

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Трастузумаб, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Трастузумаб, 440 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG изотипа к рецептору эпидермального фактора роста 2 (HER2) человека. Получено с использованием клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: трастузумаб.

Трастузумаб, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 150 мг трастузумаба.

В 1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержится 21 мг трастузумаба.

Трастузумаб, 440 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Каждый флакон содержит 440 мг трастузумаба.

В 1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержится 21 мг трастузумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе растворителя лекарственного препарата: бензиловый спирт (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат

Пористая масса от белого до светло-желтого цвета.

Растворитель (для дозировки 440 мг)

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак молочной железы (РМЖ)

Препарат Трастузумаб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с метастатическим раком молочной железы (мРМЖ) 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) у женщин в постменопаузе.

Препарат Трастузумаб показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет с ранними стадиями рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Трастузумаб, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Метастатический рак желудка (мРЖ)

Препарат Трастузумаб показан к применению в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом и цисплатином у взрослых в возрасте от 18 лет с метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного перехода с опухолевой гиперэкспрессией HER2 в случае отсутствия предшествующей противоопухолевой терапии по поводу метастатической болезни.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Тестирование на опухолевую экспрессию рецепторов HER2 до начала лечения препаратом Трастузумаб является обязательным.

Терапия препаратом Трастузумаб должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Препарат должен вводиться только квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Трастузумаб в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения и должен применяться только внутривенно. Если необходим другой путь введения, следует использовать соответствующий препарат трастузумаба.

Чтобы не допустить ошибочного введения препарата трастузумаба эмтанзина или трастузумаба дерукстекана вместо препарата Трастузумаб (трастузумаб), перед приготовлением раствора для инфузии и его введением пациенту, необходимо проверить этикетку на флаконе.

Режим дозирования

мРМЖ

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной.

Введение каждые 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Применение в комбинации с паклитакселем или доцетакселем

В опорных клинических исследованиях (H0648g, M77001) паклитаксел или доцетаксел вводились на следующий день после введения трастузумаба (рекомендации по дозированию см. в соответствующей общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП)) или сразу же после последующего введения трастузумаба, если при предшествующем введении трастузумаб переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

В опорном клиническом исследовании (BO16216) трастузумаб и анастрозол вводились в день 1. Ограничений по времени введения трастузумаба и анастрозола не было (рекомендации по дозированию см. в ОХЛП анастрозола или других ингибиторов ароматазы).

Ранние стадии РМЖ

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной.

Введение каждые 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Применение трастузумаба при ранних стадиях РМЖ изучено в комбинации с химиотерапией согласно схемам, описанным ниже.

Применение в комбинации с паклитакселем или доцетакселем после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Паклитаксел: 80 мг/м² в виде длительной внутривенной (в/в) инфузии, еженедельно, в течение 12 недель или 175 мг/м² в виде длительной в/в инфузии, каждые 3 недели в течение 4 циклов (в день 1 каждого цикла);

Доцетаксел: 100 мг/м² в виде в/в инфузии в течение 1 ч, каждые 3 недели, в течение 4 циклов (начиная в день 2 в цикле 1, далее в день 1 в каждый последующий цикл);

Трастузумаб: начиная с первой дозы паклитаксела или доцетаксела, трастузумаб вводился согласно еженедельной схеме во время химиотерапии (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю).

В дальнейшем монотерапия трастузумабом продолжалась согласно еженедельной схеме после применения в комбинации с паклитакселом или согласно введению через 3 недели после применения в комбинации с доцетакселом. Общая продолжительность терапии трастузумабом от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если паклитаксел или доцетаксел и трастузумаб должны были вводиться в один день, то паклитаксел или доцетаксел вводился первым.

Применение в комбинации с доцетакселом и карбоплатином

Доцетаксел/Карбоплатин (каждые 3 недели в течение 6 циклов, начиная со дня 2 первого цикла, далее в день 1 в каждый последующий цикл): доцетаксел в дозе 75 мг/м² в виде в/в инфузии в течение 1 ч, за которым следовал карбоплатин в дозе для достижения целевого показателя площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) – 6 мг/мл/мин, в виде в/в инфузии, в течение 30–60 мин.

