

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕРЦЕПТИН® (HERCEPTIN®)

Склад:

діюча речовина: trastuzumab;

1 однодозовий флакон з ліофілізатом містить трастузумабу 150 мг; 1 багатодозовий флакон з ліофілізатом містить трастузумабу 440 мг;

1 мл приготовленого (відновленого) розчину містить трастузумабу 21 мг;

допоміжні речовини: L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, α, α -трегалози дигідрат, полісорбат 20;

розчинник: бактеріостатична вода для ін'єкцій – 20 мл, що містить 1,1 % бензилового спирту та воду для ін'єкцій.

Лікарська форма. Ліофілізат для концентрату для розчину для інфузій по 150 мг або по 440 мг.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою ліофілізат від білого до блідо-жовтого кольору. Відновлений розчин – прозора або злегка опалесцююча рідина безбарвного або блідо-жовтого кольору. Розчинник являє собою прозору безбарвну або майже безбарвну рідину.

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

Код АТХ L01F D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне каппа-антитіло класу IgG₁,

отримане з клітин яєчників китайського хом'яка, яке містить мишачі гіперваріабельні ділянки варіабельної частини. Антитіло специфічно зв'язується з позаклітинним доменом рецептора 2 епідермального фактора росту людини (HER2).

Протоонкоген HER2 (або c-erbB2) кодує трансмембранний рецептороподібний одноланцюговий білок з молекулярною масою 185 кДа, що структурно подібний до рецептора епідермального фактора росту. Гіперекспресія HER2 спостерігається в 15-20 % усіх випадків первинного раку молочної залози. Загальна частота HER2-позитивного метастатичного раку шлунка, що спостерігалася під час скринінгу для дослідження BO18255, становить 15 % за результатами позитивних аналізів IHC3 або IHC2 /FISH або 22,1 % при використанні більш широкого визначення, згідно з яким позитивних результатів IHC3 або FISH достатньо для визначення позитивного статусу HER2. Ампліфікація гена HER2 призводить до зростання експресії білка HER2 на поверхні цих клітин пухлини, що в свою чергу викликає потужну активацію рецептора HER2.

Дослідження за участю пацієнок з раком молочної залози показали, що у хворих з пухлинною гіперекспресією HER2 тривалість виживання без ознак захворювання менша, ніж у хворих без пухлинної гіперекспресії HER2.

Дослідження на тваринах та дослідах в умовах *in vitro* показали, що трастузумаб інгібує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2. Трастузумаб є медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності. *In vitro* антитілозалежна клітинна цитотоксичність трастузумабу переважно спрямована на пухлинні клітини з гіперекспресією HER2.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику трастузумабу оцінювали у ході фармакокінетичного популяційного аналізу моделі з використанням об'єднаних даних 1582 пацієнтів, які отримували Герцептин® внутрішньовенно (18 досліджень I, II та III фази).

Абсорбція

Не застосовне.

Розподіл

У таблицях 1 і 2 наведено прогнозовані у популяції ФК експозиції (із зазначенням від 5-го до 95-го перцентилів) та значення ФК параметрів при клінічно значущих концентраціях препарату ($C_{\max}$ та $C_{\min}$) для пацієнтів з раком молочної залози та метастатичним раком шлунка, які отримували лікування за схваленими схемами 1 раз на тиждень та 1 раз на 3 тижні.

Таблиця 1

Прогнозовані у популяції значення ФК експозиції у циклі 1 (з медіаною 5-95 перцентилів) для внутрішньовенних схем лікування пацієнтів з раком молочної залози та метастатичним раком шлунка

Дозування	Тип первинної пухлини	N	$C_{\min}$ (мкг/мл)	$C_{\max}$ (мкг/мл)	AUC (мкг.добу/мл)
-----------	-----------------------	---	------------------------	------------------------	----------------------

8 мг/кг 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	метастатичний рак молочної залози/рак молочної залози на ранніх стадіях	1195	29,4 (5,8-59,5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	метастатичний рак шлунка	274	23,1 (6,1-50,3)	132 (84,2-225)	1109 (588-1938)
4 мг/кг 2 мг/кг 1 раз на тиждень	метастатичний рак молочної залози/рак молочної залози на ранніх стадіях	1195	37,7 (12,3-70,9)	88,3 (58-144)	1066 (586-1754)

Таблиця 2

Прогнозовані у популяції значення ФК експозиції у рівноважному стані (з медіаною 5-95 перцентилів) для внутрішньовенних схем лікування пацієнтів з раком молочної залози та метастатичним раком шлунка

Дози	Тип первинної пухлини	N	C _{min} ,ss (мкг/мл)	C _{max} ,ss (мкг/мл)	AUC (мкг.добу/мл)	Час досягнення рівноважного стану (тижні)	Загальний діапазон кліренсу у рівноважному стані (л/добу)
8 мг/кг 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	метастатичний рак молочної залози/рак молочної залози на ранніх стадіях	1195	47,4 (5 - 115)	179 (107 -309)	1794 (673 - 3618)	12	0,173 - 0,283
	метастатичний рак шлунка	274	32,9 (6,1 -88,9)	131 (72,5 -251)	1338 (557 - 2875)	9	0,189 - 0,337
4 мг/кг 2 мг/кг 1 раз на тиждень	метастатичний рак молочної залози/рак молочної залози на ранніх стадіях	1195	66,1 (14,9 -142)	88,3 (58 - 144)	1765 (647 - 3578)	12	0,201 - 0,244

Метаболізм

Не застосовне.

Виведення

Період виведення трастузумабу оцінювали після внутрішньовенного та підшкірного введення, використовуючи відповідні популяційні ФК моделі. Результати цих досліджень демонструють, що принаймні у 95 % пацієнтів через 7 місяців після отримання останньої дози концентрація трастузумабу у сироватці крові становила < 1 мкг/мл (приблизно 3 % від прогнозованої у популяції C_{min},ss, або близько 97 % вимивання).

