

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕРЦЕПТИН®

(HERCEPTIN®)

Склад:

діюча речовина: трастузумаб;

1 флакон (5 мл) містить трастузумабу 600 мг;

допоміжні речовини: рекомбінантна гіалуронідаза людини (rHuPH20), L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, α, α -трегалози дигідрат, L-метіонін, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: рідина від прозорої до опалесціючої, від безбарвного до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла та кон'югати антитіла з лікарським засобом. Інгібітори HER2 (рецепторів 2 епідермального фактору росту людини).

Код АТХ L01F D01.

-

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Герцептин® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалуронідазу людини (rHuPH20), фермент, який використовується для збільшення дифузії і всмоктування при одночасному введенні з препаратами для підшкірного застосування.

Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, яке належить до класу IgG₁, до рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2). Гіперекспресія HER2 спостерігається в 20–30 % випадків первинного раку молочної залози.

Дослідження за участю пацієнок з раком молочної залози показали, що у хворих з пухлинною гіперекспресією HER2 тривалість виживаності без захворювання менша,

ніж у хворих без пухлинної гіперекспресії HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може злущуватися в судинне русло і визначатися в сироватці крові.

Механізм дії

Трастузумаб з високою афінністю і специфічністю зв'язується з субдоменом IV, юкстамембранного регіону позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумабу з HER2 пригнічує лігандозалежну передачу HER2-сигналу і попереджає протеоліз його позаклітинного домену та механізм активації HER2. У ході досліджень на тваринах та дослідів в умовах *in vitro* було показано, що трастузумаб інгібує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2. Трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності. *In vitro* антитілозалежна клітинна цитотоксичність трастузумабу переважно спрямована на пухлинні клітини з гіперекспресією HER2.

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2

Виявлення гіперекспресії HER2 або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Герцептин® слід застосовувати лише пацієнтам з пухлинами і гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2, які визначаються лише за допомогою точного і валідованого методу. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічного аналізу блоків фіксованих клітин пухлини (див. розділ «Особливості застосування»). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* [FISH] або хромогенної гібридизації *in situ* [CISH]) блоків фіксованих клітин пухлини. Герцептин® слід застосовувати лише пацієнтам з вираженою гіперекспресією HER2 (забарвлення має оцінюватися на 3) або позитивними результатами FISH або CISH.

Для того щоб отримати точні і відтворювані результати, дослідження слід проводити в спеціалізованій лабораторії із застосуванням валідованих методів.

Рекомендована система оцінки забарвлення за допомогою імуногістохімічного аналізу наведена в таблиці 1.

Таблиця 1

Бали	Варіанти забарвлення	Оцінка гіперекспресії HER2
0	Забарвлення відсутнє або забарвлення мембрани менше ніж у 10 % клітин пухлини	Результат негативний
1	Слабке забарвлення мембрани більше ніж у 10 % клітин пухлини. Мембрани клітин забарвлені лише частково	Результат негативний
2	Повне (слабке або помірне) забарвлення мембран більше ніж у 10 % клітин пухлини	Результат сумнівний
3	Виражене повне забарвлення мембран більше ніж у 10 % клітин пухлини	Результат позитивний

Загалом результати FISH вважаються позитивними, якщо співвідношення кількості копій гена HER2 на клітину пухлини до кількості копій хромосоми 17 перевищує чи рівне 2 або якщо спостерігається більше 4 копій гена HER2 на клітину пухлини, якщо не використовується хромосома 17 як контроль.

Загалом результати CISH вважаються позитивними, якщо спостерігається більше 5 копій гена

HER2 на ядро у більше ніж 50 % клітин пухлини.

Детальну інформацію щодо проведення аналізу і інтерпретації результатів див. у інструкції валідованих методів FISH і CISH. Також можуть застосовуватися офіційні рекомендації щодо HER2-тестування.

Стосовно інших методів, які можна застосовувати для оцінки HER2 білка або експресії гена, аналізи слід виконувати лише у лабораторіях з належним чином валідованими методами. Такі методи мають бути чутливими і достатньо точними, щоб продемонструвати гіперекспресію HER2, а також повинні чітко розрізняти помірну (2) і виражену (3) гіперекспресію HER2.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика трастузумабу, який вводили підшкірно в дозі 600 мг кожні 3 тижні, порівнювалася з такою у трастузумабу для внутрішньовенного введення (навантажувальна доза 8 мг/кг, підтримуюча доза 6 мг/кг кожні 3 тижні) в дослідженні III фази. Фармакокінетичні результати для копервинної кінцевої точки, мінімальної концентрації предози курсу 8 (C_{min}), продемонстрували аналогічність такої препарату Герцептин® для підшкірного введення і препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення, з корекцією за масою тіла.

Середня мінімальна концентрація під час фази неoad'ювантної терапії на момент предози курсу 8 була вищою в групі застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення (78,7 мкг/мл), ніж у групі застосування препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення (57,8 мкг/мл). Під час фази ад'ювантної терапії на момент предози курсу 13 середня мінімальна концентрація становила 90,4 мкг/мл і 62,1 мкг/мл відповідно. Як впливає із даних, отриманих в дослідженні BO2227, рівноважний стан у разі внутрішньовенного введення препарату був досягнутий впродовж 8-го циклу терапії. У разі підшкірного введення препарату Герцептин® концентрації його досягали наближено рівноважного стану після введення дози в 7-му циклі терапії (перед введенням чергової дози препарату в циклі 8) з невеликим збільшенням концентрації (< 15 %) до 13-го циклу терапії. Середня мінімальна концентрація на момент предози курсу 18 для підшкірного введення становила 90,7 мкг/мл і була подібною до такої на момент 13 курсу, що свідчить про відсутність подальшого зростання концентрації після 13 курсу.

Медіана T_{max} після підшкірного введення становила приблизно 3 дні, при цьому спостерігалася висока міжіндивідуальна варіабельність (діапазон 1-14 днів). Середня максимальна концентрація була очікувано нижчою в групі підшкірного введення препарату Герцептин® (149 мкг/мл), ніж в групі внутрішньовенного введення трастузумабу (значення на момент кінця інфузії - 221 мкг/мл).

Середня $AUC_{0-21 \text{ день}}$ після введення дози 7 курсу була приблизно на 10 % вищою в групі підшкірного введення препарату Герцептин®, ніж в групі внутрішньовенного введення препарату Герцептин®, при цьому середня AUC становила 2268 мкг•добу/л і 2056 мкг•добу/л відповідно. $AUC_{0-21 \text{ день}}$ після введення дози 12 курсу була приблизно на 20 % вищою в групі підшкірного введення препарату Герцептин®, ніж у групі внутрішньовенного введення препарату Герцептин®, при цьому середня AUC становила 2610 мкг•добу/л і 2179 мкг•добу/л відповідно. У зв'язку із суттєвим впливом маси тіла на кліренс трастузумабу і застосуванням фіксованої дози для підшкірного введення різниця між експозиціями при підшкірному і внутрішньовенному введеннях залежала від маси тіла: у пацієнтів з масою тіла < 51 кг рівноважна AUC трастузумабу у рівноважному стані була приблизно на 80 % вищою в групі підшкірного введення трастузумабу, ніж в групі внутрішньовенного введення, тоді як у групі з

найвищою масою тіла (>90 кг) AUC була на 20 % нижчою в групі підшкірного введення трастузумабу, ніж у групі внутрішньовенного введення.

