

18-08-10

ИНСТРУКЦИЯ

по применению препарата ГЕРЦЕПТИН® (от 09-06-10)

Регистрационный номер

П N012038/01

Международное непатентованное название

Трастузумаб

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав

Один многодозовый флакон с лиофилизатом содержит:

активное вещество: трастузумаб 440 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид, L-гистидин, α, α - трегалоза (дигидрат), полисорбат 20.

Растворитель: бактериостатическая вода для инъекций 20 мл, содержащая 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта.

Описание

Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

МИБП (медицинские иммунобиологические препараты) – антитела моноклональные противоопухолевого действия.

Код АТХ [L01XC03]

Фармакологическое (иммунологическое) действие

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG₁, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющие комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 25-30% больных и в ткани распространенного рака желудка у 6.8-42.6% больных. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией

HER2 in vivo и in vitro. In vitro антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Клинические исследования по изучению эффективности препарата

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы

Монотерапия препаратом Герцептин[®] проводилась в клинических исследованиях у пациенток с метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2, не ответивших на одну или более схем химиотерапии.

Герцептин[®] также применялся в клинических исследованиях в комбинации с паклитакселом или препаратом антрациклинового ряда (доксорубицин или эпирубицин) + циклофосфамид (АС) в первой линии терапии метастатического рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2.

Пациентки, ранее получавшие адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов, получали паклитаксел (175 мг/м² в виде 3-часовой инфузии) с/без препарата Герцептин[®]. Пациентки получали Герцептин[®] до прогрессирования заболевания.

Монотерапия препаратом Герцептин[®], проводимая в качестве терапии второй и третьей линии у женщин с HER2 положительным метастатическим РМЖ, давала частоту объективного ответа равную 15% и медиану выживаемости 13 месяцев.

Применение препарата Герцептин[®] в комбинации с паклитакселом в первой линии терапии у женщин с метастатическим раком молочной железы и гиперэкспрессией HER2 увеличивает медиану времени до прогрессирования заболевания на 3.9 месяца (с 3.0 до 6.9 месяцев), частоту опухолевого ответа и однолетнюю выживаемость по сравнению с применением одного паклитаксела.

Применение препарата Герцептин[®] в комбинации с доцетакселом в первой линии терапии HER2 положительного метастатического рака молочной железы также изучалось в рандомизированном контролируемом исследовании.

Применение препарата Герцептин[®] в комбинации с доцетакселом значительно увеличивает частоту ответа (61% по сравнению с 34%), медиану времени до прогрессирования заболевания на 5.6 месяцев и медиану выживаемости (с 22.7 до 31.2 месяцев) по сравнению с монотерапией доцетакселом.

Терапия препаратом Герцептин[®] в комбинации с анастрозолом

Изучалось применение препарата Герцептин[®] в комбинации с анастрозолом в терапии первой линии метастатического рака молочной железы у женщин с HER-2 гиперэкспрессией и положительными гормональными рецепторами (т.е. эстрогеновыми и/или прогестероновыми рецепторами). В группе женщин, получавших Герцептин[®] в комбинации с анастрозолом, выживаемость без прогрессирования увеличилась в 2 раза (с 2.4 месяцев (монотерапия анастрозолом) до 4.8 месяцев (комбинация анастрозола с препаратом Герцептин[®])). При применении данной комбинации также отмечено улучшение следующих показателей: общий ответ (с 6.7% до 16.5%), частота клинического улучшения (с 27.9% до 42.7%), время до прогрессирования заболевания (с 2.4 месяцев до 4.8 месяцев). Время до достижения ответа и продолжительность ответа не различались в двух группах. Медиана общей выживаемости увеличилась на 4.6 месяца. Увеличение было статистически незначимо, но клинически значимо, т.к. более 50% пациентов, первоначально получавших один анастрозол, после прогрессирования заболевания были переведены на лечение препаратом Герцептин[®]. Показатель выживаемости не менее 2 лет отмечен у 52% женщин, получавших Герцептин[®] и анастрозол, и у 45% женщин, получавших только анастрозол.

Ранние стадии рака молочной железы

Применение препарата Герцептин[®] каждые 3 недели в течение 1 года в адъювантной

терапии HER2 положительного рака молочной железы у пациенток после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии и лучевой терапии (если применимо) по сравнению с наблюдением изучалось в многоцентровом рандомизированном исследовании (HERA). Пациентки, которым был назначен Герцептин[®], получали однократно исходную нагрузочную дозу 8 мг/кг, далее через 3 недели дозу 6 мг/кг, которая вводилась каждые 3 недели в течение одного года. Результаты эффективности, полученные в исследовании HERA, суммированы в следующей таблице.

Таблица 1. Однолетние результаты эффективности, полученные в исследовании HERA.

Параметр	Без терапии препаратом Герцептин [®] N=1693	Герцептин [®] 1 год N=1693	Значение p	Отношение рисков
Выживаемость без признаков заболевания - пациенты с явлением - пациенты без явления	219 (12.9%) 1474 (87.1%)	127 (7.5%) 1566 (92.5%)	<0.0001	0.54
Безрецидивная выживаемость - пациенты с явлением - пациенты без явления	208 (12.3%) 1485 (87.7%)	113 (6.7%) 1580 (93.3%)	<0.0001	0.51
Выживаемость без отдаленных метастазов - пациенты с явлением - пациенты без явления	184 (10.9%) 1508 (89.1%)	99 (5.8%) 1594 (94.6%)	<0.0001	0.50
Общая выживаемость (смерть) - пациенты с явлением - пациенты без явления	40 (2.4%) 1653 (97.6%)	31 (1.8%) 1662 (98.2%)	0.24	0.75

Показатель выживаемости без признаков заболевания в группе препарата Герцептин[®] увеличился на 7.6% (с 78.2% до 85.8%).