Вивільнені антигени у кровотоці

Рак молочної залози: вимірювані концентрації циркулюючого позаклітинного домену рецепторів HER2 (вивільненого антигену) спостерігаються у сироватці крові 64 % пацієнтів з раком молочної залози та гіперекспресією HER2 (до 1880 нг/мл; медіана значення - 11 нг/мл). Більш вірогідно, що мінімальна концентрація трастузумабу менша у пацієнтів з більш високим

вихідним рівнем вивільнених антигенів. При щотижневому введенні препарату у більшості пацієнтів з підвищеними рівнями вивільнених антигенів цільова сироваткова концентрація трастузумабу досягалася до тижня 6. Не спостерігалось значущого взаємозв'язку між вихідним рівнем вивільненого антигену та клінічною відповіддю на лікування.

Дані щодо рівнів вивільненого антигену у пацієнтів з раком шлунка або гастроезофагеального з'єднання відсутні.

Лінійність/нелінійність

Профіль «концентрація-час» трастузумабу характеризувався двокомпонентною моделлю з паралельним лінійним та нелінійним виведенням із центрального компартмента. Через нелінійний характер виведення загальний кліренс збільшується зі зменшенням концентрації. Лінійний кліренс становив 0,127 л/добу при раку молочної залози (метастатичний рак молочної залози/рак молочної залози на ранніх стадіях) і 0,176 л/добу при метастатичному раку шлунка. Максимальна швидкість виведення (V_{max}) при нелінійному виведенні становила 8,81 мг/добу, а константа Міхаеліса – Ментен (K_m) дорівнювала 8,92 мг/л. Об'єм центрального компартмента – 2,62 л для пацієнтів з раком молочної залози та 3,63 л для пацієнтів з метастатичним раком шлунка.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти з порушенням функції печінки

Детальні дослідження фармакокінетики не проводилися за участю пацієнтів з порушенням функції печінки.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Детальні дослідження фармакокінетики не проводилися за участю пацієнтів з порушенням функції нирок.

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що порушення функції нирок не впливає на розподіл трастузумабу.

Продемонстровано, що рівень креатиніну у сироватці крові не впливає на фармакологічний розподіл трастузумабу.

Пацієнти літнього віку

Детальні дослідження фармакокінетики не проводилися за участю пацієнтів літнього віку. Вік пацієнта не впливає на фармакокінетику трастузумабу.

Клінічні характеристики.

Показання.

Рак молочної залози

Перед початком застосування препарату Герцептин® необхідно довести наявність у пацієнтів гіперекспресії HER2 у тканині пухлини – або за допомогою імуногістохімічного аналізу (забарвлення має оцінюватися на 3+), або за допомогою методів молекулярної біології

(виявлення ампліфікації гена HER2 за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* [FISH] або хромогенної гібридизації *in situ* [CISH]).

Метастазуючий рак молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- у вигляді монотерапії, якщо пацієнти вже одержали одну або кілька схем хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом, якщо пацієнти ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази пацієнтам у постменопаузі з метастатичним раком молочної залози з гормонпозитивним рецепторним статусом, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання.

Відсутні дані щодо пацієнтів з раком молочної залози, які отримували ад'ювантну терапію препаратом Герцептин® на ранній стадії захворювання.

Рак молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2 (ранні стадії):

- після проведення хірургічного втручання; завершення хіміотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та, якщо це може бути застосовано, променевої терапії;
- 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® як ад'ювантної терапії для лікування місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин, діаметр яких > 2 см.

Метастатичний рак шлунка або рак гастроезофагеального з'єднання

Препарат Герцептин® у комбінації з капецитабіном чи внутрішньовенним 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка чи гастроезофагеального з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Препарат Герцептин® слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним раком шлунка із пухлинною гіперекспресією HER2, тобто із рівнем експресії 2, визначеним за методом імуногістохімічного аналізу (ІГХ), та позитивним результатом аналізу за методом FISH або за методом гібридизації зі сріблом *in situ* (SISH), або з рівнем експресії 3 за результатами валідованого ІГХ-аналізу.

Протипоказання.

Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, білків клітин яєчників китайського хом'яка або будь-яких інших компонентів препарату чи розчинника.

Не можна одночасно застосовувати Герцептин® і антрацикліни для лікування метастатичного раку молочної залози або як ад'ювантну терапію. У схемі неoad'ювантного лікування одночасне

застосування препарату Герцептин® і антрациклінів слід проводити з обережністю і тільки пацієнтам, які раніше не отримували хіміотерапію

Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях або супутніми захворюваннями.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Спеціальні дослідження взаємодій препарату Герцептин® з іншими лікарськими засобами у людини не проводилися. Клінічно значущих взаємодій із лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних умовах одночасно з препаратом Герцептин®, не спостерігалось.

Фармакокінетичні взаємодії

Дані in vivo

У дослідженнях, в яких Герцептин® застосовували у терапевтичних дозах у комбінації з доцетакселом, карбоплатином або анастрозолом, змін у фармакокінетиці цих препаратів або трастузумабу не відзначалося.

Концентрації паклітакселу та доксорубіцину (а також їхніх основних метаболітів 6- α -гідроксил-паклітакселу [POH] та доксорубіцинолу [DOL]) у присутності трастузумабу залишалися незміненими. Однак трастузумаб може підвищувати загальну експозицію одного метаболіту доксорубіцину – 7-дезоксид-13-дигідро-доксорубіцинону (D7D). Біодоступність D7D та клінічний вплив підвищеного рівня цього метаболіту невідомі. Зміни концентрації трастузумабу у присутності паклітакселу та доксорубіцину не спостерігалися.

Результати піддослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами, в якому оцінювали фармакокінетику капецитабіну та цисплатину при застосуванні з трастузумабом або без, свідчать про те, що експозиція біологічно активних метаболітів (наприклад 5-ФУ) капецитабіну не змінювалася при супутньому застосуванні цисплатину або цисплатину у комбінації з трастузумабом. Однак при застосуванні у комбінації з трастузумабом було відзначено вищі концентрації капецитабіну та більш тривалий період його напіввиведення. Дані також свідчать, що фармакокінетика цисплатину не змінювалася при супутньому застосуванні капецитабіну або капецитабіну із трастузумабом.

Особливості застосування.