Популяційна фармакокінетична модель з паралельним лінійним і нелінійним характером виведення з центральної камери була побудована з використанням об'єднаних фармакокінетичних даних, отриманих в дослідженні фази III BO22227 при підшкірному і внутрішньовенному введенні препарату Герцептин[®], для опису фармакокінетичних концентрацій, які спостерігались у пацієнтів з ранніми стадіями раку молочної залози після внутрішньовенного та підшкірного введення препарату Герцептин[®]. Біодоступність трастузумабу, який вводили підшкірно, становила 77,1 %; константа швидкості абсорбції першого порядку - 0,4 доби⁻¹. Лінійний кліренс дорівнював 0,111 л/добу; об'єм розподілу центральної камери (V_c) - 2,91 л. Значення параметрів рівняння Міхаеліса - Ментен становили 11,9 мг/добу і 33,9 мкг/мл для V_{max} та K_m відповідно. Маса тіла та активність сироваткової аланінамінотрансферази (СГПТ/АЛТ) статистично значимо впливали на фармакокінетику препарату, однак використання фармакокінетичних моделей показало, що жодного коригування дози препарату не потрібно для пацієнтів з ранніми стадіями раку молочної залози. Прогнозовані значення фармакокінетичних параметрів препарату (медіана 5-95-ий процентилі) в популяції пацієнтів з ранніми стадіями раку молочної залози при режимах дозування препарату Герцептин[®] у разі підшкірного введення наведено в таблиці 2.

Таблиця 2.

Тип первинної пухлини і режим дозування	Цикл	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21 день} (мкг.добу/мл)
Ранні стадії раку молочної залози; Герцептин [®] , підшкірна форма введення, у дозі 600 мг 1 раз на 3 тижні	Цикл 1	297	28,2 (14,8-40,9)	79,3 (56,1-109)	1065 (718-1504)
	Цикл 7 (рівноважний стан)	297	75,0 (35,1-123)	149 (86,1-214)	2337 (1258-3478)

Виведення трастузумабу з організму

Період виведення трастузумабу з організму оцінювався після підшкірного введення за допомогою популяційної фармакокінетичної моделі. Результати цих моделювань свідчать, що щонайменше у 95 % пацієнтів у період до 7-го місяця досягатимуться концентрації < 1 мкг/мл (прогнозується, що приблизно у 3 % популяції спостерігатимуться мінімальні концентрації ($C_{min,ss}$) препарату або виведення з організму становитиме приблизно 97 %).

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з метастатичним раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- як монотерапія для пацієнтів, які вже одержали щонайменше дві схеми хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання (попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним); а також для пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом, у яких гормональна терапія була неефективною, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним;
- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання і яким призначення антрациклінів не показано;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнтів у постменопаузі з метастатичним раком молочної залози з гормонопозитивним рецепторним статусом, які ще не одержували лікування трастузумабом.

Ранній рак молочної залози

Лікування дорослих хворих з раннім раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- після проведення хірургічного втручання; завершення хіміотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та (якщо це може бути застосовано) променевої терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин;
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням препарату Герцептин® для ад'ювантної терапії місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин >2 см у діаметрі (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакодинаміка»).

Препарат слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним або раннім раком молочної залози із пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2 за результатом точного і валідованого аналізу.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до трастузумабу, мишачих білків, гіалуронідази або до будь-яких допоміжних речовин, зазначених у розділі «Склад».
- Тяжка задишка у спокої, зумовлена ускладненнями внаслідок прогресування злоякісного захворювання, або задишка, яка вимагає застосування додаткової оксигенотерапії.

Особливі заходи безпеки.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження взаємодій препарату Герцептин® з іншими лікарськими засобами не проводилися. Клінічно значущих взаємодій при супутньому застосуванні між препаратом Герцептин® та лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних дослідженнях, не спостерігалось.

Вплив трастузумабу на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Фармакокінетичні дані, отримані під час досліджень BO15935, M77004 у жінок з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, свідчили, що експозиція паклітакселу і доксорубіцину (і їх основних метаболітів – 6- α -гідроксилпаклітакселу, РОН, і доксорубіцинолу, DOL) не змінювалася в присутності трастузумабу (навантажувальна доза 8 мг/кг або 4 мг/кг з подальшим введенням 6 мг/кг кожні 3 тижні або 2 мг/кг кожен тиждень внутрішньовенно відповідно). Однак трастузумаб може збільшувати загальну експозицію метаболіту доксорубіцину (7-дезоксидигідро-доксорубіцинон, D7D). Біодоступність D7D і клінічне значення підвищення цього метаболіту були нез'ясованими.

Дані, отримані в одногруповому дослідженні JP16003 препарату Герцептин® (навантажувальна доза 4 мг/кг і 2 мг/кг внутрішньовенно щотижня) і доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно) у жінок японської національності з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, свідчили, що одночасне застосування препарату Герцептин® не впливало на фармакокінетику однієї дози доцетакселу. У ході піддослідження JP19959 дослідження BO18255 (ТоGA) за участю чоловіків та жінок японської національності з розповсюдженим раком шлунка вивчалася фармакокінетика капецитабіну та цисплатину при застосуванні із препаратом Герцептин® чи без нього. Результати цього піддослідження свідчать про те, що експозиція біологічно активних метаболітів (наприклад 5-ФУ) капецитабіну не змінювалася при супутньому застосуванні цисплатину або при супутньому застосуванні цисплатину та препарату Герцептин®. Однак капецитабін продемонстрував вищі концентрації і довший період напіввиведення при супутньому застосуванні з препаратом Герцептин®. Дані також свідчать, що на фармакокінетику цисплатину не впливало одночасне застосування капецитабіну або одночасне застосування капецитабіну та препарату Герцептин®.

Аналіз фармакокінетичних даних, що були отримані у ході дослідження H4613g/GO01305 за участю пацієнтів з метастатичним або місцевопоширеним неоперабельним HER2-позитивним раком, дав підставу припустити, що трастузумаб не чинив ніякого впливу на фармакокінетику карбоплатину.

