

тяжелой реакцией была лекарственная гиперчувствительность. Системные реакции включали гиперчувствительность, артериальную гипотензию, тахикардию, кашель и одышку. Местные реакции включали покраснение, зуд, отек, сыпь и боль в месте введения.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникали фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

С применением препарата Герцептин® ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в том числе с фатальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтрации в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность.

Инфекции

Частота тяжелых инфекций (≥3 степени тяжести в соответствии с общими критериями токсичности Национального института рака в США (NCI CTCAE)) составляет 5.0% для препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения по сравнению с 7.1% для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых было связано с госпитализацией или продлением госпитализации) составляет 4.4% при внутривенном применении препарата Герцептин® и 8.1% при подкожном. Разница между лекарственными формами наблюдалась в основном в рамках фазы адьювантной терапии (монотерапии) и в основном за счет инфекций послеоперационных ран, хотя имелись различия и по частоте других инфекций, таких как инфекции дыхательных путей, острый пиелонефрит и сепсис. Все явления разрешились в среднем в течение 13 дней при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения и в течение 17 дней при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения.

Повышение артериального давления

Частота повышения артериального давления на фоне применения препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в два раза выше по сравнению с применением в лекарственной форме для внутривенного введения (9.8% по сравнению с 4.7%, соответственно). При этом доля пациентов с тяжелыми явлениями (NCI CTCAE ≥3 степени) больше среди пациентов, получавших препарат Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения (2.0%) по сравнению со <1% в группе пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для внутривенного введения. Все пациенты, сообщившие о тяжелой артериальной гипертензии, кроме одного, имели артериальную гипертензию в анамнезе до включения в исследование. Развитие тяжелых нежелательных явлений повышения артериального давления возможно как в день инъекции, так и в последующие дни.

Переход с лекарственной формы для энутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот

В целом переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот у пациентов с ранними стадиями HER2- положительного РМЖ переносился хорошо. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода на другую лекарственную форму. Нежелательные явления 4 или 5 степени тяжести не сообщались.

Безопасность и переносимость препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения у пациентов с ранними стадиями РМЖ

При изучении безопасности и переносимости препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в адьювантной терапии ранних стадий HER2- положительного РМЖ. В ходе первичного анализа, включавшего пациентов со средним периодом последующего наблюдения 23.7 месяцев, новых сигналов по безопасности не получено; результаты соответствовали уже известному профилю безопасности для препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения. Кроме того, адьювантная терапия препаратом Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения (фиксированная доза) у пациентов с более низкой массой тела не ассоциировалась с повышенным риском безопасности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, по сравнению с пациентами, имеющими более высокую массу тела. Финальные результаты базового исследования неoadъювантной-адьювантной терапии ранних стадий HER2-положительного РМЖ (медиана последующего наблюдения >70 месяцев) также соответствовали уже известному профилю безопасности для препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения; новых сигналов по безопасности получено не было.

Передозировка
Введение препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в разовых дозах до 960 мг не сопровождалось нежелательными явлениями.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® у человека не проводились. В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин® и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось. При применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетические параметры данных препаратов, включая трастузумаб, не изменялись. Концентрации паклитаксела и доксорубицина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинонол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезокси-13-дигидродоксорубинонол). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубицина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось. Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба.

Однако были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

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

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин® для подкожного введения и следующими материалами не наблюдалось:

- шприцы из пропилена или поликарбоната;
- иглы для переноса из нержавеющей стали;
- инъекционные иглы;
- комби-стопперы заглушки из полиэтилена.

Особые указания
В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом. При отсутствии данных о результатах перевода пациентов с препарата Герцептин® на подобный биологический препарат, подтверждающих взаимозаменимость, следует соблюдать осторожность при замене препарата Герцептин® на подобный биологический препарат. Информация, представленная в данной инструкции, относится исключительно к препарату Герцептин®. Терапия препаратом Герцептин® должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии. HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования. Герцептин® должен использоваться у пациентов с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации <i>in situ</i> (FISH или CISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения. В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших Герцептин® повторно после применения в адьювантной терапии.

Дисфункция сердца

Пациенты, получающие Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубинин или эпирубинин), имеют повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (II-IV функциональный класс по NYHA) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Эти явления могут привести к смертельному исходу. Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <55%.

Пациенты, 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 (ЭКГ) и эхокардиографию или радионуклидную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Мониторирование может позволить выявить пациентов с возникшими нарушениями функции сердца. Исходно проведенное кардиологическое обследование должно повторяться каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата.

До начала лечения препаратом Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, препарат Герцептин® может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин®. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациентов следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, за исключением случаев, когда лечащий врач считает, что польза для конкретного пациента превосходит риск. Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась.

При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на ≥10 единиц от исходной И ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ, или его дальнейшим снижении, или при появлении симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин®, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин® развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию ЗСН. У большинства пациентов с ЗСН или бессимптомной дисфункцией сердца в базовых исследованиях наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ЗСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. При наличии клинической пользы от применения

препарата Герцептин® большинство пациентов с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы. Риск развития дисфункции сердца у пациентов с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин®.

Ранние стадии рака молочной железы

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

Лечение препаратом Герцептин® не рекомендуется пациентам на ранних стадиях РМЖ (адьювантная и неoadъювантная терапия) с инфарктом миокарда в анамнезе; стенокардией, требующей лечения; ЗСН (II-IV функциональный класс по NYHA) в анамнезе или в настоящее время; ФВЛЖ ниже 55%; другими кардиомиопатиями; аритмиями, требующими лечения; клинически значимыми пороками сердца; плохо контролируемой артериальной гипертензией, за исключением артериальной гипертензии, поддающейся стандартной медикаментозной терапии; и гемодинамически значимым перикардальным выпотом, поскольку эффективность и безопасность применения препарата у таких пациентов не изучены.

Адьювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами в составе адьювантной терапии. У пациентов с ранними стадиями РМЖ, получавших Герцептин® (в/в) после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница была больше в случаях совместного применения препарата Герцептин® и таксанов, чем при последовательном использовании.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникло в первые 18 месяцев лечения. Продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наблюдался у 2.37% пациентов, получавших Герцептин® совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациентов в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин®). Идентифицированными факторами риска развития нежелательных явлений со стороны сердца при адьювантной терапии препаратом Герцептин® являются: возраст >50 лет, низкая исходная ФВЛЖ (<55%) перед и после начала лечения паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 единиц, предшествующий или сопутствующий прием антигипертензивных препаратов.

Риск нарушения сердечной функции у пациентов, получавших Герцептин® после завершения адьювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения препаратом Герцептин® и с индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м².

Неoadъювантная-адьювантная терапия

Для пациентов с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неoadъювантная-адьювантная терапия, применение препарата Герцептин® совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м² или эпирубицина 360 мг/м²).

У пациентов, получивших полный курс низкодозовых антрациклинов и Герцептин® в составе неoadъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства. Во всех других случаях решение о необходимости дополнительной цитотоксической химиотерапии принимается на основании индивидуальных факторов.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен двумя исследованиями.

При применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (суммарная доза 180 мг/м²), частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1.7%. В базовом исследовании при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей 4 цикла эпирубицина (суммарная доза 300 мг/м²) частота развития сердечной недостаточности/застойной сердечной недостаточности составила 0.7% при медиане наблюдения >70 месяцев.

У пациентов с более низкой массой тела (<59 кг, наименьший квартиль массы тела) использование фиксированной дозы препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения не ассоциировалось с повышенным риском кардиальных явлений или значительного снижения показателя фракции выброса левого желудочка. Клинический опыт применения у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен.

Реакции, связанные с введением

Для снижения риска возникновения реакций на введение может использоваться премедикация.

Несмотря на то, что серьезных реакций (включающих одышку, артериальную гипотензию, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения гемоглобина кислородом и респираторный дистресс-синдром), связанных с введением, для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения не зарегистрировано, необходимо соблюдать осторожность, поскольку данные явления наблюдались при введении внутривенной лекарственной формы препарата Герцептин®. Рекомендуется наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления реакций, связанных с введением препарата.

Возможен прием анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин. Серьезные реакции, связанные с внутривенным введением препарата Герцептин®, успешно подавлялись лечением, заключающемся в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов, ингаляции кислорода. В редких случаях данные реакции ассоциировались

с фатальным исходом. Риск развития летальных реакций, связанных с введением, выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом Герцептин®.

Нарушения со стороны легких

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения, т.к. при использовании препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Данные явления могут возникнуть как при введении препарата, так и отсрочено. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая точечные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают ранее проводимую или сопутствующую терапию другими противоопухолевыми препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия). Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое, поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин®. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Утилизацию препарата Герцептин® и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами Препарат Герцептин® оказывает небольшое влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами. При лечении препаратом Герцептин® могут развиваться головокружение и сонливость (см. раздел «Побочное действие»). В случае возникновения реакций, связанных с введением препарата (см. раздел «Особые указания»), пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.
Форма выпуска Раствор для подкожного введения 600 мг/5 мл По 600 мг/5 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучка, ламинированного фторполимером, обжатый алюминевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.
Срок годности 1 год 9 месяцев. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Условия хранения При температуре 2-8°C в защищенном от света месте. Хранить в недоступном для детей месте. Не замораживать.
Условия отпуска По рецепту.
Юридическое лицо, на имя которого выдано Регистрационное удостоверение Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzachstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland
Производитель Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
Фасовщик (первичная упаковка) Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка) Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland
АО «ОРТАТ», Россия 157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново
Выпускающий контроль качества Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland АО «ОРТАТ», Россия 157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново <i>Претензии потребителей направлять в компанию АО «Рош-Москва» по адреу:</i> 107045, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 422 тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99 <i>или через форму обратной связи на сайте:</i> www.roche.ru

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



МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002743-261020
СОГЛАСОВАНО