Герцептин® у багатодозовому флаконі (бензиловий спирт)

Розчинник для препарату Герцептин® (бактеріостатична вода для ін'єкцій, що постачається з препаратом у флаконі дозуванням 440 мг) містить 220 мг бензинового спирту/20 мл як консервант. Бензиловий спирт може спричинити алергічні реакції. Із застосуванням бензинового спирту пов'язаний ризик серйозних побічних реакцій, включаючи порушення дихання (так званий «гаспінг-синдром») у дітей молодшого віку. Лікарський засіб не слід застосовувати новонародженим та дітям молодшого віку.

При призначенні препарату Герцептин® пацієнтам із гіперчутливістю до бензинового спирту препарат слід розводити виключно водою для ін'єкцій, при цьому з кожного флакона можна відбирати тільки разову дозу. Невикористані залишки препарату слід знищити.

Стерильна вода для ін'єкцій, що використовується для розведення вмісту однодозового флакона 150 мг, не містить бензилового спирту.

Інфузійні реакції

Серйозні інфузійні побічні реакції, а саме типові симптоми, такі як задишка, артеріальна гіпотензія, нудота, гарячка, бронхоспазм, тахікардія, знижене насичення киснем, кропив'янка і висипання, рідко відзначалися у пацієнтів в період застосування препарату Герцептин®. Вказані явища можуть бути проявами інфузійних реакцій та мати відстрочений початок. З метою зниження ризику виникнення інфузійних реакцій можна застосовувати премедикацію.

За станом пацієнтів слід спостерігати щодо виникнення інфузійних реакцій. Переривання інфузії може допомогти контролювати такі симптоми. Інфузію можна відновити, коли симптоми зменшаться. Для лікування цих симптомів можна застосовувати анальгетичні/жарознижувальні засоби, такі як петидин або парацетамол, або антигістамінний засіб, такий як дифенгідрамін. Реакції тяжкого ступеня успішно лікували за допомогою симптоматичної терапії, зокрема застосування кисню, бета-агоністів та кортикостероїдів. Рідко такі реакції асоціювалися з потенційно летальними клінічними наслідками. Ризик розвитку летальних інфузійних реакцій підвищений у пацієнтів із задишкою у спокої, спричиненою метастазами в легенях або супутніми захворюваннями, тому таким пацієнтам протипоказано застосовувати препарат Герцептин® (див. розділ «Протипоказання»). Інфузійні реакції іноді важко відрізнити від реакцій гіперчутливості.

Кардіотоксичність

В період застосування препарату Герцептин® спостерігається підвищений ризик розвитку застійної серцевої недостатності II-IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA) або безсимптомної серцевої дисфункції. Такі явища спостерігалися під час застосування препарату Герцептин® як монотерапії або у комбінації з таксанами після лікування антрацикліном (доксорубіцином або епірубіцином). Серцева недостатність може бути середнього або тяжкого ступеня та призводити до смерті (див. розділ «Побічні реакції»). Слід дотримуватися обережності при лікуванні пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень (наприклад пацієнтів з артеріальною гіпертензією, документованою ішемічною хворобою серця, застійною серцевою недостатністю, діастолічною дисфункцією, пацієнтів літнього віку).

Не можна одночасно застосовувати Герцептин® і антрацикліни для лікування метастатичного раку молочної залози або як ад'ювантну терапію. У схемі неоад'ювантного лікування одночасне застосування препарату Герцептин® і антрациклінів слід проводити з обережністю і тільки пацієнтам, які раніше не отримували хіміотерапію (див. розділ «Протипоказання»). Максимальна кумулятивна доза при лікуванні низькими дозами антрациклінів не повинна перевищувати 180 мг/м² (доксорубіцин) або 360 мг/м² (епірубіцин). Якщо пацієнти отримували одночасно низькі дози антрациклінів і препарат Герцептин® як неоад'ювантну терапію, застосовувати додаткову цитотоксичну хіміотерапію після хірургічного втручання не потрібно. Клінічний досвід проведення неоад'ювантної терапії пацієнтам віком понад 65 років обмежений.

Більшість симптоматичних побічних реакцій з боку серця виникали в перші 18 місяців, незалежно від схеми лікування. Зростання кумулятивної частоти після 3 років не відзначалося. В більшості випадків стан функції лівого шлуночка покращувався після припинення терапії препаратом Герцептин® та/або початку застосування кардіологічного препарату.

Симуляції популяційної фармакокінетичної моделі вказують на те, що трастузумаб може залишатися у кровообігу протягом 7 місяців після припинення лікування препаратом Герцептин® при його внутрішньовенному або підшкірному введенні (див. розділ «Фармакокінетика»). У пацієнтів, які отримують антрацикліни після припинення лікування препаратом Герцептин®, можливо, підвищується ризик розвитку кардіотоксичності.

Якщо можливо, слід уникати терапії на основі антрацикліну протягом 7 місяців після припинення застосування препарату Герцептин®.

Всі пацієнти перед початком лікування препаратом Герцептин®, особливо ті, хто раніше одержував антрацикліни, повинні пройти ретельне кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу, фізикальний огляд, ЕКГ, ехокардіографію та/або радіоізотопну вентрикулографію (MUGA). Моніторинг з метою раннього виявлення пацієнтів, у яких розвинулася серцева дисфункція, слід проводити за допомогою кардіологічного обстеження на вихідному рівні, кожні 3 місяці під час лікування і кожні 6 місяців після закінчення лікування протягом 24 місяців з дати останнього введення препарату Герцептин®. У пацієнтів, які отримують хіміотерапію із застосуванням антрациклінів, рекомендується проводити подальший моніторинг і повторювати його щорічно до 5 років після останнього введення препарату Герцептин® або довше, якщо спостерігається постійне зменшення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Якщо ФВЛШ знижується на 10 або більше відсоткових пунктів від початкового значення або знижується до менше 50 %, терапію препаратом Герцептин® слід припинити і провести повторне дослідження ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ за цей час не покращується або ще погіршується або якщо розвивається клінічно значуща серцева недостатність, застосування препарату Герцептин® слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризики. При виникненні у пацієнта безсимптомного порушення функції серця моніторинг слід проводити частіше (наприклад кожні 6–8 тижнів). За наявності стійкого зниження функції лівого шлуночка, навіть у разі відсутності симптомів, необхідно розглянути доцільність припинення терапії препаратом Герцептин®, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризики. Таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога та продовжувати моніторинг.