Вплив протипухлинних засобів на фармакокінетику трастузумабу

При порівнянні змодельованої концентрації препарату Герцептин® в сироватці крові після монотерапії трастузумабом (4 мг/кг навантажувальна доза; 2 мг/кг кожен тиждень внутрішньовенно) і наявної концентрації в сироватці крові у жінок японської національності з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози JP16003 не спостерігалось фармакокінетичного впливу при одночасному застосуванні доцетакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Порівняння результатів фармакокінетичних досліджень фази II (BO15935 та M77004) та одного дослідження фази III (H0648g), у яких пацієнти отримували одночасне лікування препаратом Герцептин® і паклітакселом, та двох досліджень фази II, в яких Герцептин® застосовувався в режимі монотерапії (W016229 та MO16982), у жінок з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози свідчить, що індивідуальна і середня мінімальна концентрація трастузумабу в сироватці крові варіює в дослідженнях, однак немає чіткого впливу одночасного застосування паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Порівняльний стосовно ФК трастузумабу аналіз даних, що були отримані у ході дослідження M77004, під час проведення якого жінки з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози отримували лікування одночасно препаратом Герцептин®, паклітакселом і доксорубіцином, з даними стосовно фармакокінетики трастузумабу, що були отримані у ході досліджень, де Герцептин® застосовували як монотерапію (H0649g) або в комбінації з антрацикліном і циклофосфамідом або паклітакселом (дослідження H0648g), не виявив впливу доксорубіцину і паклітакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Аналіз фармакокінетичних даних, отриманих у ході дослідження H4613g/GO01305, дав підставу припустити, що карбоплатин жодним чином не впливав на фармакокінетику трастузумабу.

Одночасне призначення анастрозолу не впливало на фармакокінетику трастузумабу.

Особливості застосування.

Для забезпечення покращення відстежування біологічних препаратів торговельна назва і номер серії введеного лікарського засобу повинні бути чітко задокументовані.

HER2-тестування потрібно проводити в спеціалізованій лабораторії, яка може гарантувати відповідну валідацію методів тестування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

На сьогодні немає даних, отриманих в ході клінічних досліджень, щодо повторного застосування препарату Герцептин® пацієнтам, які раніше отримували лікування препаратом Герцептин® у складі ад'ювантної терапії.

Кардіальна дисфункція

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Герцептин®, спостерігається підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності (II–IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]), а також безсимптомної кардіальної дисфункції. Такі явища спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® як монотерапію або у комбінації з паклітакселом або доцетакселом, зокрема, після хіміотерапії, що включала антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Такі явища можуть бути

середнього або тяжкого ступеня та асоціювалися із летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Окрім того, слід виявляти обережність при лікуванні пацієнтів з підвищеним кардіальним ризиком, тобто пацієнтів з артеріальною гіпертензією, документованою ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю, фракцією викиду лівого шлуночка < 55 %, пацієнтів літнього віку.

Всі пацієнти, яким планується призначення препарату Герцептин[®], особливо ті, хто раніше одержував препарати антрациклінового ряду та циклофосфамід, повинні спочатку пройти ретельне кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу, фізикальний огляд, ЕКГ та ехокардіографію і/або радіоізотопну вентрикулографію (MUGA), або магнітно-резонансну томографію. Моніторинг допоможе виявити пацієнтів, у яких розвинулася кардіологічна дисфункція. Оцінку функції серця, яка проводилася до лікування, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування і кожні 6 місяців після закінчення лікування протягом 24 місяців з дати останнього введення препарату Герцептин[®]. До початку лікування препаратом Герцептин[®] слід провести ретельну оцінку його користі і ризику.

Як впливає з популяційного фармакокінетичного аналізу всіх наявних даних, трастузумаб може зберігатися в кровообігу до 7 місяців після припинення лікування препаратом Герцептин[®] (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Хворим, які приймають антрацикліни після завершення терапії препаратом Герцептин[®], може загрожувати більш високий ризик кардіотоксичності. Слід по можливості уникати застосування антрациклінів до 7 місяців після припинення терапії препаратом Герцептин[®]. Якщо застосовують антрацикліни, необхідно ретельно контролювати функцію серця пацієнтів.

Питання про формальне дослідження функції серця слід розглянути щодо пацієнтів, у яких виявили серцево-судинні ризики після початкового обстеження. У всіх пацієнтів під час лікування необхідно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 12 тижнів). Моніторинг функції серця може допомогти ранньому виявленню пацієнтів з кардіальною дисфункцією. За наявності безсимптомного порушення функції серця моніторинг слід проводити частіше (наприклад кожні 6–8 тижнів). За наявності стійкого зниження фракції викиду лівого шлуночка, навіть за відсутності клінічних симптомів, необхідно розглянути доцільність переривання терапії препаратом Герцептин[®] за умови, що у конкретної пацієнтки вона не дає явних клінічних переваг.

Безпека продовження або відновлення терапії препаратом Герцептин[®] для пацієнтів, у яких розвинулася кардіальна дисфункція, проспективно не вивчалася. Якщо процентне зниження фракції викиду лівого шлуночка становить 10 або більше відсоткових пунктів від початкового значення та становить менше 50 %, терапію препаратом Герцептин[®] слід зупинити і провести повторне дослідження фракції викиду лівого шлуночка через 3 тижні. Якщо фракція викиду лівого шлуночка за цей час не покращується або, навпаки, ще погіршується або розвивається симптоматична застійна серцева недостатність, застосування препарату Герцептин[®] слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретної пацієнтки не перевищує ризик. Таких пацієнтів слід направити на обстеження і моніторинг до кардіолога.

З появою симптомів серцевої недостатності в ході терапії препаратом Герцептин[®] необхідно призначити стандартне лікування застійної серцевої недостатності. Стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася застійна серцева недостатність або безсимптомна кардіальна дисфункція в базових дослідженнях, покращився при застосуванні стандартної медикаментозної терапії застійної серцевої недостатності, що включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори ангіотензинових рецепторів і бета-блокатори. Більшість пацієнок з

кардіальними симптомами та доказами клінічної користі препарату Герцептин® терапію продовжували без додаткових клінічних явищ з боку серця.

Метастатичний рак молочної залози

Комбінацію препарату Герцептин® і антрациклінів не слід застосовувати пацієнтам з метастатичним раком молочної залози.

У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози, які раніше отримували лікування антрациклінами, також існує ризик розвитку кардіальної дисфункції під час лікування препаратом Герцептин®, хоча це ризик менший, ніж при одночасному застосуванні препарату Герцептин® і антрациклінів.

Ранній рак молочної залози

У пацієнтів з раннім раком молочної залози оцінку функції серця, яка проводилася до лікування, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування і кожні 6 місяців після закінчення лікування протягом 24 місяців з дати останнього введення препарату Герцептин®. Пацієнтам, які отримують хіміотерапію, що включає антрациклін, рекомендується подальший моніторинг, який потрібно проводити щорічно протягом п'яти років з дати останнього введення препарату Герцептин® або довше при подальшому зниженні фракції викиду лівого шлуночка.