Распространенный рак желудка

Результаты эффективности исследования ToGA суммированы в таблице 2. В исследовании участвовали пациенты, ранее не получавшие лечения по поводу HER2-положительной неоперабельной местно-распространенной или рецидивирующей и/или метастатической аденокарциномы желудка или желудочно-пищеводного перехода, не подлежащих радикальной терапии. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, которая определялась как время со дня рандомизации до дня смерти по любой причине. На момент анализа 349 всех рандомизированных пациентов имели летальный исход: 182 пациента (62.8%) в контрольной группе и 167 пациентов (56.8%) в

основной группе. Большинство летальных исходов было связано с основным заболеванием.

Общая выживаемость значительно улучшилась в группе Герцептин® + капецитабин/5-фторурацил (5-ФУ) и цисплатин по сравнению с группой капецитабин/5-ФУ и цисплатин (p=0.0046, логранговый тест). Медиана выживаемости составила 11.1 месяцев в группе капецитабин/5-ФУ и цисплатин и 13.8 месяцев в группе Герцептин® + капецитабин/5-ФУ и цисплатин, соответственно. Риск летального исхода снизился на 26% (отношение рисков [ОР] 0.74 (95% доверительный интервал (ДИ) 0.60-0.91)) в группе препарата Герцептин® по сравнению с группой капецитабин/5-ФУ.

Вторичный анализ в подгруппах показывает, что таргетное лечение опухолей с более высокими уровнями белка HER2 (IHC 2+/FISH+ и IHC 3+/независимо от статуса FISH) приводит к более высокому эффекту лечения. Медиана общей выживаемости в группе с высокой экспрессией HER2 (IHC 2+/FISH+) составила 11.8 месяцев по сравнению с 16 месяцами (ОР 0.65 (95% ДИ 0.51-0.83)) в группе IHC 3+/независимо от статуса FISH, а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания - 5.5 месяцев по сравнению с 7.6 месяцами (ОР 0.64 (95% ДИ 0.51-0.79)), соответственно.

Таблица 2. Обзор данных эффективности в исследовании BO18255.

Параметр	FP N=290	FP+H N=294	ОР (95% ДИ)	Значение p
Общая выживаемость, медиана, мес.	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Выживаемость без прогрессирования заболевания, медиана, мес.	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Время до прогрессирования заболевания, медиана, мес.	5.6	7.1	0.70 (0.58-0.85)	0.0003
Частота общего ответа, %	34.5	47.3	1.70 ^a (1.22-2.38)	0.0017
Продолжительность ответа, медиана, мес.	4.8	6.9	0.54 (0.40-0.73)	<0.0001

FP: Фторпиримидин/цисплатин

FP+H: Фторпиримидин/цисплатин + Герцептин®

^a отношение шансов

ДИ – доверительный интервал

Иммуногенность

Антитела к трастузумабу были обнаружены у одной из 903 пациенток, при этом явления аллергии на Герцептин® у нее отсутствовали.

Данные доклинических исследований

Тератогенность: исследования репродуктивности, проведенные на яванских макаках, получавших препарат в дозах, в 25 раз превышавших недельные поддерживающие дозы для человека (2 мг/кг), не выявили тератогенного действия препарата или его отрицательного влияния на фертильность. Однако, при оценке риска репродуктивной токсичности у человека следует иметь в виду важную роль рецептора HER2 в нормальном развитии плода у грызунов, а также гибель эмбрионов у мутантных мышей, не имеющих

этого рецептора. На ранних (20-50 день беременности) и поздних (120-150 день беременности) сроках развития плода отмечалось проникновение трастузумаба через плаценту.

Прочее

Лактация: исследование, проведенное на кормящих яванских макаках в дозах, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу у человека 2 мг/кг препарата Герцептин[®], продемонстрировало, что трастузумаб выделяется с молоком. Наличие трастузумаба в сыворотке детенышей обезьян не оказывало отрицательного влияния на их рост и развитие от момента рождения до месячного возраста.

Фармакокинетика

Фармакокинетика трастузумаба изучалась у больных с метастатическим раком молочной железы и ранними стадиями рака молочной железы. В исследованиях I фазы при введении препарата в виде коротких внутривенных инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг один раз в неделю фармакокинетика носила дозо-зависимый характер. С возрастанием дозы средний период полувыведения увеличивался, а клиренс препарата уменьшался.

Рак молочной железы

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния при раке молочной железы (РМЖ)

Для оценки фармакокинетики трастузумаба на фоне равновесного состояния у пациенток с метастатическим раком молочной железы после введения нагрузочной дозы трастузумаба (4 мг/кг) с последующим еженедельным введением в дозе 2 мг/кг применялся популяционный фармакокинетический метод с использованием данных из исследований I фазы, II фазы и базовых исследований III фазы.

В ходе данного анализа типичный клиренс трастузумаба составил 0.225 л/сутки, объем распределения – 2.95 л, период полувыведения терминальной фазы – 28.5 дней (95% доверительный интервал, диапазон 25.5-32.8 дней). К 20 неделе концентрация трастузумаба в сыворотке достигала равновесного состояния, площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) - 578 мг•день/л, минимальная (C_{min}) и максимальная концентрации (C_{max}) составляли 66 мг/мл и 110 мг/мл, соответственно. Такое же время требуется для выведения трастузумаба после отмены препарата.