Безпека поновлення або продовження лікування препаратом Герцептин® пацієнтів, у яких розвинулася кардіотоксичність, проспективно не вивчалася. У разі розвитку симптоматичної серцевої недостатності під час терапії препаратом Герцептин® лікувати її слід стандартними засобами, які застосовують для терапії серцевої недостатності. Стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася серцева недостатність або безсимптомна серцева дисфункція у базових дослідженнях, покращився при застосуванні інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), блокаторів ангіотензинових рецепторів і бета-блокаторів.

Ад'ювантне та неоад'ювантне лікування

Пацієнтів з інфарктом міокарда в анамнезі, стенокардією, яка потребує лікування, застійною серцевою недостатністю в анамнезі або нині (II–IV функціональний клас за класифікацією NYHA), іншими кардіоміопатіями, аритмією, яка потребує лікування, клінічно значущими захворюваннями клапанів серця, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (дозволялося включати у дослідження пацієнтів з артеріальною гіпертензією, контрольованою за допомогою стандартної медикаментозної терапії) та гемодинамічно значущим перикардіальним ексудатом не включали у клінічні дослідження ад'ювантної терапії раку

молочної залози препаратом Герцептин®.

У пацієнтів з раком молочної залози на ранніх стадіях спостерігалось збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних явищ з боку серця при застосуванні препарату Герцептин® після хіміотерапії, що містить антрациклін, у порівнянні з такою при застосуванні схем терапії доцетакселом або карбоплатином, що не включали антрациклін. Частота таких явищ була вищою при одночасному застосуванні препарату Герцептин® з таксанами, ніж при їх послідовному застосуванні. Незалежно від схеми, яка застосовувалася, більшість симптоматичних явищ з боку серця спостерігалися протягом перших 18 місяців.

Факторами ризику розвитку явищ з боку серця були літній вік (> 50 років), низький початковий рівень і зниження ФВЛШ ($< 55\%$), знижена ФВЛШ до або після початку застосування паклітакселу, препарату Герцептин® та попереднє або одночасне застосування антигіпертензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували Герцептин® після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик серцевої дисфункції був асоційований з вищою кумулятивною дозою антрацикліну, який застосовувався до початку лікування препаратом Герцептин®, і високим індексом маси тіла ($IMT > 25 \text{ кг/м}^2$).

Реакції з боку легенів

Побічні реакції тяжкого ступеня з боку легенів спостерігалися на фоні застосування препарату Герцептин® у постмаркетинговий період (див. розділ «Побічні реакції»); інколи ці явища мали летальні наслідки і могли виникати як прояв інфузійної реакції та мали відстрочений початок. Окрім того, відзначалися випадки інтерстиційного захворювання легенів, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність.

Фактори ризику інтерстиційної хвороби легенів включають попереднє або супутнє застосування інших протипухлинних засобів, здатних призводити до розвитку інтерстиційної хвороби легенів, таких як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променева терапія. У пацієнтів із задишкою у спокої, зумовленою метастазами у легенях або супутніми захворюваннями, існує ризик легеневих реакцій, тому таким пацієнтам не слід отримувати лікування препаратом Герцептин®.

-

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Герцептин® і протягом 7 місяців після закінчення лікування цим препаратом (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарський засіб чинить несприятливий фармакологічний вплив на вагітність та/або плід, та/або новонародженого.

Герцептин® не слід застосовувати під час вагітності, за винятком явної необхідності та якщо тільки потенційні переваги терапії для вагітної не перевищують можливого ризику для плода.

В період післяреєстраційного застосування препарату Герцептин® були зареєстровані випадки порушення розвитку нирок у плода (наприклад гіпоплазія нирок) та/або їхніх функцій, що

супроводжувалися олігогідрамніоном та іноді асоціювалися з летальною гіпоплазією легень плода, якщо жінка одержувала препарат Герцептин® в період вагітності.

Жінок, які завагітніли, слід проінформувати про можливість шкідливого впливу на плід. Якщо вагітна отримує лікування препаратом Герцептин® або якщо пацієнтка вагітніє під час лікування препаратом Герцептин® або протягом 7 місяців після застосування останньої дози препарату, показаний ретельний багатoproфільний медичний моніторинг.

Годування груддю

У дослідженні на лактуючих яванських макаках при застосуванні препарату Герцептин® у дозах, які до 25 разів перевищували тижневу підтримувальну дозу для людини (2 мг/кг маси тіла), було продемонстровано, що трастузумаб секретується в молоко. Наявність трастузумабу в сироватці крові новонароджених мавп не асоціювалася з будь-яким негативним впливом на їхній ріст чи розвиток від народження до віку 1 місяць. Невідомо, чи потрапляє трастузумаб у грудне молоко людини. Однак оскільки IgG людини секретуються в грудне молоко, а можлива шкідлива дія на дитину невідома, під час лікування препаратом Герцептин® не можна годувати груддю.

Фертильність

Невідомо, чи може препарат Герцептин® вплинути на репродуктивність при застосуванні вагітним.

Було проведено дослідження впливу на репродуктивність у яванських макак при застосуванні препарату Герцептин® у дозах, які до 25 разів перевищували тижневу підтримувальну дозу для людини (2 мг/кг маси тіла). Спостерігалася трансплацентарна передача трастузумабу протягом раннього (20–50 дні гестації) і пізнього (120–150 дні гестації) періоду розвитку плода. Однак не спостерігалася ознак шкоди для плода або ознак порушення фертильності.

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

Герцептин® має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами. При лікуванні препаратом Герцептин® можливі запаморочення і сонливість (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів із симптомами, пов'язаними із застосуванням препарату (див. розділ «Особливості застосування»), слід проінформувати, що їм не можна керувати автотранспортом і працювати з іншими механізмами, поки симптоми повністю не минуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Герцептин® має починатися під наглядом лікаря із досвідом лікування онкологічних хворих.

Тестування на пухлинну експресію HER2 до початку лікування препаратом Герцептин® є обов'язковим (див. розділ «Показання»).