З основних клінічних досліджень препарату Герцептин® для ад'ювантного і неоад'ювантного лікування раннього раку молочної залози виключали пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, стенокардією, яка потребує медикаментозного лікування, застійною серцевою недостатністю в анамнезі (II-IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]), фракцією викиду лівого шлуночка менше 55%, іншими кардіопатіями, аритмією, яка потребує медикаментозного лікування, клінічно значущими захворюваннями клапанів серця, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (дозволялося включати в дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією, контрольованою за допомогою стандартної медикаментозної терапії) і гемодинамічно ефективним перикардіальним ексудатом. У зв'язку з цим застосування препарату Герцептин® таким пацієнтам не рекомендується.

Ад'ювантна терапія

Комбінацію препарату Герцептин® і антрациклінів застосовувати не слід у режимі ад'ювантної терапії.

У пацієнтів з раннім раком молочної залози спостерігалось збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних кардіальних подій при застосуванні препарату Герцептин® (форма випуску для внутрішньовенного введення) після застосування хіміотерапії, що містить антрациклін, порівняно з такою при застосуванні схем терапії доцетакселом і карбоплатином, що не включали антрациклін, і це було більш виражене при застосуванні препарату Герцептин® (форма випуску для внутрішньовенного введення) одночасно з таксанами, ніж при їх послідовному застосуванні. Незалежно від схеми, яка застосовувалася, більшість симптоматичних кардіальних подій відбулися протягом перших 18 місяців. У одному з трьох основних досліджень (BCIRG006), в якому середня тривалість подальшого спостереження становила 5,5 року, постійне зростання кумулятивної частоти симптоматичних явищ з боку серця або змін фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) відзначалося у 2,37% пацієнтів, яким вводили препарат Герцептин® супутньо із таксаном після терапії антрациклінами, та

приблизно у 1% пацієнтів у двох групах схем порівняння (антрациклін циклофосфамід із подальшим застосуванням відповідно таксану та карбоплатину і таксану та препарату Герцептин®).

Факторами ризику виникнення кардіальних подій, ідентифікованих в чотирьох масштабних дослідженнях ад'ювантної терапії, були літній вік (понад 50 років), низький початковий рівень фракції викиду лівого шлуночка (<55%) до або після застосування паклітакселу в ад'ювантному режимі, зниження фракції викиду лівого шлуночка на 10-15 відсоткових пунктів, попереднє або одночасне застосування антигіпертензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували Герцептин® після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик кардіальної дисфункції був асоційований з вищою кумулятивною дозою антрацикліну, який застосовувався до початку лікування препаратом Герцептин®, і високим індексом маси тіла (>25 кг/м²).

Неоад'ювантна/ад'ювантна терапія

Пацієнтам з раннім раком молочної залози, які відповідали критеріям призначення неоад'ювантної-ад'ювантної терапії, Герцептин® слід застосовувати одночасно з антрациклінами лише у разі, якщо раніше такі хворі не отримували хіміотерапії; антрациклін потрібно застосовувати лише в низьких дозах, тобто максимальна кумулятивна доза доксорубіцину повинна становити 180 мг/м² або епірубіцину 360 мг/м².

Якщо пацієнти одночасно отримували повний курс антрациклінів в низьких дозах і Герцептин® в неоад'ювантному режимі, після хірургічного лікування не слід застосовувати цитотоксичну хіміотерапію. В інших ситуаціях рішення щодо необхідності призначення додаткової цитотоксичної хіміотерапії приймаються на основі індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумабу зі схемами терапії, що містять антрацикліни в низьких дозах, на даний час обмежений двома дослідженнями (MO16432 та BO22227).

У ході основного дослідження MO16432 Герцептин® застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, яка включала 3 цикли доксорубіцину (кумулятивна доза якого становила 180 мг/м²). Частота проявів симптоматичної кардіальної дисфункції становила 1,7% в групі лікування препаратом Герцептин®.

У ході базового дослідження BO22227 Герцептин® застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, яка включала 4 цикли епірубіцину (кумулятивна доза якого становила 300 мг/м²); при середній тривалості подальшого спостереження, що перевищила 70 місяців, частота серцевої недостатності/застійної серцевої недостатності становила 0,3% при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення та 0,7% при застосуванні препарату для підшкірного введення. У пацієнтів з нижчою масою тіла (<59 кг, найнижчий квіртіль маси тіла) застосування фіксованої дози препарату Герцептин® для підшкірного введення не асоціювалося із підвищеним ризиком явищ з боку серця або значного зниження фракції викиду лівого шлуночка.

Клінічний досвід застосування пацієнтам віком понад 65 років обмежений.

Реакції, пов'язані із введенням

Реакції, пов'язані із введенням препарату, виникають при підшкірному введенні препарату Герцептин®. Премедикацію можна застосовувати з метою зниження ризику виникнення

реакцій, пов'язаних із введенням препарату.

Хоча про серйозні реакції, пов'язані із введенням препарату, включаючи задишку, артеріальну гіпотензію, утруднене або свистяче дихання, бронхоспазм, тахікардію, знижене насичення киснем та дихальну недостатність, не повідомлялося в клінічному дослідженні при застосуванні препарату Герцептин® для підшкірного введення, слід виявляти обережність, оскільки вказані реакції спостерігалися при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення. За станом пацієнтів слід спостерігати щодо реакцій, пов'язаних із введенням препарату, протягом 30 хвилин після першої ін'єкції та протягом 15 хвилин після наступних ін'єкцій. При виникненні пов'язаних із введенням препарату реакцій легкого ступеню тяжкості слід застосовувати аналгетики/антипіретики, такі як меперидин або парацетамол, або антигістамінні препарати, наприклад дифенгідрамін. Серйозні реакції, які виникали при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення, успішно лікувалися за допомогою кисню, бета-агоністів та кортикостероїдів. Рідко ці реакції асоціювалися з летальними клінічними наслідками. У пацієнтів, у яких розвинулася задишка у спокої, спричинена метастазами в легенях або супутніми захворюваннями, може бути підвищений ризик летальних реакцій, пов'язаних із введенням препарату. Тому таким пацієнтам не слід застосовувати препарат Герцептин® (див. розділ «Протипоказання»).