При назначении препарата Герцептин[®] в адъювантном режиме у больных с ранними стадиями РМЖ по трехнедельной схеме (нагрузочная доза 8 мг/кг, с последующим введением 6 мг/кг каждые 3 недели) минимальная концентрация трастузумаба в равновесном состоянии составила 63 мг/л к 13 циклу терапии и была сравнима с таковой у больных с метастатическим РМЖ.

Назначение комбинированной химиотерапии (антрациклин/циклофосфамид, паклитаксел или доцетаксел) не влияло на фармакокинетику трастузумаба.

Назначение анастрозола не влияло на фармакокинетику трастузумаба.

Распространенный рак желудка

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния при распространенном раке желудка

Для оценки фармакокинетики трастузумаба на фоне равновесного состояния у пациентов с распространенным раком желудка после введения трастузумаба в нагрузочной дозе 8 мг/кг каждые 3 недели, с последующим введением 6 мг/кг каждые 3 недели применялся популяционный фармакокинетический метод с использованием данных исследования III фазы (BO18255). В данном анализе клиренс трастузумаба составлял 0.378 л/сутки, объем распределения - 3.91 л, период полувыведения в равновесном состоянии - 12.2 дня.

Предполагаемый средний показатель AUC в равновесном состоянии (в течение периода 3 недель в равновесном состоянии) составлял 1030 мг•сутки/л, медиана C_{max} в равновесном состоянии - 128 мг/л, медиана C_{min} - 23 мг/л. Равновесные концентрации достигаются к 49 дню (4 равновесных периода полувыведения), т.е. приблизительно через 7 недель.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Отдельные фармакокинетические исследования у пациентов старческого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

Старческий возраст

Как было продемонстрировано, возраст не влияет на распределение трастузумаба (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых).

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии.

Распространенный рак желудка

Распространенная аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с капецитабином или внутривенным введением 5-фторурацила и препаратом платины в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилегающей к каждому многодозовому флакону 440 мг (см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью применять при:

Ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

Беременность и период кормления грудью

В связи с ограниченным опытом применения препарата Герцептин® во время беременности, Герцептин® противопоказан беременным.

Неизвестно выделяется ли Герцептин® с молоком. Поскольку иммуноглобулины класса G человека (Герцептин® является молекулой подкласса IgG₁) секретируются в грудное молоко, а возможное повреждающее действие на ребенка неизвестно, во время лечения препаратом Герцептин® и на протяжении 6 месяцев после последнего введения препарата

следует избегать кормления грудью (см. «Данные доклинических исследований» в разделе «Фармакологическое (иммунологическое) действие»).

Бензиловый спирт, входящий в состав бактериостатической воды в качестве консерванта, оказывает токсическое действие на новорожденных и детей до 3 лет.

Способ применения и дозы

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Герцептин® является обязательным.

Герцептин® вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Внимание!

Герцептин® не совместим с 5% раствором глюкозы из-за возможности агрегации белка. Герцептин® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Герцептин® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Содержимое флакона с препаратом Герцептин® разводят в 20 мл поставляемой вместе с препаратом *бактериостатической воды для инъекций*, содержащей 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий рН 6.0. В качестве растворителя препарата Герцептин® 440 мг допускается использование *стерильной воды для инъекций* (без консерванта). Применения других растворителей следует избегать.

Во время растворения следует аккуратно обращаться с препаратом. При растворении следует избегать избыточного пенообразования, последнее может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона.

Инструкция по приготовлению концентрата

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Герцептин®, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.

2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет.

Условия хранения приготовленного концентрата

Концентрат раствора препарата Герцептин®, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2-8°C. Приготовленный концентрат содержит консервант и поэтому может использоваться многократно. Через 28 дней неиспользованный остаток концентрата следует выбросить.

В случае использования в качестве растворителя стерильной воды, концентрат физически и химически стабилен **только в течение 24 часов при температуре 2-8°C** и должен быть выброшен по истечении этого времени. **Не замораживать!**

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 4 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 2 мг/кг, определяется по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

- необходимый для введения нагрузочной дозы трастузумаба, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг каждые 3 недели, определяется по следующей формуле:

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления. В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузии может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°C, если разведение концентрата и приготовление раствора для инфузии происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Стандартный режим дозирования

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций.

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии. Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (см. раздел «Побочное действие»). В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузию возобновляют.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии. Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать пациента на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (см. раздел «Побочное действие»).

В клинических исследованиях пациенты получали Герцептин® до прогрессирования заболевания.

Альтернативное введение - через 3 недели

Для применения препарата Герцептин® 440 мг при метастатическом раке молочной железы и при ранних стадиях рака молочной железы один раз в 3 недели препарат разводят стерильной водой для инъекций, а не входящим в комплект растворителем - бактериостатической водой для инъекций, содержащим 1.1% бензилового спирта.

Нагрузочная доза: 8 мг/кг, через 3 недели ввести препарат в дозе 6 мг/кг, далее в поддерживающей дозе: 6 мг/кг каждые 3 недели в виде 90-минутной внутривенной

капельной инфузии. Если предшествующая доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в дозе 6 мг/кг (не ожидая следующего планового введения), и далее вводить его 1 раз в 3 недели в соответствии с установленным графиком.

Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба (8 мг/кг, в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии) и затем продолжить введение в режиме 6 мг/кг каждые 3 недели.

В клинических исследованиях пациенты с метастатическим РМЖ или распространенным раком желудка получали Герцептин® до прогрессирования заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин® в течение 1 года или до прогрессирования заболевания.

Коррекция дозы

В клинических исследованиях дозу препарата Герцептин® не снижали. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин® может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены, при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Особые указания по дозированию

Пациенты старческого возраста

Данные свидетельствуют об отсутствии изменения распределения препарата Герцептин® в зависимости от возраста (см. раздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов»). В клинических исследованиях дозу больным старческого возраста не снижали.