Препарат Герцептин® слід вводити тільки внутрішньовенно краплинно. **Вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно не можна!**

З метою уникнення помилок при застосуванні препарату важливо перевірити етикетки флаконів, щоб переконатися, що готується і вводиться Герцептин® (трастузумаб), а не Кадсила® (трастузумабу емтанзин).

Для забезпечення відстеження біологічних лікарських засобів рекомендується, щоб торговельну назву та номер партії було задокументовано при кожному призначенні.

Нижче наведено початкові та підтримувальні дози, рекомендовані при монотерапії та при застосуванні препарату у комбінації із хіміотерапією.

Метастатичний рак молочної залози – однокитижева схема

Монотерапія

Навантажувальна доза: 4 мг/кг маси тіла у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної краплинної інфузії.

Підтримувальні дози: 2 мг/кг маси тіла на тиждень. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, то препарат можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії.

Комбінована терапія з паклітакселом або доцетакселом

У разі комбінованої терапії препарат Герцептин® вводять у тих самих дозах, що і при монотерапії. Паклітаксел або доцетаксел вводять наступного дня після першої інфузії препарату Герцептин®. В подальшому паклітаксел або доцетаксел можна вводити з 3-тижневими інтервалами одразу після введення підтримувальної дози препарату Герцептин®, якщо його попереднє введення переносилося добре. Дози паклітакселу або доцетакселу вказано в інструкціях для медичного застосування цих лікарських засобів.

Комбінована терапія з інгібіторами ароматази

У разі комбінованої терапії препарат Герцептин® вводять у тих самих дозах, що і при монотерапії. У базовому дослідженні препарат Герцептин® та анастрозол застосовували в день 1. Обмежень щодо відносного часу введення при супутньому застосуванні препаратів не було. Дози анастрозолу вказано в його інструкції про медичне застосування. Якщо пацієнтка отримує тамоксифен, його прийом слід припинити щонайменше за день до початку комбінованої терапії.

Метастатичний рак молочної залози – застосування один раз на 3 тижні

Монотерапія та комбінована терапія

Як альтернатива щотижневому застосуванню, при монотерапії, а також у разі комбінації препарату Герцептин® із паклітакселом, доцетакселом або інгібітором ароматази рекомендується введення препарату 1 раз на 3 тижні.

Навантажувальна доза: 8 мг/кг маси тіла, через 3 тижні ввести препарат в дозі 6 мг/кг маси тіла; далі *підтримувальна доза:* 6 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні. Препарат вводять у вигляді інфузії протягом приблизно 90 хвилин. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, препарат можна вводити у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Ранні стадії раку молочної залози

При нижченаведених схемах препарат Герцептин® застосовують до виникнення рецидиву хвороби або протягом 52 тижнів.

Щотижневе введення

При щотижневому застосуванні початкова доза становить 4 мг/кг маси тіла; в подальшому вводять по 2 мг/кг маси тіла щотижня.

Застосування 1 раз на 3 тижні

Навантажувальна доза: 8 мг/кг маси тіла.

Підтримувальна доза: 6 мг/кг маси тіла; першу підтримувальну дозу вводять через 3 тижні після початкової дози.

Якщо препарат Герцептин® після комбінації із хіміотерапією продовжують застосовувати як монотерапію, препарат вводять по 6 мг/кг маси тіла з 3-тижневими інтервалами.

Метастатичний рак шлунка або рак гастроезофагеального з'єднання – застосування один раз на 3 тижні

Навантажувальна доза: 8 мг/кг маси тіла; через 3 тижні препарат вводять у дозі 6 мг/кг маси тіла.

Підтримувальна доза: 6 мг/кг маси тіла, повторюючи введення препарату з 3-тижневими інтервалами. Препарат вводять у вигляді інфузії протягом приблизно 90 хвилин. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, підтримувальну дозу можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії.

Тривалість лікування

Пацієнтам з метастатичним раком молочної залози, пацієнтам з метастатичним раком шлунка або раком гастроезофагеального з'єднання слід отримувати лікування препаратом Герцептин® до прогресування захворювання або виникнення некерованої токсичності. У пацієнток з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування має становити 1 рік або до рецидиву захворювання, або до виникнення некерованої токсичності, залежно від того, що відбудеться раніше. Лікування ранніх стадій раку молочної залози не рекомендується проводити більше 1 року.

Пропущені дози

Якщо пропуск в плановому введенні трастузумабу становив 7 днів або менше, необхідно якомога скоріше (не чекаючи наступного планового циклу) ввести препарат у стандартній підтримувальній дозі (щотижнева схема дозування: 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 3-тижнева схема дозування: 6 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні). Подальші підтримувальні дози препарату Герцептин® слід вводити відповідно до встановленого графіка введення кожен тиждень або кожні 3 тижні.

Якщо перерва у введенні препарату становила більше 7 днів, необхідно знову ввести навантажувальну дозу трастузумабу у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної краплинної інфузії (щотижнева схема дозування: 4 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 3-тижнева схема

дозування: 8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні) якомога швидше. Подальші підтримувальні дози препарату Герцептин® (2 мг/кг маси тіла у разі щотижневого застосування, 6 мг/кг маси тіла при введенні 1 раз на 3 тижні) слід вводити на 7 або 21 день пізніше відповідно до встановленого графіка кожен тиждень або кожні 3 тижні.

Корекція дози через побічні ефекти

При виникненні інфузійної реакції (ІР) слід зменшити швидкість інфузії препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення або припинити інфузію та спостерігати за станом пацієнта до зникнення усіх симптомів, що спостерігалися (див. розділ «Особливості застосування»).

У клінічних дослідженнях дозу препарату Герцептин® не знижували. У період виникнення оборотної мієлосупресії, спричиненої хіміотерапією, хворі можуть продовжувати лікування препаратом Герцептин® за умови уважного контролю за ускладненнями, що виникли внаслідок нейтропенії. При цьому потрібно дотримуватися особливих вказівок щодо зменшення дози або відстрочення хіміотерапії.