Реакції з боку легень

Слід виявляти обережність при застосуванні препарату Герцептин® для підшкірного введення, оскільки побічні реакції тяжкого ступеня з боку легень спостерігалися на фоні застосування препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення у період постмаркетингового застосування (див. розділ «Побічні реакції»). Ці явища інколи були летальними; вони можуть виникати як прояв інфузійних реакцій або мати відстрочений початок. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легенів та дихальну недостатність. Фактори ризику інтерстиціальної хвороби легень включають попереднє або супутнє застосування інших антинеопластичних засобів, здатних призводити до розвитку інтерстиціальної хвороби легень, таких як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променева терапія. Хворим, які страждають на задишку у спокої, зумовлену метастазами у легенях або супутніми захворюваннями, загрожує ризик легеневої реакції, тому їх не слід лікувати препаратом Герцептин® (див. розділ «Протипоказання»). Слід виявляти обережність щодо пневмоніту, особливо у пацієнтів, які отримують одночасне лікування таксанами.

Натрій

Препарат Герцептин® містить менше 1 ммоль (менше ніж 23 мг) натрію в одній дозі, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід порадишити використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Герцептин® і протягом 7 місяців після закінчення лікування (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Вагітність

Вплив на репродуктивну функцію вивчався у тварин при застосуванні препарату в дозах, що до 25 разів перевищували тижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг маси тіла трастузумабу для внутрішньовенного введення. Однак ознак шкоди для плода або порушення фертильності в дослідженнях відмічено не було. Було відмічено передачу трастузумабу через плаценту на ранніх (20–50 день вагітності) та пізніх (120–150 день вагітності) строках періоду розвитку. Невідомо, чи може Герцептин® вплинути на репродуктивну функцію. Оскільки дослідження впливу на репродуктивну функцію у тварин не завжди дають змогу передбачити відповідь у людини. Застосування препарату Герцептин® слід уникати під час вагітності, якщо тільки потенційні переваги терапії для матері не перевищують можливого ризику для плода.

В період післяреєстраційного застосування препарату Герцептин® були зареєстровані випадки порушення розвитку нирок плода та/або їхніх функцій, що супроводжувалися олігогідрамніоном, деякі випадки асоціювалися з летальною гіпоплазією легень плода, якщо жінка одержувала Герцептин® в період вагітності. Жінок, які завагітніли, слід проінформувати про можливість шкоди для плода. Якщо вагітна жінка отримує лікування препаратом Герцептин® або якщо пацієнтка завагітніла під час лікування препаратом Герцептин® чи протягом 7 місяців після отримання останньої дози препарату Герцептин®, рекомендується ретельне спостереження за участю багатопрофільної групи спеціалістів.

Годування груддю

Під час досліджень застосування препарату на мавпах *Сynomolgus* у дозах, що в 25 разів перевищували тижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг маси тіла препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення з 120 по 150 день вагітності, було встановлено, що трастузумаб секретується у грудне молоко після пологів. Вплив трастузумабу внутрішньоутробно та наявність трастузумабу у сироватці крові народжених мавпенят не виявляв якогось небажаного впливу на їх зростання чи розвиток протягом періоду від дня народження до 1 місяця життя. Невідомо, чи потрапляє трастузумаб у грудне молоко людини. Однак оскільки IgG людини проникає із сироватки крові в грудне молоко, а можлива шкідлива дія на дитину невідома, жінкам не слід годувати груддю в період терапії препаратом Герцептин® і протягом 7 місяців після введення останньої дози препарату.

Фертильність

Даних щодо фертильності немає.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Герцептин® має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»). Під час лікування препаратом Герцептин® можуть виникати запаморочення та сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам, у яких розвинулися симптоми, пов'язані із введенням препарату (див. розділ «Особливості застосування»), слід радити утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами, доки симптоми не вщухнуть.

Спосіб застосування та дози.

Тестування на пухлинну експресію HER2 до початку лікування препаратом Герцептин® є обов'язковим (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»). Лікування препаратом Герцептин® слід проводити лише під наглядом лікаря, який має досвід призначення цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ «Особливості застосування»), і препарат повинен вводити лише медичний працівник.

Важливо перевірити етикетки флаконів, щоб впевнитися, що пацієнту вводять правильну форму випуску препарату (для внутрішньовенного введення або фіксована доза для підшкірного введення) згідно з призначенням. *Форма випуску для підшкірного введення не призначена для внутрішньовенного введення і повинна вводитись лише підшкірно.*

Переведення з препарату Герцептин® внутрішньовенної форми на препарат Герцептин® підшкірної форми і навпаки з використанням тритижневого режиму дозування (1 раз кожні 3 тижні) було вивчено у дослідженні MO22982 (див. розділ «Побічні реакції»). З метою уникнення медичних помилок важливо перевіряти етикетки флакона для впевненості, що лікарський засіб, який готується і вводиться, є препаратом Герцептин® (трастузумаб), а не іншим продуктом, що містить містить трастузумаб (наприклад трастузумаб емтансин або трастузумаб дерукстекан).

Спосіб застосування і дози

Рекомендована доза препарату Герцептин® для підшкірного введення становить 600 мг/5 мл незалежно від маси тіла пацієнта. Не потрібно вводити навантажувальну дозу. Рекомендовану дозу слід вводити підшкірно протягом 2–5 хвилин кожні 3 тижні.

В основному дослідженні (BO22227) форма випуску препарату Герцептин® для підшкірного введення застосовувалася в неоад'ювантному/ад'ювантному режимі пацієнтам з раннім раком молочної залози. Доопераційна хіміотерапія включала доцетаксел (75 мг/м²) з подальшим застосуванням схеми FEC (5-фторурацил, епірубіцин і циклофосфамід) у стандартній дозі.

Тривалість лікування

У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози лікування препаратом Герцептин® повинно тривати до прогресування захворювання. У пацієток з раннім раком молочної залози тривалість лікування повинна становити 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що відбудеться раніше. Продовження лікування при ранньому раку молочної залози більше одного року не рекомендується.

Зниження дози

Під час клінічних досліджень дозу препарату не знижували. Пацієнти можуть продовжувати лікування під час періодів зворотної мієлосупресії, індукованої хіміотерапією, але протягом цього часу пацієнтів слід ретельно спостерігати щодо ускладнень нейтропенії (див. інструкцію для медичного застосування паклітакселу, доцетакселу та інгібітору ароматази щодо інформації про зниження дози чи відстрочення застосування).

Якщо процентне зниження фракції викиду лівого шлуночка становить 10 або більше балів від початкового значення та складає менше 50 %, терапію препаратом Герцептин® слід зупинити і

провести повторне дослідження фракції викиду лівого шлуночка через 3 тижні. Якщо фракція викиду лівого шлуночка за цей час не покращується або, навпаки, ще погіршується або якщо розвинулась симптоматична застійна серцева недостатність застосування препарату Герцептин® слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризик. Таких пацієнтів слід направити на консультацію і спостереження до кардіолога.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив введення дози препарату Герцептин® для підшкірного введення, необхідно якомога скоріше ввести наступну дозу препарату (600 мг). Інтервали між наступними введеннями препарату Герцептин® для підшкірного введення повинні становити не менше ніж 3 тижні.