Дети

Эффективность и безопасность применения у детей не установлены.

Побочное действие

Клинические исследования

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы

В двух ведущих исследованиях пациенты получали Герцептин® в виде монотерапии или в комбинации с паклитакселом. Развитие нежелательных реакций возможно примерно у 50% больных. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются симптомы инфузионных реакций, такие как озноб, лихорадка, обычно возникающие после первой инфузии препарата.

Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникали у ≥10% пациентов в двух ведущих исследованиях:

со стороны организма в целом: боли в животе, слабость, боли в грудной клетке, озноб, лихорадка, головные боли, боли;

со стороны системы пищеварения: диарея, тошнота, рвота;

со стороны костно-мышечной системы: артралгия, миалгия;

со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Герцептин®, возникали у >1% и <10% пациентов в двух ведущих исследованиях:

со стороны организма в целом: боли в спине, гриппоподобный синдром, инфекции, боли в области шеи, недомогание, реакции гиперчувствительности;

со стороны сердечно-сосудистой системы: вазодилатация, суправентрикулярная тахикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, кардиомиопатия,

сердцебиение;
со стороны системы пищеварения: анорексия, запор, диспепсия;
со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: лейкопения;
со стороны обмена веществ: периферические отеки, отеки;
со стороны костно-мышечной системы: оссалгия;
со стороны нервной системы: тревога, депрессия, головокружение, бессонница, парестезии, сонливость, мышечный гипертонус, периферическая невропатия;
со стороны дыхательной системы: астма, усиление кашля, одышка, носовое кровотечение, нарушение функции легких, плевральный выпот, фарингит, ринит, синусит;
со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевыводящих путей;
со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: зуд, потливость, нарушение структуры ногтей, сухость кожи, алоpecia, акне, макуло-папулезная сыпь.

В другом рандомизированном клиническом исследовании больные метастатическим раком молочной железы получали доцетаксел с или без препарата Герцептин®. В таблице, приведенной ниже, представлены частые негематологические нежелательные явления, встречавшиеся у $\geq 10\%$ пациентов в соответствии с проводимой терапией.

Таблица 3. Частые негематологические нежелательные явления, встречавшиеся у $\geq 10\%$ пациентов, в соответствии с проводимой терапией.

Система организма	Нежелательное явление	Герцептин® + доцетаксел N=92 (%)	Доцетаксел N=94 (%)
Со стороны организма в целом и в месте введения	астения	45	41
	периферические отеки	40	35
	усталость	24	21
	мукозит	23	22
	пирексия	29	15
	боли	12	9
	летаргия	7	11
	боли в грудной клетке	11	5
	гриппоподобный синдром	12	2
	озноб	11	1
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	алопеция	67	54
	нарушение структуры ногтей	17	21
	сыпь	24	12
	эритема	23	11
Со стороны системы пищеварения	тошнота	43	41
	диарея	43	36
	рвота	29	22
	запор	27	23
	стоматит	20	14
	боли в животе	12	12
	диспепсия	14	5
Со стороны нервной системы	парестезии	32	21
	головная боль	21	18
	дисгевзия	14	12

	гипестезии	11	5
Со стороны костно-мышечной системы	миалгия	27	26
	артралгия	27	20
	боли в конечностях	16	16
	боли в спине	10	14
	оссалгия	14	6
Со стороны дыхательной системы	кашель	13	16
	одышка	14	15
	боли в горле и гортани	16	9
	носовое кровотечение	18	5
	ринорея	12	1
Инфекции и инвазии	назофарингит	15	6
Со стороны органа зрения	повышенное слезоотделение	21	10
	конъюнктивит	12	7
Со стороны сердечно-сосудистой системы	лимфэдема	11	6
Со стороны обмена веществ	анорексия	22	13
	увеличение веса	15	6
Со стороны психической сферы	бессонница	11	4
Травмы, отравления и осложнения от проводимых процедур	токсическое поражение ногтевых пластин	11	7

В рандомизированном открытом исследовании (TAnDEM) при сравнении терапии препаратом Герцептин® в комбинации с анастразолом с монотерапией анастразолом у больных метастатическим раком молочной железы новые нежелательные явления не развивались, а увеличения частоты возникновения нежелательных явлений, уже зарегистрированных в других клинических исследованиях у пациентов с метастатическим раком молочной железы, не наблюдалось (см. «Клинические исследования по изучению эффективности препарата» в разделе «Фармакологическое (иммунологическое) действие»).

Ранние стадии рака молочной железы

В таблице 4 представлены нежелательные явления, зарегистрированные в течение 1 года у $\geq 1\%$ больных ранними стадиями HER2-позитивного рака молочной железы, участвовавших в рандомизированном открытом исследовании HERA.

Таблица 4. Нежелательные явления, зарегистрированные в течение 1 года у $\geq 1\%$ больных, в соответствии с проводимой терапией.