Якщо фракція викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) знижується на 10 або більше відсоткових пунктів від початкового значення або знижується до менше 50 %, терапію препаратом Герцептин® слід тимчасово припинити і провести повторне дослідження ФВЛШ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВЛШ за цей час не покращується або ще погіршується або якщо розвивається симптоматична застійна серцева недостатність (ЗСН), слід ретельно обдумати питання щодо остаточного припинення лікування препаратом Герцептин®, якщо тільки користь від його застосування для конкретного пацієнта не перевищує ризики. Таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога та продовжувати моніторинг.

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Дані свідчать про відсутність зміни біодоступності препарату Герцептин® залежно від віку пацієнта (див. розділ «Фармакокінетика. Особливі групи пацієнтів»). Пацієнти віком ≥ 65 років не отримували зменшені дози препарату Герцептин® у клінічних дослідженнях.

Діти та підлітки

Безпека та ефективність застосування препарату Герцептин® дітям та підліткам (віком < 18 років) не вивчалися.

Правила приготування і зберігання розчину

Флакони по 150 мг для одноразового використання

Вміст одного флакона зі 150 мг препарату Герцептин® відновлюють (розводять) в 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не постачається разом з препаратом). Не можна застосовувати інші розчинники. У результаті отримують разову дозу об'ємом 7,4 мл з концентрацією трастузумабу 21 мг/мл і рН приблизно 6,0.

Щоб запобігти утворенню будь-якого осаду та подальшого зниження кількості розчиненого препарату Герцептин®, потрібно уникати струшування та надмірного піноутворення при відновленні препарату Герцептин® і приготуванні розведеного розчину для інфузії. Також слід уникати швидкого впорскування зі шприца.

Інструкція щодо приготування концентрату 150 мг у флаконі

Стерильним шприцом повільно ввести 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон з ліофілізованим порошком препарату Герцептин® для приготування концентрату для розчину для інфузій. Обережно погойдати флакон з боку в бік. Не струшувати!

При відновленні препарату нерідко утворюється невелика кількість піни. З метою уникнення цього необхідно дати розчину постояти близько 5 хвилин. Приготований концентрат повинен бути прозорим і безбарвним або мати блідо-жовтий колір. Розчин практично не має містити видимих часточок.

Флакони по 440 мг для багаторазового використання

Слід дотримуватися належної асептичної техніки приготування. Вміст одного флакона з 440 мг препарату Герцептин® відновлюють у 20 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій (постачається разом з препаратом і містить 1,1 % бензилового спирту). У результаті отримують концентрат розчину, придатний для багаторазового введення, що містить 21 мг/мл трастузумабу і має рН приблизно 6,0. Застосування інших розчинників слід уникати.

Для приготування разової дози для пацієнтів з гіперчутливістю до бензилового спирту можна також використати воду для ін'єкцій (не постачається разом з препаратом). Такі препарати потрібно використати негайно, а будь-які невикористані залишки утилізувати. Слід уникати застосування інших розчинників.

Щоб запобігти утворенню будь-якого осаду та подальшого зниження кількості розчиненого препарату Герцептин®, потрібно уникати струшування та надмірного піноутворення при відновленні препарату Герцептин® і приготуванні розведеного розчину для інфузії. Також слід уникати швидкого впорскування зі шприца.

Інструкція щодо приготування концентрату 440 мг у флаконі

Стерильним шприцом повільно ввести 20 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій у флакон з ліофілізованим порошком препарату Герцептин® для приготування концентрату для розчину для інфузій. Обережно погойдати флакон з боку в бік. Не струшувати!

При відновленні препарату нерідко утворюється невелика кількість піни. З метою уникнення цього необхідно дати розчину постояти близько 5 хвилин. Розчин практично не має містити видимих часток. Приготований концентрат повинен бути прозорим і безбарвним або мати блідо-жовтий колір.

Інструкція з подальшого розведення препарату в однодозових та багатовдозових флаконах

Об'єм відновленого розчину, необхідний для лікування конкретному пацієнту, обчислюють таким чином:

- для введення початкової дози трастузумабу, що дорівнює 4 мг/кг маси тіла, або підтримувальної дози, що дорівнює 2 мг/кг маси тіла

маса тіла (кг) ´ необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримувальна доза)

Об'єм (мл) = -----

21 (мг/мл) (це концентрація відновленого розчину)

- для введення початкової дози трастузумабу, що дорівнює 8 мг/кг маси тіла, або подальших доз трастузумабу, що дорівнюють 6 мг/кг маси тіла раз на 3 тижні:

маса тіла (кг) · необхідна доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримувальна доза)

Об'єм (мл) = -----

21 (мг/мл) (це концентрація відновленого розчину)

Необхідний об'єм відновленого розчину відбирають з флакона за допомогою стерильної голки та шприца (з однодозового флакона ємністю 150 мг або з багатодозового флакона ємністю 440 мг) та додають до інфузійного пакета, що містить 250 мл 0,9 % натрію хлориду. Не слід використовувати розчин глюкози (5 %) (див. розділ «Несумісність»). Інфузійний пакет слід злегка перевертати, щоб перемішати розчин без утворення піни. Необхідно дотримуватися обережності, щоб забезпечити стерильність розчинів під час приготування концентрату та готового до застосування розчину для інфузії. Препарати для парентерального введення перед застосуванням необхідно візуально оглянути, щоб пересвідчитися у відсутності часток та зміни забарвлення.

Розчин для інфузії слід використати одразу після приготування. Якщо розведення відбувалося в асептичних умовах, розчин можна зберігати в холодильнику при температурі 2–8 °C протягом 24 годин.

Термін придатності відновленого розчину та розчину для інфузій

Будь-які невикористані залишки відновлених розчинів і розчинів для інфузій, приготованих в неконтрольованих і невалідованих асептичних умовах, слід утилізувати.

Герцептин® в однодозових флаконах по 150 мг

Після відновлення стерильною водою для ін'єкцій розчин зберігає фізичну та хімічну стабільність протягом 48 годин при температурі 2–8 °C (не заморожувати). З мікробіологічної точки зору відновлений розчин препарату Герцептин® слід використати негайно, за винятком випадків, коли розведення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Герцептин® в багатодозових флаконах по 440 мг

Вміст флакона препарату Герцептин®, відновлений бактеріостатичною водою для ін'єкцій (постачається разом з препаратом), стабільний протягом 28 днів при температурі від 2 до 8 °C. Відновлений розчин містить консервант, тому приготовлений концентрат розчину може бути використаний багаторазово. Будь-які залишки відновленого розчину через 28 днів слід утилізувати.