Особливі популяції

Спеціальні фармакокінетичні дослідження у хворих літнього віку і у пацієнтів з порушенням функції нирок і печінки не проводилися. В популяційному фармакокінетичному аналізі було показано, що вік і порушення функції нирок не впливає на розподіл трастузумабу.

Спосіб введення

Препарат Герцептин® слід вводити по 600 мг у вигляді підшкірної ін'єкції протягом 2–5 хвилин в ліве або праве стегно поперемінно кожні 3 тижні. Нові ін'єкції потрібно вводити щонайменше за 2,5 см від попереднього місця введення. Препарат не можна вводити в ділянки шкіри з почервонінням, гематомою, болісністю, затвердінням. Під час курсу лікування препаратом Герцептин® для підшкірного введення інші лікарські засоби для підшкірного введення бажано вводити в інші ділянки. За станом пацієнтів слід спостерігати протягом 30 хвилин після першої ін'єкції і протягом 15 хвилин після наступних ін'єкцій щодо симптомів реакцій, пов'язаних із введенням (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»).

Перед введенням Герцептин® слід оглянути візуально, щоб впевнитися у відсутності механічних включень або зміни кольору.

Флакон з препаратом Герцептин® призначений лише для однократного використання.

Оскільки Герцептин® не містить антимікробних консервантів, з мікробіологічної точки зору препарат слід використати негайно. Якщо препарат не використовується негайно, набір розчину із флакона в шприц слід проводити в контрольованих та валідованих асептичних умовах. Після набору розчину із флакона в шприц рекомендується замінити голку шприца ковпачком з метою запобігання висиханню розчину в голці і порушенню якості лікарського засобу. Голку для підшкірних ін'єкцій слід приєднати до шприца безпосередньо перед введенням з подальшим доведенням об'єму до 5 мл.

Невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з місцевими вимогами.

Після діставання з холодильника Герцептин® для підшкірного введення слід застосувати протягом 6 годин, при цьому температура зберігання повинна бути не вище 30 °С.

Після набору препарату із флакона в шприц препарат фізично і хімічно стабільний протягом 48 годин при температурі від 2 до 8 °С, а потім – протягом 6 годин при кімнатній температурі (до 30 °С) при розсіяному денному світлі. Оскільки Герцептин® не містить антимікробних

консервантів, з мікробіологічної точки зору, препарат слід використати негайно.

Діти.

Препарат Герцептин® не застосовувався дітям.

Передозування.

Одиничні дози до 960 мг препарату Герцептин® для підшкірного введення застосовувалися без несприятливих ефектів.

Побічні реакції.

Найбільш серйозні та/або найбільш часті побічні реакції в період лікування препаратом Герцептин® (форми випуску для внутрішньовенного і підшкірного введення) на сьогодні – це кардіотоксичність, реакції, пов'язані з введенням, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Профіль безпеки препарату Герцептин® для підшкірного введення (оцінювався у 298 і 297 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для внутрішньовенного і підшкірного введення відповідно) в основному дослідженні у пацієнтів з раннім раком молочної залози в цілому був подібним до відомого профілю безпеки препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення.

Серйозні побічні реакції (за критеріями NCI-CTCAE ≥ 3 , версія 3.0) однаковою мірою спостерігалися при застосуванні обох форм випуску препарату Герцептин® (52,3 % порівняно з 53,5 % при внутрішньовенному введенні і при підшкірному введенні відповідно).

Про такі побічні реакції повідомлялося з більшою частотою при підшкірному введенні препарату Герцептин®:

- серйозні побічні реакції (більшість з яких були виявлені у зв'язку із госпіталізацією пацієнтів або подовженням госпіталізації): 14,1 % при внутрішньовенному введенні препарату і 21,5 % при підшкірному введенні. Різниця в частоті серйозних побічних реакцій між двома формами введення в основному була зумовлена інфекціями з чи без нейтропенії (4,4 % порівняно з 8,1 %) і кардіальними розладами (0,7 % порівняно з 1,7 %);
- інфекції післяопераційної рани (тяжкі і/або серйозні): 1,7 % порівняно з 3 % при внутрішньовенному введенні і підшкірному введенні відповідно;
- реакції, пов'язані із введенням: 37,2 % порівняно з 47,8 % при внутрішньовенному введенні і підшкірному введенні відповідно під час фази лікування;
- артеріальна гіпертензія: 4,7 % порівняно з 9,8 % при внутрішньовенному введенні і підшкірному введенні відповідно.

Побічні реакції при внутрішньовенному введенні трастузумабу (у відповідній лікарській формі)

У цьому розділі використовуються такі категорії частоти: дуже поширені ($\geq 1/10$); поширені ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); непоширені ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко поширені ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко поширені ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити на основі наявних даних). У кожній групі побічні реакції вказані у порядку зменшення ступеня тяжкості.

Нижче представлено побічні реакції, про які повідомлялося при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення в режимі монотерапії або в комбінації з хіміотерапією в пілотних клінічних дослідженнях і при постмаркетинговому застосуванні. Всі терміни базуються на найвищому відсотковій побічних реакцій, зареєстрованих під час клінічних досліджень. Окрім того, включені терміни, про які повідомляли у післяреєстраційний період.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекції, назофарингіт; поширені – нейтропенічний сепсис, цистит, грип, синусит, шкірні інфекції, риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовидільних шляхів, фарингіт.

Новоутворення доброякісні та злоякісні (в тому числі кісти та поліпи): частота невідома – прогресуюча злоякісна неоплазія, прогресуюча неоплазія.

Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи: дуже поширені – фебрильна нейтропенія, анемія, нейтропенія, зменшення числа лейкоцитів/лейкопенія, тромбоцитопенія; частота невідома – гіпопротромбінемія, імунна тромбоцитопенія.

Порушення з боку імунної системи: поширені – гіперчутливість; рідко поширені – анафілактична реакція, анафілактичний шок.

Порушення обміну речовин та харчування: дуже поширені – зниження маси тіла/втрата ваги, анорексія; частота невідома – гіперкаліємія, синдром лізису пухлини.

Психічні розлади: дуже поширені – безсоння; поширені – тривожність, депресія.

Неврологічні розлади: дуже поширені – тремор¹, запаморочення, головний біль, парестезії, порушення смакових відчуттів; поширені – периферична нейропатія, артеріальна гіпертензія, сонливість.

Розлади з боку органів зору: дуже поширені – кон'юнктивіт, збільшення сльозотечі; поширені – сухість очей; частота невідома – набряк диска зорового нерва, крововиливи у сітківку.

Порушення з боку органів слуху та вестибулярного апарату: непоширені – глухота.