Трастузумаб:

Трастузумаб совместно с химиотерапией вводился согласно еженедельной схеме (нагрузочная доза 4 мг/кг, далее в поддерживающей дозе 2 мг/кг каждую неделю). После химиотерапии монотерапия трастузумабом продолжалась согласно введению через 3 недели. Общая продолжительность терапии трастузумабом от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб должны были вводиться в один день, то первым вводился доцетаксел, за которым следовал карбоплатин, далее трастузумаб.

Неoadъювантная-адъювантная терапия

Трастузумаб вводился согласно режиму каждые 3 недели в комбинации с неoadъювантной химиотерапией (10 циклов): доксорубин 60 мг/м² и паклитаксел 150 мг/м², каждые 3 недели, в течение 3 циклов; далее паклитаксел 175 мг/м², каждые 3 недели, в течение 4 циклов; далее циклофосфамид, метотрексат и фторурацил в день 1 и 8, каждые 4 недели, в течение 3 циклов.

После проведения оперативного вмешательства адъювантная монотерапия трастузумабом продолжалась согласно режиму каждые 3 недели. Общая продолжительность терапии трастузумабом составила 1 год.

мРЖ

Введение каждые 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Метастатический и ранние стадии РМЖ и мРЖ

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Трастузумаб у пациентов с мРМЖ или мРЖ проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Трастузумаб в течение 1 года или до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности (в зависимости

от того, что произойдет быстрее). Лечение препаратом Трастузумаб пациентов с ранними стадиями РМЖ свыше одного года не рекомендуется.

Пропуск дозы

Если пропуск дозы препарата Трастузумаб составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в обычной поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Далее вводить препарат в поддерживающей дозе через 7 дней или 21 день в соответствии с еженедельным режимом или режимом каждые 3 недели, соответственно.

Если перерыв во введении препарата составил более 7 дней, необходимо как можно быстрее снова ввести нагрузочную дозу трастузумаба (еженедельный режим: 4 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 8 мг/кг массы тела), в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе через 7 дней или 21 день в соответствии с еженедельным режимом или режимом каждые 3 недели, соответственно.

Коррекция дозы

В рамках клинических исследований снижение дозы трастузумаба не проводилось. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Трастузумаб может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в ОХЛП паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

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 дальнейшем снижении, или при появлении симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Трастузумаб, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Снижение дозы препарата Трастузумаб у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение дозы препарата Трастузумаб у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек не требуется. В связи с ограниченными данными дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек не представляется возможным.

Пациенты с нарушением функции печени

В связи с отсутствием данных дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с нарушением функции печени не представляется возможным.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Трастузумаб у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

Препарат Трастузумаб вводят внутривенно капельно. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя.

Нагрузочную дозу вводят в течение 90 минут. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, поддерживающие дозы можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, пирексии и других инфузионных реакций в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий (см. разделы 4.4 и 4.8).

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции. Возобновление инфузии возможно после исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США). Следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Трастузумаб в случае развития тяжелых или жизнеугрожающих инфузионных реакций. Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к трастузумабу, белку мыши или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1 (в том числе к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону с препаратом 440 мг).

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легких, или требующая поддерживающей терапии кислородом (см. раздел 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата.

Информация, представленная в данной ОХЛП, относится исключительно к препарату Трастузумаб.

HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Препарат Трастузумаб должен использоваться у пациентов с мРМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

Препарат Трастузумаб должен использоваться у пациентов с метастатическим раком желудка только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом ИГХ как ИГХ2+ и подтвержденной результатами SISH или FISH, или ИГХ3+. Следует использовать точные и валидированные методы определения.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших трастузумаб повторно после применения в адъювантной терапии.

Дисфункция сердца

Общие указания

Пациенты, получающие препарат Трастузумаб в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), имеют повышенный риск развития ЗСН (II–IV функциональный класс по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов)) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Эти явления могут привести к летальному исходу (см. раздел 4.8). Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, ЗСН, ФВЛЖ <55 %.

Пациенты, которым планируется назначение препарата Трастузумаб, 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 и/или радиоизотопную 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 Трастузумаб необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования трастузумаб может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии (см. раздел 5.2). У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Трастузумаб, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Трастузумаб. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования после базового скрининга 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 трастузумабом у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, проспективно не изучалась.

При снижении 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 дальнейшем снижении, или при появлении симптомов ЗСН необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Трастузумаб, 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 Трастузумаб развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию ЗСН.