При застосуванні пацієнтам з гіперчутливістю до бензилового спирту (див. розділ «Особливості

застосування») Герцептин® слід розводити водою для ін'єкцій та відбирати з флакона лише разову дозу препарату. Розведений розчин слід використати негайно. Невикористані залишки розчину слід утилізувати.

Відновлений розчин не заморожувати.

Герцептин®, розчин для інфузій

Відновлені інфузійні розчини препарату Герцептин® для інфузій в полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових інфузійних пакетах з 0,9 % розчином хлориду натрію фізично і хімічно стабільні протягом 24 годин при температурі не вище 30 °С. Оскільки препарат не містить консервантів, з мікробіологічної точки зору інфузійний розчин повинен бути використаний негайно. Якщо розчин для інфузій приготований в асептичних умовах, його можна зберігати протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи потрібно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Безпека і ефективність застосування препарату Герцептин® дітям та підліткам (віком < 18 років) не вивчалися.

Передозування.

У клінічних дослідженнях випадків передозування препарату не було. Одноразові дози більше 10 мг/кг маси тіла не вивчалися.

Побічні реакції.

Набільш серйозні та/або часто помічені побічні реакції в період лікування препаратом Герцептин® – це кардіотоксичність, інфузійні реакції, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легень.

Серцева недостатність класу II-IV за NYHA – це побічна реакція, що часто виникає на фоні застосування препарату Герцептин® і в деяких випадках може призводити до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

За оцінками, у 49-54 % (метастазуючий рак молочної залози) та 18-54 % (рак молочної залози на ранніх стадіях) пацієнтів виникають інфузійні реакції будь-якого типу при застосуванні препарату Герцептин®. Однак більшість цих інфузійних побічних реакцій є легкого або середнього ступеня тяжкості (за шкалою загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку [NCI-CTC]) та виникають переважно на початку лікування, зокрема під час перших трьох інфузій, при подальшому застосуванні їхня частота зменшується. До таких реакцій належать озноб, лихоманка, нудота, кропив'янка, висипання, задишка, бронхоспазм, тахікардія та артеріальна гіпотензія (див. розділ «Особливості застосування»).

Серйозні анафілактичні реакції, що вимагають негайного додаткового втручання, виникають дуже рідко і зазвичай під час першої чи другої інфузії препарату Герцептин® (див. розділ «Особливості застосування»).

Лейкопенія, фебрильна нейтропенія, анемія та тромбоцитопенія спостерігаються дуже часто. До частих побічних реакцій належить нейтропенія. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома.

Серйозні побічні реакції з боку легенів в період лікування препаратом Герцептин® виникають рідко, але інколи мають летальний наслідок. До цих явищ належать легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легенів та дихальна недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Для опису частоти побічних реакцій використовуються категорії відповідно до термінології MedDRA: 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 (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

Нижче зазначено небажані ефекти та побічні явища, про які повідомлялося при внутрішньовенному застосуванні препарату Герцептин® як монотерапії або в комбінації з хіміотерапією в базових клінічних дослідженнях та під час післяреєстраційного спостереження.

Наведена інформація щодо частоти відображає максимальний відсоток небажаних ефектів, які спостерігалися в базових клінічних дослідженнях.

Інфекції та інвазії: дуже поширені – інфекція (24 %), назофарингіт (17 %); поширені – цистит, грип, фарингіт, шкірні інфекції, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовидільних шляхів, сепсис, нейтропенічний сепсис; частота невідома – менінгіт, бронхіт.

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

З боку системи крові та лімфатичної системи: дуже поширені – нейтропенія (47 %), анемія (28 %), фебрильна нейтропенія (23 %), тромбоцитопенія (16 %), лейкопенія (15 %); частота невідома – гіпопротромбінемія, лейкемія, імунна тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: поширені – гіперчутливість; рідко поширені – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

З боку обміну речовин та харчування: дуже поширені – анорексія (46 %), втрата маси тіла (23 %), знижений апетит (20 %), збільшення маси тіла (15 %); частота невідома – гіперкаліємія, синдром лізису пухлини.

Психічні розлади: дуже поширені – безсоння (11 %); поширені – депресія, тривожність; частота невідома – млявість, паранеопластична мозочкова дегенерація.

З боку нервової системи: дуже поширені – парестезія (50 %), головний біль (25 %), запаморочення (21 %), дисгевзія (19 %), гіпестезія (11 %), тремор; поширені – порушення смакових відчуттів, підвищений тонус м'язів, периферична нейропатія, запаморочення, сонливість; частота невідома – млявість, кома, цереброваскулярні порушення.

З боку органів зору: дуже поширені – кон'юнктивіт (38 %), посилене слезовиділення (21 %); поширені – сухість очей; частота невідома – набряк диска зорового нерва, крововиливи у сітківку, мадароз.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: непоширені – глухота.

Кардіальні порушення:* дуже поширені – зниження фракції викиду (11 %), [§]тріпотіння передсердь, [§]нерегулярне серцебиття; поширені – [§]надшлуночкова тахіаритмія, застійна серцева недостатність, кардіоміопатія, [§]прискорене серцебиття; непоширені – перикардіальний випіт; частота невідома – кардіогенний шок, ритм галопу, тахікардія.

Судинні розлади: дуже поширені – припливи крові (17 %), лімфедема (11 %); поширені – [§]артеріальна гіпотензія, [§]артеріальна гіпертензія, вазодилатація.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені – носова кровотеча (18 %), ринорея (18 %), кашель (16 %), ротоглотковий біль (15 %), задишка (14 %), [§]свистяче дихання; поширені – бронхіальна астма, розлади з боку легень, плевральний випіт, пневмонія; непоширені – пневмоніт, [§]тяжке дихання; частота невідома – інтерстиційна хвороба легень, в тому числі легеневі інфільтрати, фіброз легень, дихальна недостатність, зупинка дихання, гострий набряк легень, гострий респіраторний дистрес, бронхоспазм, набряк гортані, ортопное, задишка при навантаженні, гикавка, гострий респіраторний дистрес-синдром, респіраторний дистрес-синдром, зниження насиченості киснем, гіпоксія, дихання Чейна – Стокса.