Кардіальні розлади: дуже поширені – артеріальна гіпотензія¹, артеріальна гіпертензія¹, нерегулярне серцебиття¹, відчуття серцебиття¹, зниження фракції викиду*; поширені – застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахіаритмія¹, кардіоміопатія, тріпотіння передсердь¹; непоширені – перикардіальний випіт; частота невідома – кардіогенний шок, -ритм галопу.

Судинні розлади: дуже поширені – припливи крові, поширені – артеріальна гіпотензія¹, вазодилатація.

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже

поширені – задишка, кашель, носова кровотеча, ринорея; поширені – пневмонія, астма, розлади з боку легень, плевральний випіт; непоширені – свистяче дихання¹, пневмоніт; частота невідома – фіброз легень, респіраторний дистрес, дихальна недостатність, інфільтрація легень, гострий набряк легень, гострий респіраторний дистрес синдром, бронхоспазм, гіпоксія, зниження насиченості киснем, набряк гортані, ортопноє, набряк легень, інтерстиціальна хвороба легень.

Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – діарея, блювання, нудота, набряк губ¹, біль у животі, диспепсія, запор, стоматит; поширені – геморої, сухість у роті.

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів: поширені – гепатоцелюлярні порушення, гепатит, чутливість печінки при пальпації; рідко поширені – жовтяниця.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені – еритема, висипання, набряк обличчя¹, алопеція, розлади з боку нігтів, синдром долонно-підшовної еритродизестезії; поширені – акне, сухість шкіри, підшкірні крововиливи, гіпергідроз, макулопапульозний висип, свербіж, дерматит, ламкість нігтів; непоширені – кропив'янка; частота невідома – ангіоневротичний набряк.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені – біль у суглобах, ригідність м'язів¹, біль у м'язах; поширені – артрит, біль у спині, біль у кістках, спазми м'язів, біль у шиї, біль в кінцівках.

Розлади з боку нирок та сечовидільної системи: поширені – порушення з боку нирок; частота невідома – мембранозний гломерулонефрит, гломерулонефropатія, ниркова недостатність.

Вагітність, післяпологові та перинатальні розлади: частота невідома – олігогідрамніон, ниркова гіпоплазія, легенева гіпоплазія.

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз: поширені – запалення молочної залози/мастит.

Загальні розлади та розлади в місці введення: дуже поширені – астенія, біль у грудній клітці, озноб, втомлюваність, грипоподібні симптоми, інфузійні реакції, болі, гарячка, запалення слизових оболонок, периферичний набряк; поширені – нездужання, набряк.

Травми, отруєння, процедурні ускладнення: поширені – забій.

Побічні реакції, які були асоційовані з летальним наслідком.

¹ Побічні реакції, які в основному асоціюються з реакціями, пов'язаними з введенням.

Про точний відсоток вказаних побічних реакцій не повідомлялося.

*Спостерігалися при застосуванні комбінованої терапії після терапії антрациклінами і в комбінації з таксанами.

Окремі побічні реакції

Кардіальна дисфункція

Застійна серцева недостатність (II–IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]) є поширеною побічною реакцією при лікуванні препаратом Герцептин®. Застійна серцева недостатність асоціювалася з летальним наслідком. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин®, спостерігалися такі симптоми кардіальної дисфункції: задишка, ортопное, посилення кашлю, набряк легень, S3-галоп, зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ «Особливості застосування»).

В ході трьох основних досліджень раннього раку молочної залози при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення у режимі ад'ювантної терапії у комбінації з хіміотерапією частота кардіальної дисфункції 3/4 ступеня (зокрема симптоматична застійна серцева недостатність) була подібною у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію (не отримували Герцептин®), і у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® після таксанів (0,3–0,4 %). Частота була найвищою у пацієнтів, які отримували Герцептин® одночасно з таксанами (2 %). В неоад'ювантному режимі лікування досвід одночасного застосування препарату Герцептин® і низькодозової схеми антрациклінів обмежений (див. розділ «Особливості застосування»).

Коли препарат Герцептин® застосовувався після завершення ад'ювантної хіміотерапії, серцева недостатність III–IV класу за NYHA спостерігалася у 0,6 % пацієнтів у групі лікування протягом одного року з медіаною спостереження 12 місяців. В дослідженні BO16348 з медіаною спостереження 8 років частота тяжкої застійної серцевої недостатності (класи III та IV за NYHA) в групі препарату Герцептин® через 1 рік лікування становила 0,8 % і частота симптоматичної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня і безсимптомної дисфункції лівого шлуночка становила 4,6 %.

Оборотність тяжкої застійної серцевої недостатності (визначена як наслідок отримання принаймні двох послідовних значень фракції викиду лівого шлуночка ≥ 50 % після виникнення явища) спостерігалася у 71,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин®. Оборотноість симптоматичної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня і безсимптомної дисфункції лівого шлуночка була продемонстрована у 79,5 % пацієнтів. Приблизно 17 % явищ, пов'язаних з кардіальною дисфункцією, виникали після завершення терапії препаратом Герцептин®.

В ході основного дослідження у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення частота кардіальної дисфункції варіювала від 9 % до 12 % при комбінованому лікуванні з паклітакселом порівняно з 1–4 % у групі монотерапії паклітакселом. При монотерапії частота становила 6–9 %. Найбільша частота кардіальної дисфункції спостерігалася у пацієнтів, які отримували Герцептин® одночасно з антрацикліном/циклофосфамідом (27 %), і є суттєво більшою, ніж при застосуванні лише антрацикліну/циклофосфаміду (7–10 %). У наступному дослідженні з проспективним моніторингом кардіальної функції частота симптоматичної застійної серцевої недостатності становила 2,2 % у пацієнтів, які отримували Герцептин® і доцетаксел, порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували лише доцетаксел. У більшості пацієнтів (79 %), у яких розвинулась кардіальна дисфункція в цих дослідженнях, стан покращився після отримання стандартного лікування застійної серцевої недостатності.

Реакції, пов'язані із введенням/гіперчутливість

При застосуванні препарату Герцептин® під час клінічних досліджень спостерігалися реакції, пов'язані із введенням/реакції гіперчутливості, такі як озноб і/або гарячка, задишка, артеріальна гіпотензія, свистяче дихання, бронхоспазм, тахікардія, зниження насиченості

киснем, респіраторний дистрес, висипання, нудота, блювання і головний біль (див. розділ «Особливості застосування»). Частота реакцій, пов'язаних із введенням, усіх ступенів тяжкості варіювала в різних дослідженнях залежно від показання, методів збору даних і від того, застосовувався трастузумаб як монотерапія чи одночасно з хіміотерапією.

Анафілактичні реакції спостерігалися в окремих випадках.

Гематологічна токсичність

Фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія спостерігалися дуже часто. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик нейтропенії може бути дещо підвищений при застосуванні трастузумабу з доцетакселом після терапії антрациклінами.