У большинства пациентов с ЗСН или бессимптомной дисфункцией сердца в опорных клинических 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 трастузумаба большинство пациентов с нежелательными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

мРМЖ

Не рекомендуется применять препарат Трастузумаб совместно в комбинации с антрациклинами для лечения мРМЖ.

Риск развития дисфункции сердца у пациентов с мРМЖ повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Трастузумаб.

Ранние стадии РМЖ

Пациентам с ранними стадиями РМЖ 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 дальнейший мониторинг после лечения препаратом Трастузумаб в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Трастузумаб или далее, если наблюдается постоянное снижение ФВЛЖ.

Пациенты 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; гемодинамически значимым перикардialным выпотом не принимали участия в опорных клинических исследованиях при ранних стадиях РМЖ (адьювантная и неоадьювантная терапия), поэтому лечение препаратом Трастузумаб данным пациентам не рекомендуется.

Адьювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Трастузумаб совместно в комбинации с антрациклинами в составе адьювантной терапии.

У пациентов с ранними стадиями РМЖ, получавших трастузумаб 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 трастузумаба и таксанов, чем при последовательном использовании.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных опорных клинических исследований (BCIRG006, с медианой периода последующего наблюдения 5,5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у до 2,37 % пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1 % пациентов в двух группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и трастузумабом).

Идентифицированными в 4 крупных исследованиях факторами риска развития нежелательных явлений со стороны сердца при адъювантной терапии трастузумабом 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 трастузумаб после завершения адъювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения трастузумабом и с индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м².

Неoadъювантная-адъювантная терапия

Для пациентов с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неoadъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Трастузумаб 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 трастузумаб 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 (M016432 и BO22227).

При применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (суммарная доза 180 мг/м²), в клиническом опорном исследовании M016432 частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1,7 %.

Опорное клиническое исследование BO22227 было разработано с целью показать не меньшую эффективность лечения трастузумабом в подкожной лекарственной форме по сравнению с внутривенной лекарственной формой на основании ко-первичных конечных точек по фармакокинетике и эффективности (минимальная концентрация трастузумаба

перед введением препарата в цикле 8, патоморфологический полный ответ на момент радикального хирургического вмешательства, соответственно).

При применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неоадьювантной химиотерапией, включавшей 4 цикла эпирубина (суммарная доза 300 мг/м²), в опорном клиническом исследовании BO22227 частота развития сердечной недостаточности / ЗСН составила 0,3 % при медиане наблюдения >70 месяцев.

Клинический опыт применения у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

При введении трастузумаба возникали серьезные инфузионные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек (см. раздел 4.8). Для снижения риска возникновения этих явлений может быть использована премедикация. Большинство этих реакций возникало во время инфузии или в течение 2,5 часов от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата и тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов (см. раздел 4.2). Для купирования этих симптомов возможно применение анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин.

Большинство пациентов после разрешения симптомов инфузионных реакций смогли продолжить терапию трастузумабом.

Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов, ингаляции кислорода.

В случае развития тяжелых или жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Трастузумаб.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с летальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легких или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом Трастузумаб (см. раздел 4.3).

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение нескольких часов и вплоть до одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 часов после начала введения трастузумаба). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Нарушения со стороны легких

При применении трастузумаба в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом (см. раздел 4.8). Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс-синдром, 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). Данные явления могут возникать как проявления инфузионных реакций, так и отсрочено. Риск тяжелых реакций со стороны легких может быть выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Трастузумаб (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

Каждый флакон с растворителем, прилагающийся к каждому многодозовому флакону с препаратом 440 мг, содержит бензиловый спирт 1,1 % – 220 мг в 20 мл. Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, противопоказан недоношенным и новорожденным. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

При применении препарата Трастузумаб у пациентов с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно растворять стерильной водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу.

Оставшийся препарат следует уничтожить (см. раздел 6.6).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились.

В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между трастузумабом и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось (см. раздел 5.2).

В случаях, когда трастузумаб применялся в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика вышеуказанных препаратов не изменялась.

Концентрации паклитаксела и доксорубина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубина (7-дезоксидигидродоксорубинон). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубина 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам детородного потенциала во время лечения препаратом Трастузумаб и в течение

7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные у яванских макаков в дозах вплоть до 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба во внутривенной лекарственной форме для человека (2 мг/кг), не выявили доказательств отрицательного влияния на фертильность или вредного воздействия на плод. Трастузумаб проникал через плаценту в раннем (дни гестации 20–50) и позднем (дни гестации 120–150) периоде развития плода. Неизвестно, может ли трастузумаб оказывать влияние на репродуктивную способность. Исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда прогнозируют ответ у человека. Таким образом, применения трастузумаба при беременности следует избегать, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода.