Система организма	Нежелательное явление (НЯ)	Без терапии препаратом Герцептин® N=1708 N (%)	Герцептин® в течение 1 года N=1678 N (%)
-------------------	----------------------------	---	---

	Общее количество пациентов как минимум с одним НЯ Общее число НЯ	792 (46) 2251	1179 (70) 5248
Со стороны костно-мышечной системы	артралгия* боли в спине* боли в конечностях миалгия* оссалгия боли в плечах боли в грудной клетке спазмы мышц* костно-мышечная боль	98 (6) 59 (3) 45 (3) 17 (<1) 26 (2) 29 (2) 24 (1) 3 (<1) 11 (<1)	137 (8) 91 (5) 60 (4) 63 (4) 49 (3) 30 (2) 26 (2) 45 (3) 17 (1)
Инфекции и инвазии	назофарингит* грипп* инфекции верхних дыхательных путей* инфекции мочевыводящих путей ринит синусит цистит фарингит бронхит herpes zoster	43 (3) 9 (<1) 20 (1) 13 (<1) 6 (<1) 5 (<1) 11 (<1) 9 (<1) 9 (<1) 9 (<1)	135 (8) 69 (4) 46 (3) 39 (2) 36 (2) 26 (2) 19 (1) 20 (1) 18 (1) 17 (1)
Со стороны организма в целом и в месте введения	усталость* периферические отеки пирексия* астения* озноб* боли в груди* гриппоподобный синдром отеки дискомфорт в грудной клетке увеличение веса	44 (3) 38 (2) 6 (<1) 30 (2) - 22 (1) 3 (<1) 7 (<1) 2 (<1) 17 (<1)	128 (8) 79 (5) 100 (6) 75 (4) 85 (5) 45 (3) 40 (2) 18 (1) 20 (1) 29 (2)
Со стороны системы пищеварения	диарея* тошнота* рвота* боли в животе запор боли в эпигастрии диспепсия гастрит стоматит	16 (<1) 19 (1) 10 (<1) 16 (<1) 17 (<1) 15 (<1) 9 (<1) 11 (<1) 1 (<1)	123 (7) 108 (6) 58 (3) 40 (2) 33 (2) 29 (2) 30 (2) 20 (1) 26 (2)
Со стороны нервной системы	головная боль* головокружение* парестезии вертиго	49 (3) 29 (2) 11 (<1) 7 (<1)	161 (10) 60 (4) 29 (2) 25 (1)
Со стороны сердечно-сосудистой системы	приливы артериальная гипертензия*	84 (5) 35 (2)	98 (6) 64 (4)

	лимфэдема сердцебиение* застойная сердечная недостаточность тахикардия уменьшение фракции выброса*	40 (2) 12 (<1) 5 (<1) 5 (<1) 11 (<1)	42 (3) 48 (3) 30 (2) 20 (1) 58 (3)
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	сыпь* зуд нарушение структуры ногтей* онихорексис эритема	10 (<1) 10 (<1) - 1 (<1) 7 (<1)	70 (4) 40 (2) 43 (3) 36 (2) 24 (1)
Со стороны системы дыхания	кашель* одышка боли в горле и гортани одышка при физической нагрузке ринорея носовое кровотечение	34 (2) 26 (2) 8 (<1) 15 (<1) 5 (<1) 1 (<1)	81 (5) 56 (3) 32 (2) 21 (1) 24 (1) 24 (1)
Со стороны репродуктивной системы и молочной железы	боли в молочной железе	19 (1)	24 (1)
Со стороны психической сферы	бессонница депрессия тревога	31 (2) 34 (2) 19 (1)	58 (3) 51 (3) 39 (2)
Со стороны мочевыделительной системы	дизурия	2 (<1)	17 (1)

* Нежелательные явления наблюдались в группе препарата Герцептин® чаще (с разницей >2%), чем в группе сравнения (без терапии препаратом Герцептин®), поэтому могут быть связаны с терапией препаратом Герцептин®.

аспространенный рак желудка

В таблице 5 представлены нежелательные явления, часто наблюдавшиеся в рандомизированном открытом многоцентровом исследовании III фазы по изучению применения трастузумаба в комбинации с фторпиримидином и цисплатином против применения одной только химиотерапии в первой линии терапии HER2- положительного распространенного рака желудка (исследование ToGA, BO18255E).

Таблица 5. Часто возникавшие нежелательные явления (любой степени тяжести с частотой возникновения как минимум 10%).

Система организма/ Нежелательное явление	Фторпиримидин/ Цисплатин N=290 N (%)	Трастузумаб/ Фторпиримидин/ Цисплатин N=294 N (%)
<i>Со стороны системы пищеварения</i>		
Тошнота	184 (63)	197 (67)

Рвота	134 (46)	147 (50)
Диарея	80 (28)	109 (37)
Запор	93 (32)	75 (26)
Стоматит	43 (15)	72 (24)
Боли в животе	42 (14)	46 (16)
<i>Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы</i>		
Нейтропения	165 (57)	157 (53)
Анемия	61 (21)	81 (28)
Тромбоцитопения	33 (11)	47 (16)
<i>Со стороны организма в целом и в месте введения</i>		
Усталость	82 (28)	102 (35)
Астения	53 (18)	55 (19)
Пирексия	36 (12)	54 (18)
Мукозит	18 (6)	37 (13)
<i>Со стороны обмена веществ</i>		
Анорексия	133 (46)	135 (46)
Снижение веса	40 (14)	69 (23)
<i>Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i>		
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	64 (22)	75 (26)
Алопеция	27 (9)	32 (11)
<i>Со стороны мочевыделительной системы</i>		
Почечная недостаточность	39 (13)	47 (16)
<i>Со стороны системы дыхания</i>		
Икота	28 (10)	34 (12)
<i>Со стороны нервной системы</i>		
Головокружение	28 (10)	31 (11)
<i>Инфекции и инвазии</i>		
Назофарингит	17 (6)	37 (13)

Нижеперечисленная информация относится ко всем показаниям

Инфузионные реакции

В ходе первой инфузии часто возникают озноб и/или лихорадка. Кроме того, могут

возникать: тошнота, рвота, боли, тремор, головные боли, кашель, головокружение, астения и гипертензия. Обычно эти симптомы выражены слабо или в умеренной степени и при повторных инфузиях препарата Герцептин® возникают редко. Они могут купироваться с помощью анальгетиков или жаропонижающих средств типа: меперидина, парацетамола или антигистаминных препаратов, например, дифенгидрамина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Иногда инфузионные реакции на введение препарата Герцептин®, которые проявляются одышкой, артериальной гипотензией, появлением хрипов в легких, бронхоспазмом, тахикардией, снижением насыщения гемоглобина кислородом и респираторным дистрессом, могут быть тяжелыми и приводить к потенциально фатальному исходу (см. раздел «Особые указания»).

Реакции гиперчувствительности

В единичных случаях наблюдались анафилактикоидные реакции.

Кардиотоксичность

Рак молочной железы

В ходе терапии препаратом Герцептин® могут развиваться признаки сердечной недостаточности, такие как: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, трехчленный ритм (галоп), снижение фракции выброса (см. раздел «Особые указания»). В соответствии с критериями, определяющими дисфункцию миокарда, частота сердечной недостаточности при лечении препаратом Герцептин® в комбинации с паклитакселом в основных клинических исследованиях составила 9-12% по сравнению с монотерапией паклитакселом – 1-4%, монотерапией препаратом Герцептин® – 6-9%. Наибольшая частота развития сердечной дисфункции отмечалась у пациентов, получавших Герцептин® с антрациклином/циклофосфамидом (27-28%), что значительно превышало число сообщений о побочных эффектах среди пациентов, получавших только антрациклин/циклофосфамид (7-10%). В последующих исследованиях при проспективном наблюдении за состоянием сердечно-сосудистой системы в процессе лечения препаратом Герцептин® симптоматическая сердечная недостаточность отмечена у 2.2% пациентов, получавших терапию препаратом Герцептин® и доцетакселом, и не наблюдалась при монотерапии доцетакселом.

У пациентов, получавших Герцептин® в адъювантной терапии в течение 1 года (исследование HERA), частота случаев хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов) составила 0.6%.

Так как средний период полувыведения составляет 28.5 дней (95% доверительный интервал (ДИ), диапазон 25.5-32.8 дней), трастузумаб может определяться в сыворотке после прекращения терапии в течение 20 недель (95% ДИ, диапазон 18-24 недель). Назначение антрациклина в этот период может увеличивать риск развития сердечной недостаточности, поэтому наряду с тщательным мониторингом сердечно-сосудистой системы необходимо оценивать предполагаемый риск/пользу от терапии.

Распространенный рак желудка

На этапе скрининга в исследовании ToGA медиана фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в группе фторпиримидин/цисплатин составила 64% (диапазон 48-90%), а в группе фторпиримидин/цисплатин + Герцептин® - 65% (диапазон 50-86%).

В большинстве случаев снижение ФВЛЖ в исследовании ToGA было бессимптомным за исключением одного пациента, получавшего Герцептин®, у которого снижение ФВЛЖ сопровождалось признаками сердечной недостаточности.

Ниже представлены обобщенные результаты изменения ФВЛЖ по сравнению с показателями на этапе скрининга.

Снижение ФВЛЖ: наименьшее значение после этапа скрининга	Фторпиримидин/ Цисплатин N=290 (% пациентов в каждой из групп терапии)	Трастузумаб/ Фторпиримидин/ Цисплатин N=294 (% пациентов в каждой из групп терапии)
--	--	---

*Снижение ФВЛЖ на $\geq 10\%$ до $< 50\%$	1.1%	4.6%
Абсолютное значение $< 50\%$	1.1%	5.9%
*Снижение ФВЛЖ на $\geq 10\%$ до $\geq 50\%$	11.8%	16.5%

* Включены только те пациенты, у которых для оценки показателя использовались одинаковые методы исходно и на последующем визите (фторпиримидин + цисплатин, n=187, и Герцептин® + фторпиримидин/цисплатин, n=237).

В целом не наблюдалось значительной разницы в кардиотоксичности между основной и контрольной группами. В группе терапии фторпиримидин/цисплатин (N=290) и группе терапии трастузумаб/фторпиримидин/цисплатин (N=294) нежелательные кардиальные явления любой степени тяжести возникали у 6% пациентов. Явления ≥ 3 степени тяжести (NCI CTCAE V3.0) возникали у 3% пациентов из группы фторпиримидин/ цисплатин (у 9 пациентов возникло 9 явлений) и у 1% пациентов из группы трастузумаб/фторпиримидин/цисплатин (у 4 пациентов возникло 5 явлений).

Гематологическая токсичность

Рак молочной железы

При монотерапии препаратом Герцептин® метастатического рака молочной железы проявления гематотоксичности наблюдаются редко. Лейкопения, тромбоцитопения и анемия 3 степени по классификации ВОЗ отмечаются менее чем у 1% больных. Признаков гематотоксичности 4 степени не отмечалось.

У больных, получавших Герцептин® в комбинации с паклитакселом, отмечалось увеличение частоты развития гематотоксичности по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию паклитакселом (34% и 21%, соответственно).

Частота гематологической токсичности также возрастала в группе больных, получавших Герцептин® и доцетаксел, по сравнению с монотерапией доцетакселом (32% и 22%) 3 и 4 степени тяжести нейтропении, соответственно, по общим критериям токсичности Национального института рака (NCI-CTC). Частота фебрильной нейтропении/нейтропенического сепсиса повышалась у пациентов, лечившихся препаратом Герцептин® в комбинации с доцетакселом (23% и 17%, соответственно).

В исследовании HERA гематологическая токсичность 3 и 4 степени тяжести по критериям токсичности NCI-CTC отмечалась у 0.4% пациентов, получавших Герцептин®, по сравнению с 0.6% у пациентов, не получавших Герцептин®.

Распространенный рак желудка

Наиболее часто сообщаемые нежелательные явления со стороны системы кроветворения и лимфатической системы ≥ 3 степени тяжести, возникавшие с частотой не менее 1% в каждой группе терапии, представлены ниже.

	Фторпиримидин/ Цисплатин N=290 (% пациентов в каждой из групп терапии)	Трастузумаб/ Фторпиримидин/ Цисплатин N=294 (% пациентов в каждой из групп терапии)
Нейтропения	30%	27%
Анемия	10%	12%
Фебрильная	3%	5%

нейтропения		
Тромбоцитопения	3%	5%

Общее число пациентов, у которых отмечены нежелательные явления ≥ 3 степени токсичности NCI CTCAE v3.0 со стороны системы кроветворения и лимфатической системы, составило 38% в группе фторпиримидин/цисплатин и 40% в группе Герцептин[®] + фторпиримидин/цисплатин.

В целом значительных различий в гематологической токсичности между основной группой и группой сравнения не наблюдалось.

Гепато- и нефротоксичность

Рак молочной железы

При монотерапии препаратом Герцептин[®] гепатотоксичность 3 или 4 степени по классификации ВОЗ отмечалась у 12% больных с метастатическим раком молочной железы. У 60% из них явления гепатотоксичности сопутствовали прогрессированию метастатического поражения печени. У больных, получавших Герцептин[®] и паклитаксел, гепатотоксичность 3 и 4 степени по классификации ВОЗ возникала реже, чем при монотерапии паклитакселом (7% и 15%, соответственно). Нефротоксичность 3 и 4 степени не развивалась.

Распространенный рак желудка

В исследовании ToGA существенных различий в возникновении гепато- и нефротоксичности между двумя исследовавшимися группами терапии (Герцептин[®] и фторпиримидин+цисплатин; фторпиримидин+цисплатин) не наблюдалось.

Не отмечалось значительного увеличения явлений нефротоксичности ≥ 3 степени по классификации NCI CTCAE (v3.0) в группе Герцептин[®] и фторпиримидин+цисплатин, по сравнению с группой фторпиримидин+цисплатин (3% и 2%, соответственно).

Единственным нежелательным явлением ≥ 3 степени токсичности по классификации NCI CTCAE (v3.0) со стороны системы печени и желчевыводящих путей была гипербилирубинемия. При этом не отмечалось значительного увеличения частоты возникновения данного явления в группе Герцептин[®] и фторпиримидин+цисплатин, по сравнению с группой фторпиримидин+цисплатин (1% и <1%, соответственно).

Диарея

Рак молочной железы

При монотерапии препаратом Герцептин[®] диарея отмечалась у 27% больных с метастатическим раком молочной железы. Увеличение частоты диареи, главным образом, легкой и умеренной степени тяжести, отмечалось также у пациентов, получавших комбинацию препарата Герцептин[®] с паклитакселом, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию паклитакселом.

У пациентов с ранними стадиями РМЖ (исследование HERA) диарея встречалась с частотой 7%.

Распространенный рак желудка

В исследовании ToGA у 109 пациентов (37%) из группы Герцептин[®] и фторпиримидин+цисплатин и у 80 пациентов (28%) из группы сравнения возникала диарея различной степени тяжести.

При использовании классификации NCI CTCAE (v3.0) диарея ≥ 3 степени тяжести зарегистрирована у 4% пациентов из группы фторпиримидин/цисплатин и у 9% из группы Герцептин[®] + фторпиримидин/цисплатин.

Инфекции

Частота инфекций, главным образом, легких инфекций верхних дыхательных путей, не имевших большого клинического значения, а также катетер-ассоциированных инфекций была больше при лечении препаратом Герцептин[®].

Серьезные нежелательные реакции

По меньшей мере один случай, приведенных ниже серьезных нежелательных реакций, зарегистрирован по крайней мере у одного пациента, получавшего монотерапию препаратом Герцептин® или Герцептин® в комбинации с химиотерапией в клинических исследованиях.

Со стороны организма в целом: реакции гиперчувствительности, анафилаксия и анафилактический шок, атаксия, сепсис, озноб и лихорадка, астения, лихорадка, тремор, головная боль, парез, боли в груди, усталость.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, нарастание застойной сердечной недостаточности, снижение фракции выброса, гипотензия, выпот в перикарде, брадикардия, цереброваскулярные расстройства.

Со стороны пищеварительной системы: гепатотоксичность, диарея, тошнота и рвота.

Со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: лейкопения, фебрильная нейтропения, нейтропения, тромбоцитопения.

Инфекции: флегмона, рожистое воспаление.

Со стороны дыхательной системы: бронхоспазм, респираторный дистресс, острый отек легких, дыхательная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: сыпь.

Постмаркетинговые наблюдения

Приведенные ниже дополнительные серьезные нежелательные реакции наблюдались по меньшей мере у одного пациента при постмаркетинговом использовании препарата:

со стороны организма в целом: инфузионные реакции, периферические отеки, оссалгия, кома, менингит, отек мозга, нарушения мышления;

со стороны сердечно-сосудистой системы: сердечная недостаточность, кардиогенный шок, перикардит, гипертензия;

со стороны пищеварительной системы: панкреатит, печеночная недостаточность, желтуха;

со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: анемия, гипопротромбинемия;

со стороны костно-мышечной системы: миалгия;

со стороны системы дыхания: одышка, гипоксия, отек гортани, острый респираторный дистресс, респираторный дистресс-синдром у взрослых, плевральный выпот, легочные инфильтраты, пневмония, пневмониты, пневмофиброз;

со стороны мочевыделительной системы: гломерулонефропатия, почечная недостаточность;

со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: дерматит, крапивница;

со стороны органов чувств: глухота.

Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата не наблюдалось. Введение препарата Герцептин® в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® у человека не проводились. В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами не отмечалось (см. раздел «Фармакокинетика»).

Герцептин® не совместим с 5% раствором глюкозы из-за возможности агрегации белка. Герцептин® нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными

препаратами.

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин® и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена или полипропилена не наблюдалось.

Особые указания

Лечение препаратом Герцептин® следует проводить только под наблюдением онколога. Редко при введении препарата Герцептин® возникали тяжелые инфузионные нежелательные реакции: одышка, гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом и респираторный дистресс, которые требуют отмены препарата и тщательного наблюдения пациента до устранения этих симптомов. Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета- адреностимуляторов, глюкокортикостероидов (см. раздел «Побочное действие»). В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие, или сопутствующими заболеваниями, поэтому при лечении таких больных нужно проявлять крайнюю осторожность, тщательно сопоставив преимущества применения препарата с его риском (см. раздел «Побочное действие»).

При применении препарата Герцептин® в пострегистрационном периоде редко регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того наблюдались редкие случаи легочных инфильтратов, острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, пневмонита, плеврального выпота, респираторного дистресса, острого отека легких и легочной недостаточности. Данные явления возникали как во время инфузии (как проявления инфузионных реакций), так и после введения препарата. Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое (см. раздел «Побочное действие»).

Сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом после химиотерапии антрациклинами (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу (см. раздел «Побочное действие»).

При лечении больных с уже имеющейся симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или установленной ишемической болезнью сердца, а у больных с ранним РМЖ и фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 55% и менее следует проявлять особую осторожность. Больные, которым планируется назначение препарата Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию. До начала лечения препаратом Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его назначения.

Поскольку на ранних стадиях РМЖ больные с установленной застойной сердечной недостаточностью в анамнезе, не контролируемые аритмиями высокого риска, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, клинически значимыми пороками сердца, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией не принимали участие в исследовании HERA, то информация о соотношении польза/риск у таких пациентов отсутствует, и следовательно лечение препаратом таким пациентам не рекомендуется.

В ходе лечения препаратом Герцептин® необходимо исследовать функцию сердца каждые

3 месяца. Мониторинг функции сердца может помочь в выявлении пациентов с дисфункцией миокарда.

При бессимптомном нарушении функции сердца целесообразно более часто проводить мониторинг состояния (например, каждые 6-8 недель). При наличии стойкого снижения фракции выброса левого желудочка, даже в отсутствие клинических симптомов, необходимо рассмотреть целесообразность прерывания терапии препаратом Герцептин[®], при условии, что у конкретной пациентки она не дает явного клинического эффекта. При снижении ФВ ЛЖ на 10 пунктов от исходного значения и/или ниже 50%, терапию препаратом Герцептин[®] следует прервать и провести повторное исследование ФВ ЛЖ через 3 недели, если ФВ ЛЖ не улучшилась, терапию следует отменить, если только польза от его применения для конкретной пациентки существенно не превышает риск. При появлении симптомов сердечной недостаточности в ходе терапии препаратом Герцептин[®] необходимо назначить стандартную терапию. У больных с клинически значимыми симптомами сердечной недостаточности терапию препаратом Герцептин[®] необходимо прервать, если только польза от его применения для конкретной пациентки существенно не превышает риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин[®] у пациентов, испытавших явления кардиотоксичности, в проспективных исследованиях не изучалась. Однако, состояние большинства больных, у которых развивалась сердечная недостаточность в основополагающих исследованиях, улучшалось при проведении стандартной медикаментозной терапии, включающей мочегонные, сердечные гликозиды и/или ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Большинство пациенток с кардиальными симптомами, у которых лечение препаратом Герцептин[®] эффективно, продолжали еженедельную терапию препаратом Герцептин[®] без ухудшения состояния сердца.

Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

При назначении препарата Герцептин[®] больному с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно разводить водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует выбрасывать.

Форма выпуска и упаковка

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 440 мг

По 440 мг трастузумаба во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла гидролитического класса I, закупоренные пробками из бутилкаучука, закрытые алюминиевыми колпачками и пластмассовыми крышками.

По 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флаконы, изготовленные из бесцветного стекла гидролитического класса I, закупоренные пробками из бутилкаучука, закрытые алюминиевыми колпачками и пластмассовыми крышками.

Флакон с препаратом и флакон с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности 4 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.,
Грензахерштрассе 124, 4070 Базель, Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

Производитель

Дженентек Инк., Сан Франциско, СА 94080, США
Genentech Inc, South San Francisco, CA 94080, USA

Зарегистрированные в России лекарственные формы препарата Герцептин®:

- лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 440 мг в комплекте с растворителем – бактериостатическая вода для инъекций, содержащая 1.1% бензилового спирта (П N 012038/01);
- лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 150 мг (П N 015932/01).

Представительство в Москве:

107031, Трубная площадь, д. 2
тел. +7 (495) 229 29 99 , факс: +7 (495) 229 79 99

Рекламации на препарат направлять в адрес Национального органа контроля МИБП-ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича Роспотребнадзора: 119002, Москва, Сивцев Вражек, д.41, тел: (499) 241-39-22, факс: (499) 241-92-38 и по адресу Представительства в Москве.

В случае упаковки на ЗАО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:
157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново
тел./факс (4942) 650-806

и в адрес Национального органа контроля МИБП ФГУН ГИСК им. Л.А.Тарасевича
Роспотребнадзора, 119002, Москва, Сивцев Вражек, д.41, тел. (499) 241-39-22, факс: (499) 241-92-38