Явища з боку легень

При застосуванні препарату Герцептин® виникали тяжкі побічні реакції з боку легень і асоціювалися з летальним наслідком. Серед них спостерігалися, але не обмежувалися лише ними, інфільтрація легень, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень, дихальна недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Окремі побічні реакції, які виникали при застосуванні підшкірної форми препарату

Реакції, пов'язані із введенням

В ході основного дослідження частота реакцій, пов'язаних із введенням, усіх ступенів тяжкості становила 37,2 % при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення і 47,8 % при застосуванні препарату Герцептин® для підшкірного введення під час фази лікування; про тяжкі реакції 3 ступеня тяжкості повідомлялося у 2 % і 1,7 % пацієнтів відповідно, тяжкі реакції 4 і 5 ступеня тяжкості не спостерігалися. Всі тяжкі реакції, пов'язані із введенням, виникали під час одночасного застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення і хіміотерапії. Найбільш частою тяжкою реакцією була лікарська непереносимість.

Системні реакції включали гіперчутливість, артеріальну гіпотензію, тахікардію, кашель і задишку. Місцеві реакції включали еритему, свербіж, набряк, висипання і біль в місці ін'єкції.

Інфекції

Частота тяжких інфекцій (за критеріями NCI-CTCAE ≥ 3 ступеня тяжкості) становила 5% порівняно з 7,1 % в групах застосування препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення і для підшкірного введення відповідно.

Частота серйозних інфекцій (більшість з яких були ідентифіковані у зв'язку з госпіталізацією пацієнтів або подовженням госпіталізації) становила 4,4 % у групі застосування препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення і 8,1 % у групі застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення. Різниця між двома формами випуску в основному спостерігалася під час ад'ювантної фази лікування (монотерапія) і в основному була за рахунок післяопераційних інфекцій ран, але також за рахунок різних інших інфекцій, таких як інфекції дихальних шляхів, гострий пієлонефрит і сепсис. Процес видужання при вказаних інфекціях тривав в середньому 13 днів у групі застосування препарату Герцептин® для

внутрішньовенного введення і протягом в середньому 17 днів у групі застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення.

Артеріальна гіпертензія

В ході основного дослідження спостерігалось більше ніж вдвічі пацієнтів, у яких була зареєстрована артеріальна гіпертензія усіх ступенів тяжкості, в групі застосування препарату Герцептин® для підшкірного введення (4,7 % порівняно з 9,8 % у групах внутрішньовенного і підшкірного введення препарату Герцептин® відповідно), а також спостерігалася більша кількість пацієнтів з тяжкою артеріальною гіпертензією (за критеріями NCI-CTCAE ≥ 3 ступеня тяжкості): < 1 % порівняно з 2 % в групах внутрішньовенного і підшкірного введення препарату Герцептин® відповідно. Усі, окрім одного пацієнта, у кого була зареєстрована тяжка артеріальна гіпертензія, в анамнезі мали артеріальну гіпертензію ще до початку дослідження. Деякі з тяжких випадків артеріальної гіпертензії розвинулися в день ін'єкції.

Імуногенність

У дослідженні неоад'ювантного/ад'ювантного режиму лікування пацієнтів із раннім раком молочної залози (BO2227) медіана періоду спостереження перевищила 70 місяців і у 10,1 % (30/296) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для внутрішньовенного введення, і у 15,9 % (47/295) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для підшкірного введення, виробилися антитіла до трастузумабу. Нейтралізуючі антитіла до трастузумабу були виявлені у зразках після початкового рівня у 2 із 30 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для внутрішньовенного введення, та у 3 із 47 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для підшкірного введення. У

21 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин® для підшкірного введення, виробилися антитіла до допоміжної речовини гіалуронідази (rHuPH20).

Клінічне значення вироблення цих антитіл невідоме. Наявність антитіл до трастузумабу не мала жодного негативного впливу на фармакокінетику, ефективність (визначену на основі повної патологічної відповіді та виживаності без подій) та показники безпеки, що розраховані на основі частоти виникнення інфузійних реакцій, пов'язаних із внутрішньовенним і підшкірним введенням препарату Герцептин®.

Перехід від застосування препарату Герцептин® внутрішньовенної форми введення до препарату Герцептин® підшкірної форми введення і навпаки.

У дослідженні MO22982 вивчали перехід від застосування препарату Герцептин® внутрішньовенної форми введення до препарату Герцептин® підшкірної форми введення. Основною метою було оцінити, який зі шляхів введення трастузумабу – внутрішньовенний або підшкірний – є більш бажаним для пацієнта. У цьому перехресному із двома групами дослідженні були задіяні 2 когорти (пацієнтам однієї застосовували препарат для підшкірного введення у флаконах, другій – препарат для підшкірного застосування у системі для введення); 488 пацієнтів були рандомізовані до однієї із двох різних груп застосування препарату Герцептин® за такими схемами протягом 3-х тижнів: внутрішньовенне введення (в/в) [цикли 1-4]→ підшкірне введення (п/ш) [цикли 5-8] або п/ш [цикли 1-4]→ в/в [цикли 5-8]. Серед учасників були як ті, кому раніше не застосовували в/в Герцептин® (20,3%), так і ті, кому вже вводили Герцептин® внутрішньовенно (79,7%). Частота побічних реакцій (будь-якого ступеня тяжкості) у групі лікування за схемою в/в→п/ш (до якої увійшли учасники когорт застосування п/ш препарату у флаконах і у системі для введення) до переходу (цикли 1-4) становила 53,8%, після переходу (цикли 5-8) – 56,4%. У групі схеми п/ш→в/в (до якої увійшли учасники когорт

застосування п/ш препарату у флаконах і у системі для введення) частота побічних реакцій (будь-якого ступеня тяжкості) до переходу становила 65,4%, після переходу на в/в шлях введення – 48,7%. Частота серйозних побічних реакцій, побічних реакцій ступеня тяжкості 3 і випадків припинення терапії через побічні реакції до переходу на інший шлях введення (цикли 1-4) була низькою (<5%) і подібною до частоти після переходу (цикли 5-8). Випадків побічних реакцій ступеня тяжкості 4 або 5 зареєстровано не було.

Термін придатності.

1 рік і 9 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С в оригінальній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

Форма випуску для підшкірного введення препарату: Герцептин® є готовим до використання розчином, який не слід змішувати або розводити з іншими препаратами.

Не спостерігалась несумісність між інгредієнтами препарату Герцептин® для підшкірного введення та матеріалом шприца (поліпропілен чи полікарбонат), голками з нержавіючої сталі для перенесення та ін'єкції та поліетиленовими конусними пробками Люера.

Упаковка.

Флакон об'ємом 6 мл (по 5 мл розчину для ін'єкцій у флаконі), по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія