Исследование JP19959 представляло собой подисследование исследования BO18255 (ToGA), в котором участвовали пациенты из Японии мужского и женского пола с распространенным раком желудка. Исследование было посвящено изучению фармакокинетических параметров капецитабина и цисплатина, применяемых совместно с Герцептином и отдельно от него. Результаты этого небольшого подисследования указывают на то, что совместное применение цисплатина (в комбинации с Герцептином и без него) не влияло на фармакокинетику биологически активных метаболитов капецитабина (например, 5-ФУ). В то же время, совместное применение трастузумаба приводило к повышению концентраций и увеличению периода полувыведения самого капецитабина. Исследование также показало, что совместный прием капецитабина (в комбинации с Герцептином и без него) не влияет на фармакокинетические показатели цисплатина.

Фармакокинетические данные исследования H4613g/GO01305, в котором участвовали пациентки с метастатическим или местнораспространенным HER2-положительным РМЖ, свидетельствуют о том, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

Влияние противоопухолевых препаратов на фармакокинетику трастузумаба

При сравнении смоделированных сывороточных концентраций трастузумаба после режима монотерапии (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно, затем 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и наблюдаемых сывороточных концентраций препарата у японок с HER2-позитивным метастатическим РМЖ

(исследование JP16003) не было обнаружено влияния совместно принимаемого доцетаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Сравнение фармакокинетических показателей, полученных в двух исследованиях 2-й фазы (ВО15935 и М77004) и одном исследовании 3-й фазы (Н0648g), в которых пациентки получали Герцептин в комбинации с паклитакселом, и показателей, полученных в двух исследованиях 2-й фазы, где Герцептин назначался в качестве монотерапии (WO16229 и MO16982) женщинам с HER2-позитивным метастатическим РМЖ, показало, что индивидуальные и средние минимальные сывороточные концентрации Герцептина отличались как в рамках отдельных исследований, так и между разными исследованиям, однако очевидного эффекта от совместного применения паклитаксела на фармакодинамику трастузумаба выявлено не было. Сравнение данных по фармакокинетики трастузумаба, полученных в исследовании М77004, где пациентки с HER2-положительным мРМЖ получали параллельно Герцептин, паклитаксел и доксорубицин, с данными по фармакокинетики трастузумаба, полученными в исследованиях, где Герцептин использовался в виде монотерапии (Н0649g) или в комбинации с антрациклином плюс циклофосфамид или паклитаксела (Study Н0648g), не выявило влияния доксорубицина и паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Фармакокинетические данные исследования Н4613g/GO01305 демонстрируют, что карбоплатин не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Особые указания

В целях повышения качества отслеживаемости биологических лекарственных средств, торговое наименование назначаемого препарата должно быть понятным образом записано в истории болезни пациента.

Анализ HER2-статуса должен проводиться в специализированной лаборатории, где обеспечена надлежащая валидация процедур испытаний.

В настоящее время не имеется данных клинических исследований о повторном лечении пациентов Герцептином после его предыдущего применения в качестве адъювантной терапии.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы

Пациентки, получающие Герцептин, подвержены повышенному риску развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (класс II-IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]) или бессимптомной дисфункции сердца. Подобные нежелательные явления наблюдались у пациенток, получавших Герцептин как в виде монотерапии, так и комбинации с паклитакселом и доцетакселом, особенно после химиотерапии антрациклин-содержащими препаратами (доксорубицин, эпирубицин). Эти нарушения могут иметь среднюю и высокую степень тяжести, вплоть до летального исхода. К лечению пациентов с повышенным риском со стороны сердца (артериальная гипертензия, установленная ишемическая болезнь сердца, ЗСН, ФВЛЖ <55%, пожилой возраст) необходимо подходить с особой осторожностью.

Все кандидаты на получение терапии Герцептином, особенно пациентки, которые ранее проходили химиотерапию с использованием антрациклинов и циклофосфида, перед началом лечения должны пройти тщательное кардиологическое обследование, включая гистологическое исследование, физикальный осмотр, электрокардиограмму (ЭКГ), эхокардиографию, радионуклидную ангиографию, магнитно-резонансную томографию. Проведение мониторинга может помочь выявить пациенток, у которых могут развиваться нарушения функции сердца. В ходе лечения Герцептином необходимо исследовать функцию сердца каждые 3 месяца, и каждые полгода после завершения терапии в течение 24 месяцев с даты последней инъекции препарата. Решение о назначении Герцептина должно быть основано на тщательной оценке соотношения «риск-польза».

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа всех имеющихся данных, трастузумаб может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, возможно повышение риска нарушений со стороны сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования пациенток, у которых при обследовании перед началом лечения выявляются подозрения на сердечно-сосудистые заболевания. У всех пациенток следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациенток, у которых развились нарушения функции сердца. У пациенток с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, если клиническая польза от его применения отсутствует.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин у пациенток, у которых развилась кардиотоксичность, в проспективных клинических исследованиях не изучалась. При падении ФВЛЖ до значений ниже 50% и на 10 пунктов относительно значения перед началом терапии, следует приостановить лечение и провести повторную оценку ФВЛЖ не позднее чем через 3 недели. Если ФВЛЖ не улучшилась или продолжилось ее снижение, либо у пациентки развилась ЗСН, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, если польза от его применения у данной пациентки не превосходит риск. Такие пациентки должны быть обследованы кардиологом и находиться под его наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию. В базовых клинических

исследованиях у большинства пациенток, у которых развивалась ЗСН или бессимптомные нарушения функции сердца, наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии, включающей в себя ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), бета-блокаторы. При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин большинство пациенток с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

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

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

Ранние стадии РМЖ

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

Поскольку пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, предыдущей или существующей ЗСН (функциональный класс NYHA II-IV), ФВЛЖ <55%, другими формами кардиомиопатии, сердечной аритмией, требующей медикаментозного лечения, тяжелыми пороками клапанов сердца, плохо контролируемой артериальной гипертензией (в т.ч. с помощью стандартной медикаментозной терапии), перикардальным выпотом на фоне гемодинамических нарушений не участвовали в базовых клинических исследованиях по применению Герцептина в качестве адъювантной и неоадъювантной терапии ранних стадий РМЖ, лечение препаратом таким пациентам не рекомендуется.

Адъювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами при проведении адъювантной терапии.

У пациенток с ранними стадиями РМЖ наблюдалось увеличение частоты симптоматических и бессимптомных нарушений со стороны сердца при (внутривенном) введении Герцептина после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда по сравнению с частотой нежелательных явлений, возникающих при использовании Герцептина вместе с препаратами, не содержащими антрациклин (доцетаксел, карбоплатин). Нарушения функции сердца носили более выраженный характер, когда Герцептин вводился (внутривенно) совместно с таксанами, чем в случае последовательного

введения препаратов. Независимо от используемых режимов терапии, большинство симптоматических нарушений со стороны сердца возникали в течение первых 18 месяцев лечения. В одном из 3 базовых клинических исследований, средняя продолжительность последующего наблюдения в котором составляет 5.5 лет (BCIRG006), у пациенток, получавших Герцептин параллельно с таксанами после терапии антрациклинами, наблюдался устойчивый рост (у 2.37% пациенток) совокупной частоты симптоматических нарушений функции сердца (включая снижение ФВЛЖ) по сравнению с 1% пациенток в двух группах сравнения (антрациклины + циклофосфамид с переходом на таксаны; таксаны, карбоплатин, Герцептин).

К факторам риска развития нарушений функций сердца, обнаруженным в ходе четырех крупных исследований адъювантной терапии, относились пожилой возраст (более 50 лет), низкая ФВЛЖ (менее 55%) до или после начала терапии паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 пунктов, предыдущий или совместный прием гипотензивных средств. У пациентов, получавших Герцептин после завершения курса адъювантной химиотерапии, риск сердечных нарушений возрастал при увеличении кумулятивной дозы антрациклинов и индексе массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$.

Неoadъювантная-адъювантная терапия

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

У пациенток, получавших низкие дозы антрациклинов и Герцептин в составе неoadъювантной терапии, проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства не рекомендуется. В других случаях, решение о необходимости применения дополнительно цитотоксической химиотерапии принимается с учетом индивидуальных факторов.

Опыт совместного применения трастузумаба и низких доз антрациклинов ограничен данными двух исследований. Герцептин вводился параллельно с проведением неoadъювантной химиотерапии, состоящей из 3-4 курсов антрациклинов (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2 или эпирубицина 300 мг/м^2). У пациенток, получавших Герцептин, наблюдалась низкая частота развития нарушений со стороны сердца (до 1.7%).

Клинический опыт применения препарата у пациенток в возрасте старше 65 лет ограничен.

Реакции в месте введения

Установлено, что применение лекарственной формы Герцептина для подкожного введения может приводить к развитию реакций в месте введения инъекции. Для снижения риска возникновения подобных реакций можно использовать премедикацию.

Несмотря на то, что в клиническом испытании Герцептина для подкожного введения не были зарегистрированы серьезные реакции в месте введения инъекции (включая одышку, артериальную гипертензию, свистящее дыхание, тахикардию, снижение насыщения крови кислородом, респираторный дистресс-синдром), к применению препарата следует подходить с осторожностью, так как данные реакции имели место при внутривенном введении Герцептина. В течение 6 часов после первой инъекции и в течение 2 часов после последующих инъекций пациентки должны наблюдаться на предмет появления реакций в месте введения. В случае развития нежелательных реакций пациенткам могут быть назначены обезболивающие/жаропонижающие средства (меперидин, парацетамол) или антигистаминные препараты (например, дифенгидрамин). Серьезные реакции на внутривенное введение Герцептина успешно поддавались лечению с помощью поддерживающей терапии, включая ингаляции кислорода, применение бета-адреностимуляторов и кортикостероидов. В редких случаях данные реакции приводили к летальному исходу. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом Герцептин.

Нарушения со стороны легких

К применению препарата Герцептин для подкожного введения следует подходить с осторожностью, так как использование лекарственной формы препарата для внутривенного введения в течение пострегистрационного периода было связано с развитием тяжелых нарушений со стороны легких. В редких случаях такие явления могут сопровождаться летальным исходом и представлять собой проявления инфузионной реакции или возникать отсроченно. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и легочную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими анти-неопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия). Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита

Фертильность

Данные о влиянии Герцептина на фертильность отсутствуют.

Женщины репродуктивного возраста / Контрацепция

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

Беременность и период лактации

Исследования репродуктивной функции, проведенные на яванских макаках, с использованием доз, которые значительно (вплоть до $\times 25$) превышали стандартную недельную поддерживающую внутривенную дозу Герцептина у человека (2 мг/кг), не обнаружили признаков, указывающих на снижение фертильности или вредное воздействие на плод. Плацентарный перенос трастузумаба наблюдался на раннем (25-50 дни беременности) и позднем (120-150 дни беременности) этапе развития плода. Неизвестно, влияет ли Герцептин на репродуктивную функцию. Учитывая тот факт, что исследования репродуктивной функции у животных не всегда позволяют корректно спрогнозировать ответ на препарат у людей, применение Герцептина при беременности допускается только в тех случаях, когда потенциальная польза для здоровья матери превышает возможные риски для плода.

В период пострегистрационного применения препарата поступали сообщения о случаях увеличения размера почек у плода и/или нарушении функции почек на фоне олигогидрамниона, в том числе с летальной легочной гипоплазией. Женщины, беременность у которых наступила во время терапии Герцептином, должны быть осведомлены о возможном риске для плода. В случае продолжения терапии препаратом или в том случае, если беременность возникает во время терапии Герцептином или в течение 7 месяцев после получения последней дозы препарата, рекомендуется проводить тщательное наблюдение за состоянием беременной пациентки с участием специалистов различных профилей.

Исследования, проведенные на кормящих яванских макаках, с использованием доз, которые значительно (вплоть до $\times 25$) превышали стандартную недельную поддерживающую внутривенную дозу Герцептина у человека (2 мг/кг), показало, что трастузумаб выделяется с грудным молоком. Наличие трастузумаба в сыворотке новорожденных макаков не ассоциировалось с какими-либо нежелательными воздействиями на их рост или развитие в период с рождения до 30 дней жизни. Неизвестно, попадает ли трастузумаб в грудное молоко человека. Учитывая, что человеческий IgG1 выделяется в грудном молоке человека, и отсутствие достоверных данных о влиянии препарата на здоровье ребенка, женщинам не рекомендуется кормить детей грудью во время получения терапии препаратом Герцептин и в течение 7 месяцев после получения последней дозы препарата.

Особенности влияния на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Герцептин оказывает нулевое или ничтожное влияние на способность к управлению автотранспортом или работе с механизмами. Однако в случае появления симптомов реакций в месте введения инъекции пациентам рекомендуется дождаться ослабления симптомов прежде, чем садиться за руль или приступать к управлению механизмами.

Передозировка

Однократные подкожные дозы Герцептина (до 960 мг) не приводили к появлению нежелательных реакций.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического типа 1 ЕФ/ФСША), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

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

Срок хранения

21 месяц

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре от 2 °С до 8 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель и упаковщик

Ф. Хоффманн Ля Рош Лтд., Швейцария

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

Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения

Рош Реджистрэйшн Лимитед, Великобритания

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

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

ТОО «Рош Казахстан»

050000, г. Алматы, ул. Кунаева, 77

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

Тел.: +7 (727) 321 24 24

Факс: + 7 (727) 321 24 25

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com