

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
20.03.2015 № 164
Реєстраційне посвідчення
№ UA/14303/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від **07.07.2016 № 685**

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: від прозорої до опалесцюючої рідина від безбарвного до жовтуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Препарат Герцептин® для підшкірного введення містить рекомбінантну гіалорунідазу 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 виживання без прогресування менша, ніж у хворих без пухлинної гіперекспресії HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може злушуватися 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 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 гену 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 у таблиці нижче.

Рекомендована система оцінки забарвлення за допомогою імуногістохімічного аналізу

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, аналізу 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, введеного 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 складової кінцевої точки, мінімальної концентрації предози курсу 8, продемонстрували аналогічність такої препарату Герцептин® для підшкірного введення і препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення, залежно від маси тіла.

Середня мінімальна концентрація під час фази неоад'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 випливає із даних, отриманих в дослідженні ВО22227, 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.

Середня 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 мг/мл).

Середня $AUC_{0-21 \text{ день}}$ після введення дози 7 курсу була приблизно на 10 % вищою в групі підшкірного введення трастузумабу, ніж в групі внутрішньовенного введення трастузумабу, при цьому середня AUC становила 2268 мг•добу/л і 2056 мг•добу/л відповідно. $AUC_{0-21 \text{ день}}$ після введення дози 12 курсу була приблизно на 20 % вищою в групі підшкірного введення трастузумабу, ніж у групі внутрішньовенного введення трастузумабу, при цьому середня AUC становила 2610 мг•добу/л і 2179 мг•добу/л відповідно. Завдяки суттєвому впливу маси тіла на кліренс трастузумабу і застосування фіксованої дози для підшкірного введення різниця в експозиції між підшкірним і внутрішньовенним введенням залежала від маси тіла: у пацієнтів з масою тіла < 51 кг рівноважна AUC трастузумабу була 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 ВО22227 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-ий-95-ий процентилі) в популяції пацієнтів з ранніми стадіями раку молочної залози при режимах дозування препарату Герцептин® у разі підшкірного введення, наведені в таблиці 1.

Таблиця 1. Прогнозовані значення фармакокінетичних параметрів препарату (медіана 5-ий-95-ий процентилі) в популяції пацієнтів з ранніми стадіями раку молочної залози при режимі дозування препарату Герцептин® 600 мг, підшкірна форма введення, 1 раз на 3 тижні

Тип первинної пухлини і режим дозування	Цикл	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	$AUC_{0-21 \text{ день}}$ (мкг.день/мл)
Ранні стадії раку молочної залози; Герцептин® підшкірна	Цикл 1	297	28,2 (14,8 - 40,9)	79,3 (56,1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Цикл 7 (рівноважний)	297	75,0 (35,1 - 123)	149 (86,1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

форма введення у дозі 600 мг 1 раз на 3 тижні	стан)				
---	-------	--	--	--	--

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.

Противоказання.

- Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, мишачих білків, гіалуронідази або до будь-яких інших компонентів препарату.

- Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях, 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 у людини не проводилися. Клінічно значущих взаємодій між лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних умовах, та препаратом Герцептин®, не спостерігалось.

Вплив трастузумабу на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Фармакокінетичні дані, отримані під час досліджень у жінок з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози, свідчили, що експозиція паклітакселу і доксорубіцину (і їх основних метаболітів – 6- α -гідроксипаклітакселу, РОН, і доксорубіцину, 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 невідомими.

Дані, отримані в однокруповому дослідженні 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 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 фармакокінетика капецитабіну (та його метаболітів, наприклад 5-ФУ) не змінювалася при супутньому застосуванні цисплатину або доцетакселу та препарату Герцептин®. Однак капецитабін продемонстрував вищі концентрації і довший період напіввиведення порівняно 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 не спостерігалось фармакокінетичного впливу при одночасному застосуванні доцетакселу на фармакокінетику трастузумабу.

Порівняння результатів фармакокінетичних досліджень, у яких пацієнти отримували одночасне лікування препаратом Герцептин® і паклітакселом і в яких Герцептин® застосовувався в режимі монотерапії, 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 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.

Однчасне 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 (або зазначені) в медичній документації пацієнта.

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® у пацієнтів, які раніше отримували лікування препаратом Герцептин® у складі ад'ювантної терапії.