Шлунково-кишкові розлади: дуже поширені – нудота (78 %), діарея (50 %), блювання (50 %), стоматит (40 %), запор (27 %), біль у животі (20 %), диспепсія (14 %), [§]набряк губи; поширені – сухість у роті, геморой; непоширені – панкреатит; частота невідома – гастрит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: поширені – гепатоцелюлярні порушення, гепатит, чутливість печінки при пальпації; рідко поширені – жовтяниця.

З боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені – алопеція (94 %), долонно-підшовна дизестезія (26 %), висипання (24 %), еритема (23 %), порушення з боку нігтів (17 %), токсичний вплив на нігті (11 %), [§]набряк обличчя; поширені – акне, дерматит, сухість шкіри, підшкірні крововиливи, гіпергідроз, макулопапульозний висип, свербіж, ламкість нігтьових пластинок (оніхоклазія); непоширені – кропив'янка; частота невідома – ангіоневротичний набряк, оніхорексис, синдром Стівенса – Джонсона.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені – міалгія (35 %), артралгія (28 %), [§]ригідність м'язів; поширені – артрит, біль у спині, біль у кістках, спазми м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, кістково-м'язовий біль.

З боку нирок та сечовидільної системи: поширені – порушення з боку нирок; частота невідома – мембранозний гломерулонефрит, гломерулонефропатія, ниркова недостатність, дизурія.

З боку репродуктивної системи та молочної залози: поширені – запалення молочної залози/мастит, біль у молочній залозі.

Загальні розлади та розлади в місці введення: дуже поширені – інфузійні реакції (74 %), втомлюваність (53 %), астенія (51 %), грипоподібні симптоми (23 %), запалення слизових оболонок (23 %), периферичний набряк (17 %), озноб (15 %), біль (12 %), лихоманка (12 %) біль у грудній клітці (11 %); поширені – набряк, нездужання.

[§] Зазначена частота є сумою частоти декількох термінів. Дані щодо відсотка окремих небажаних явищ відсутні.

Небажані ефекти у післяреєстраційний період

У рідкісних випадках під час постмаркетингового застосування препарату спостерігалася імунна тромбоцитопенія тяжкого ступеня з кровотечею, яка може виникнути протягом кількох годин після інфузії.

Опис окремих небажаних ефектів

Імуногенність

У дослідженні неоад'ювантної/ад'ювантної терапії (BO22227) антитіла до трастузумабу були виявлені у 10,1 % (30/296) пацієнтів із середнім періодом спостереження більше 70 місяців (антитіла, індуковані лікуванням, а також антитіла, які виникали у вищих титрах у результаті лікування). Нейтралізуючі антитіла були виявлені у зразках, взятих після вихідного рівня, у 2 із 30 пацієнтів, які отримували Герцептин[®]. Клінічна значущість утворення цих антитіл невідома. Однак негативного впливу цих антитіл до трастузумабу на фармакокінетику, ефективність (визначену повною патологічною відповіддю [pCR]) та безпеку (визначена за частотою інфузійних реакцій) трастузумабу немає.

**Довготривале кардіологічне спостереження при ранніх стадіях раку молочної залози*

Після медіани спостереження 8 років частота хронічної серцевої недостатності тяжкого ступеня (III та IV класу за класифікацією NYHA) після 1 року лікування препаратом Герцептин[®] у ході дослідження BO16348 становила 0,8 %, а частота симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня становила 4,6 %.

Оборотність хронічної серцевої недостатності тяжкого ступеня (що визначалася як результат щонайменше двох послідовних вимірювань ФВЛШ на рівні ≥ 50 % після виникнення кардіальної дисфункції) спостерігалася у 71,4 % пацієнтів з ХСН. Оборотної симптоматичної та безсимптомної дисфункції лівого шлуночка легкого ступеня була продемонстрована у 79,5 % пацієнтів з такою патологією. Приблизно 17 % явищ, пов'язаних із серцевою недостатністю, виникали після завершення лікування препаратом Герцептин[®].

В ході аналізу сукупних даних двох досліджень NSAPB B-31 і NCCTG N9831 з медіаною спостереження 8,1 року частота виникнення серцевої дисфункції, що визначалася за ФВЛШ, у групі АС→РН (доксорубіцин плюс циклофосфамід з подальшим застосуванням паклітакселу з трастузумабом) залишалася незмінною у порівнянні з аналізом, проведеним при медіані спостереження 2,0 року у групі АС→РН: зниження ФВЛШ на ≥ 10 % до рівня нижче 50 % спостерігалася у 18,5 % АС→РН пацієнтів. Про оборотність дисфункції лівого шлуночка повідомляли у 64,5 % пацієнтів групи АС→РН, які мали симптоматичну ХСН та не мали симптомів під час останнього спостереження, та у 90,3 % пацієнтів, у яких спостерігалася повне або часткове відновлення ФВЛШ.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Препарат Герцептин® несумісний з 5 % розчином глюкози через можливу агрегацію білка.

За відсутності досліджень сумісності препарат Герцептин® не можна змішувати або розводити разом з іншими лікарськими препаратами.

Розчин препарату Герцептин® сумісний з полівінілхлоридними, поліетиленовими та поліпропіленовими інфузійними пакетами.

Упаковка.

По 150 мг ліофілізату для концентрату для розчину для інфузій у флаконі № 1 в картонній коробці.

По 440 мг ліофілізату для концентрату для розчину для інфузій у флаконі № 1 разом з 20 мл розчинника у флаконі №1 в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Для дозування 150 та 440 мг:

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Вурмісвег, 4303 Кайсераугст, Швейцарія

Виробник.

Для дозування 150 мг:

Рош Діагностикс ГмбХ

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Сандхоферштрассе 116, 68305 Маннхайм, Німеччина