Порушення функції серцево-судинної системи

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 безсимптомні порушення функції серцево-судинної системи. 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 важкого ступеня та призводити до смерті (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, які раніше одержували 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 порушення серцево-судинної системи. 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 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 функціональний стан серцево-судинної системи 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 3 місяці). Моніторинг функції серця може допомогти ранньому виявленню пацієнтів з дисфункцією серцево-судинної системи. 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 дисфункція серцево-судинної системи, 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, 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 стандартну терапію. Стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася серцева недостатність або безсимптомна кардіальна дисфункція в пілотних дослідженнях, покращився при застосуванні стандартної медикаментозної терапії, що включала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або блокатори ангіотензинових рецепторів і бета-блокатори. Більшість пацієнок з кардіальними симптомами, у яких лікування препаратом Герцептин® ефективно, продовжували терапію препаратом Герцептин® без подальшої появи побічних реакцій 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 пілотних 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 лікування, застійною серцевою недостатністю в анамнезі (II-IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]), фракцією викиду лівого шлуночка менше 50%, іншими кардіопатіями, аритмією, яка потребує 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 таким 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 пілотних досліджень, 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 і 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).

Неoad'ювантна ад'ювантна терапія

Пацієнтам з раннім раком молочної залози, які відповідали критеріям призначення неoad'ювантної ад'ювантної терапії, Герцептин® слід застосовувати одночасно з антрациклінами лише у разі, якщо раніше такі хворі не отримували хіміотерапію; 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 неoad'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 базового дослідження MO16432, Герцептин® застосовували одночасно з неoad'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 неoad'ювантною хіміотерапією, яка включала 4 цикли епірубіцину (кумулятивна доза якого становила 300 мг/м²); при середній тривалості подальшого спостереження у 40 місяців, частота застійної серцевої недостатності становила 0,0% 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 квартиль 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 у пацієнтів 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, надшлуночкову тахіаритмію, 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. Пацієнтів слід спостерігати щодо реакцій, пов'язаних із введенням препарату, протягом 6 годин після першої ін'єкції та

протягом 2 годин після наступних ін'єкцій. При виникненні реакцій, пов'язаних із введенням препарату, 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 легенів

Слід виявляти обережність при застосуванні препарату Герцептин® для підшкірного введення, оскільки побічні реакції тяжкого ступеня з боку легенів 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 інтерстиційного захворювання легенів, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легенів та дихальну недостатність. Фактори ризику інтерстиційної хвороби легенів включають попереднє або супутнє застосування інших антинеопластичних засобів, здатних призводити до розвитку інтерстиційної хвороби легенів, таких як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променева терапія. Хворим, які страждають на задишку у спокої, зумовлену метастазами у легенях або супутніми захворюваннями, загрожує ризик легеневих реакцій, тому їх не слід лікувати препаратом Герцептин® (див. розділ «Протипоказання»). Слід виявляти обережність щодо пневмоніту, особливо у пацієнтів, які отримують одночасне лікування таксанами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція

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

Вагітність

Вплив на репродуктивність 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 репродуктивність. Оскільки дослідження впливу на репродуктивність 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 їх функцій, що супроводжувалися олігогідрамніоном, деякі випадки асоціювалися з летальною гіпоплазією легенів плода, якщо жінка одержувала Герцептин® в період вагітності. Жінок, які завагітніли, слід проінформувати про можливість вад розвитку 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 лактуючим тваринам у дозах, що в 25 разів перевищували тижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг маси тіла, було встановлено, що трастузумаб секретується у грудне молоко. Наявність трастузумабу у сироватці крові

народжених мавпенят не виявляла 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® не має ніякого або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Однак 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.

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»).

Важливо перевірити етикетки флаконів, щоб впевнитися, що пацієнту вводять правильну форму випуску препарату (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 препаратом Кадсіла® (трастузумабу емтансин).

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 пілотному 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 (5ФУ, епірубіцин і циклофосфамід) у стандартній дозі.

Тривалість лікування

У пацієнтів з метастатичним раком молочної залози тривалість лікування препаратом Герцептин® повинна тривати до прогресування захворювання. У пацієнок з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування повинна становити 1 рік або до рецидиву захворювання, залежно від того, що відбудеться раніше.

Зниження дози

Під час клінічних досліджень дозу препарату не знижували. Пацієнти можуть продовжувати лікування під час 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 дозування).

Якщо процентне зниження фракції викиду лівого шлуночка становить 10 або більше балів 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, 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 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

Форма випуску для підшкірного введення препарату Герцептин® є готовим до використання розчином, який не потребує розведення. 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. Пацієнтів слід спостерігати протягом 6-ти годин після першої ін'єкції і протягом 2-х годин 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.

Герцептин® призначений лише для однократного застосування.

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 препарат 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.

Безпека та ефективність застосування препарату Герцептин® у дітей не вивчалися.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Найбільш серйозні та/або часто повідомлені побічні реакції в період лікування препаратом Герцептин® (форми випуску для внутрішньовенного і підшкірного введення) – це

кардіотоксичність, реакції, пов'язані з введенням, гематотоксичність (особливо нейтропенія), інфекції та побічні реакції з боку легенів.

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 пілотному 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 відсоткові побічних реакцій, зареєстрованих під час клінічних досліджень.

Інфекції та інвазії: поширені – пневмонія⁺, нейтропенічний сепсис, цистит, оперізуючий лишай, інфекції, грип, назофарингіт, синусит, шкірні інфекції, риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовидільних шляхів, бешиха, запалення підшкірної клітковини; непоширені – сепсис.

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, зменшення числа лейкоцитів/лейкопенія; поширені – тромбоцитопенія; частота невідома – гіпопротромбінемія, імунна тромбоцитопенія.

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

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

Психічні розлади: поширені – тривожність, депресія, безсоння, порушення мислення.

Неврологічні розлади: дуже поширені – тремор¹, запаморочення, головний біль; поширені – периферична нейропатія, парестезії, артеріальна гіпертензія, сонливість, порушення смакових відчуттів, атаксія; рідко поширені – парез; частота невідома – набряк мозку.

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

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

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

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

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені – свистяче дихання¹, задишка⁺, кашель, носова кровотеча, ринорея; поширені – астма, розлади з боку легенів, фарингіт; непоширені – плевральний випіт⁺; рідко поширені – пневмоніт; частота невідома – фіброз легенів⁺, респіраторний дистрес⁺, дихальна недостатність⁺, інфільтрація легенів⁺, гострий набряк легенів⁺, гострий респіраторний дистрес синдром⁺, бронхоспазм⁺, гіпоксія⁺, зниження насиченості киснем⁺, набряк гортані, ортопноє, набряк легенів.

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

Порушення з боку печінки і жовчовивідних шляхів: поширені – гепатоцелюлярні порушення, гепатит, чутливість печінки при пальпації; непоширені – жовтяниця; частота невідома – печінкова недостатність.

Зміни з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені – еритема, висип, набряк обличчя¹, алопеція; поширені – акне, сухість шкіри, підшкірні крововиливи, гіпергідроз, макулопапульозний висип, розлади з боку нігтів, свербіж, дерматит; 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.

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

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

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

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

Порушення серцево-судинної системи

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 порушень серцево-судинної системи: задишка, ортопноє, посилення кашлю, набряк легенів, S3-галоп, зменшення фракції викиду лівого шлуночка (див. розділ «Особливості застосування»).

В ході трьох пілотних досліджень раннього раку молочної залози при застосуванні препарату Герцептин® для внутрішньовенного введення у режимі ад'ювантної терапії у комбінації з хіміотерапією частота порушень серцево-судинної системи 3/4 ступеня (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»).

В ході пілотного 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 легенів

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

Окремі побічні реакції, які виникали при застосуванні підшкірної форми препарату

Реакції, пов'язані із введенням

В ході базового 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 пілотного 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 ступеню 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 неоад'ювантному/ад'ювантному режимі лікування пацієнтів із раннім раком молочної залози, у 8,1 % (24/296) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин[®] для внутрішньовенного введення, і у 14,9 % (44/295) пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин[®] для підшкірного введення, виробилися антитіла до трастузумабу (незалежно від початкової наявності антитіл). Нейтралізуючі антитіла до трастузумабу були виявлені у зразках після вихідного рівня у 2 із 24 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин[®] для внутрішньовенного введення, та у 4 із 44 пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин[®] для підшкірного введення. У 20 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Герцептин[®] для підшкірного введення, виробилися антитіла до допоміжної речовини гіалорунідази (rHuPH20).

Клінічне значення вироблення цих антитіл невідоме. Однак, виявилось, що вироблення цих антитіл не чинить жодного негативного впливу на фармакокінетику, ефективність (визначену на основі повної патологічної відповіді) та показники з безпеки, що розраховані на основі частоти прояву побічних 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.

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, Швейцарія.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Грензахерштрассе 124, СН-4070 Базель, Швейцарія.

Дата останнього перегляду.