При пострегистрационном применении отмечались случаи гипоплазии и/или нарушение функции почек плода в связи с олигогидрамнионом, некоторые случаи были связаны с летальной гипоплазией легких у плодов, чьи матери получали трастузумаб при беременности. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если женщина получает терапию трастузумабом во время беременности или беременность у нее наступила в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата, пациентке желательно находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Лактация

Исследования, проведенные у яванских макаков в дни беременности 120–150 в дозах вплоть до 25 раз, превышающих еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба во внутривенной лекарственной форме для человека (2 мг/кг), показали, что трастузумаб выделяется с грудным молоком после родов. Экспозиция трастузумаба *in utero* и наличие трастузумаба в сыворотке новорожденных макаков не были связаны с какими-либо нежелательными эффектами на их рост и развитие с момента рождения до достижения возраста 1 месяц. Сведения о проникновении трастузумаба в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку IgG у человека выводятся с грудным молоком и возможность негативного влияния на грудного ребенка неизвестна, вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии трастузумабом.

Фертильность

Неизвестно, влияет ли трастузумаб на репродуктивную способность. Результаты исследований у животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Трастузумаб оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами (см. раздел 4.8).

При лечении препаратом Трастузумаб могут развиваться головокружение и сонливость (см. раздел 4.8). В случае возникновения симптомов инфузионных реакций (см. раздел 4.4) пациентам не следует управлять транспортными средствами или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при применении трастузумаба, являются: дисфункция сердца, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности, нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции классифицированы по системно-органному классу и распределены по частоте возникновения в следующем порядке: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В таблице ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении трастузумаба во внутривенной лекарственной форме как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.

В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, о которых сообщалось при монотерапии трастузумабом или в комбинации с химиотерапией в клинических исследованиях и в пострегистрационном наблюдении

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции	Очень часто
	Назофарингит	
	Нейтропенический сепсис	Часто
	Цистит	
	Грипп	
	Синусит	
	Инфекции кожи	
	Ринит	
	Инфекции верхних дыхательных путей	
	Инфекции мочевыводящих путей	
	Фарингит	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Прогрессирование злокачественного новообразования	Частота неизвестна
	Прогрессирование новообразования	

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения	Очень часто
	Анемия	
	Нейтропения	
	Лейкопения	
	Тромбоцитопения	
	Гипопротромбинемия	Частота неизвестна
	Иммунная тромбоцитопения	
Нарушения со стороны иммунной системы	Реакции гиперчувствительности	Часто
	Анафилактические реакции ⁺	Редко
	Анафилактический шок ⁺	
Нарушения метаболизма и питания	Снижение массы тела	Очень часто
	Анорексия	
	Синдром лизиса опухоли	Частота неизвестна
	Гиперкалиемия	
Психические нарушения	Бессонница	Очень часто
	Тревога	Часто
	Депрессия	
Нарушения со стороны нервной системы	Тремор ¹	Очень часто
	Головокружение	
	Головные боли	
	Парестезии	
	Дисгевзия	
	Периферическая нейропатия	Часто
	Мышечный гипертонус	
	Сонливость	
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Очень часто
	Повышенное слезоотделение	
	Сухость глаз	Часто
	Отек диска зрительного нерва	Частота неизвестна
	Кровоизлияние в сетчатку	
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Глухота	Нечасто
	Снижение артериального давления ¹	Очень часто

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны сердца	Повышение артериального давления ¹	
	Нарушение сердечного ритма ¹	
	Трепетание (предсердий или желудочков) ¹	
	Снижение фракции выброса левого желудочка*	
	Сердечная недостаточность (застойная) ⁺	Часто
	Суправентрикулярная тахикардия ⁺¹	
	Кардиомиопатия	
	Сердцебиение ¹	
	Перикардальный выпот	Нечасто
	Кардиогенный шок	Частота неизвестна
	Ритм «галопа»	
Нарушения со стороны сосудов	«Приливы»	Очень часто
	Артериальная гипотензия ⁺¹	Часто
	Вазодилатация	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Одышка ⁺	Очень часто
	Кашель	
	Носовое кровотечение	
	Ринорея	
	Пневмония ⁺	Часто
	Бронхиальная астма	
	Нарушение функции легких	
	Плевральный выпот ⁺	
	Хрипы в легких ⁺¹	Нечасто
	Пневмонит	
	Легочный фиброз ⁺	Частота неизвестна
	Респираторный дистресс-синдром ⁺	
	Дыхательная недостаточность ⁺	
	Инфильтрация легких ⁺	
	Острый отек легких ⁺	

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
	Острый респираторный дистресс-синдром ⁺	
	Бронхоспазм ⁺	
	Гипоксия ⁺	
	Снижение насыщения гемоглобина кислородом ⁺	
	Отек гортани	
	Ортопноэ	
	Отек легкого	
	Интерстициальная болезнь легких	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто
	Рвота	
	Тошнота	
	Отек губ ¹	
	Боли в животе	
	Диспепсия	
	Запор	
	Стоматит	
	Геморрой	Часто
	Сухость во рту	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатоцеллюлярное повреждение	Часто
	Гепатит	
	Болезненность в области печени	
	Желтуха	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема	Очень часто
	Сыпь	
	Отек лица ¹	
	Алопеция	
	Нарушение структуры ногтей	
	Ладонно-подошвенный синдром	
	Акне	Часто
	Сухость кожи	
	Экхимоз	
	Гипергидроз	

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
	Макулопапулезная сыпь	
	Зуд	
	Онихоклазия	
	Дерматит	
	Крапивница	Нечасто
	Ангионевротический отек	Частота неизвестна
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто
	Мышечная скованность ¹	
	Миалгия	
	Артрит	Часто
	Боль в спине	
	Оссалгия	
	Спазмы мышц	
	Боль в области шеи	
	Боли в конечностях	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Заболевание почек	Часто
	Мембранозный гломерулонефрит	Частота неизвестна
	Гломерулонефропатия	
	Почечная недостаточность	
Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния	Олигогидрамнион	Частота неизвестна
	Летальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Воспаление молочной железы (мастит)	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Очень часто
	Боли в груди	
	Озноб	
	Утомляемость	
	Гриппоподобный синдром	
	Инфузионные реакции	
	Боли	

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота
	Пирексия	
	Мукозит	
	Периферические отеки	
	Недомогание	Часто
	Отеки	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Ушиб	Часто

⁺ – нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

¹ – нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

* – нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

Описание отдельных нежелательных реакций

Дисфункция сердца

ЗСН II–IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении трастузумаба во внутривенной лекарственной форме и ассоциировалась с летальным исходом (см. раздел 4.4). У пациентов, получавших трастузумаб, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галопа» или снижение ФВЛЖ (см. раздел 4.4).

В 3 опорных клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (а именно, симптоматическая ЗСН) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т. е. без трастузумаба) и получавших трастузумаб последовательно, после терапии таксанами (0,3–0,4 %). Частота была наибольшей у пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами (2,0 %). Опыт использования трастузумаба в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен (см. раздел 4.4).

При применении трастузумаба в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0,6 % пациентов при медиане наблюдения 12 месяцев. В исследовании BO16348 после завершения периода наблюдения с медианой 8 лет частота тяжелой ЗСН (III–IV функционального класса по NYHA) при терапии трастузумабом в течение одного года составила 0,8 %. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 4,6 %.

Тяжелая ЗСН была обратима в 71,4 % случаев (обратимость определялась как минимум двумя последовательными повышением показателя ФВЛЖ ≥ 50 % после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79,5 % случаев. Приблизительно 17 % явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии трастузумабом.

В опорных клинических исследованиях при мРМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении трастузумаба в сочетании с паклитакселом варьировала от 9 % до 12 % по сравнению с 1–4 % для монотерапии паклитакселом. При монотерапии трастузумабом частота составила 6–9 %. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих трастузумаб одновременно с антрациклинами/циклофосфамидом (27 %), что значительно выше, чем при терапии антрациклинами/циклофосфамидом (7–10 %). В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ЗСН составила 2,2 % у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, по сравнению с 0 % у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79 %) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ЗСН.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40 % пациентов, получающих трастузумаб, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т. е. во время 1, 2 и 3-й инфузии, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя следующие симптомы: озноб, пирексия, одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс-синдром, сыпь, тошнота, рвота и головная боль (см. раздел 4.4).

Частота инфузионных реакций всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того, вводился ли трастузумаб совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии.

Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузии трастузумаба (см. раздел 4.4), такие реакции ассоциировались с летальным исходом. В отдельных случаях наблюдались анафилактоидные реакции.

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 трастузумаба ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в том числе с летальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, респираторный дистресс-синдром, острый отек легких и дыхательную недостаточность (см. раздел 4.4).

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения трастузумаба на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот

В исследовании MO22982 по изучению перехода с лекарственной формы для внутривенного введения трастузумаба на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот первичной конечной точкой была оценка предпочтений пациентов в отношении внутривенного и подкожного пути введения трастузумаба. В данном исследовании было 2 когорты (в одной использовали флакон с подкожной лекарственной формой, в другой –

систему доставки с подкожной лекарственной формой), их изучение проводилось в рамках двухгруппового перекрестного дизайна. 488 пациентов рандомизировали для получения одной или двух различных последовательностей введения трастузумаба каждые 3 недели (внутривенно [циклы 1-4] → подкожно [циклы 5-8] или подкожно [циклы 1-4] → внутривенно [циклы 5-8]). Пациенты либо ранее не получали трастузумаб во внутривенной лекарственной форме (20,3 %), либо ранее получали трастузумаб во внутривенной лекарственной форме (79,7 %). Для последовательности внутривенное введение → подкожное введение (флакон с подкожной лекарственной формой и система доставки с подкожной лекарственной формой) частота нежелательных явлений (всех степеней тяжести) до перехода (циклы 1-4) и после перехода (циклы 5-8) составила 53,8 % и 56,4 %, соответственно; для последовательности подкожное введение (флакон с подкожной лекарственной формой и система доставки с подкожной лекарственной формой) → внутривенное введение, частота нежелательных явлений (всех степеней тяжести) до перехода (циклы 1-4) и после перехода (циклы 5-8) составила 65,4 % и 48,7 %, соответственно.

Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода (циклы 1-4) на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода (циклы 5-8) на другую лекарственную форму. О нежелательных явлениях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата не наблюдалось. Введение трастузумаба в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Трастузумаб в дозах ≤ 10 мг/кг переносился хорошо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа).

Код АТХ: L01FD01

Трастузумаб является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные 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 определяющих 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 фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 15–20 % пациентов.

Общая частота выявления HER2-положительного статуса в ткани метастатического рака желудка (мРЖ) при скрининге пациентов составила 15 % ИГХ (метод иммуногистохимической реакции) 3+ и ИГХ2+/FISH+ (метод гибридизации *in situ*) или 22,1 % при применении более широкого определения ИГХ3+ или FISH+. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать («слущиваться») в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови.

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

Иммуногенность

В исследовании неoadъювантной-адъювантной терапии раннего рака молочной железы (медиана последующего наблюдения >70 месяцев) у 10,1 % (30/296) пациентов, получавших препарат трастузумаб внутривенно, появились антитела к нему. Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены, по сравнению с исходным уровнем, у 2 из 30 пациентов, получавших препарат внутривенно.

Клиническая значимость этих антител неизвестна. Данные антитела не оказывали влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патологическому ответу и выживаемости без событий) и безопасность (определяемую по частоте инфузионных реакций) трастузумаба при внутривенном введении. Данные по иммуногенности при применении трастузумаба для лечения рака желудка отсутствуют.

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика трастузумаба оценивалась на основании популяционного фармакокинетического анализа на основании объединенных данных, полученных у 1582 субъектов из 18 исследований фазы I, II и III, которые получали трастузумаб во внутривенной лекарственной форме. Профиль концентрации – время трастузумаба был описан с помощью двухкамерной модели с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры. Благодаря нелинейному выведению уменьшение

концентрации препарата сопровождалось увеличением общего клиренса. Линейный клиренс составил 0,127 л/день у пациентов с РМЖ (мРМЖ и ранние стадии РМЖ) и 0,176 л/день у пациентов с мРЖ. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментен составили 8,81 мг/день для максимальной скорости выведения (V_{max}) и 8,92 мг/л для константы Михаэлиса-Ментен (K_m). Объем распределения в центральной камере составил 2,62 л у пациентов с РМЖ и 3,63 л у пациентов с мРЖ.

Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции препарата (5^й-95^й перцентили) и значения фармакокинетических параметров при клинически значимых концентрациях (максимальная концентрация (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min})) у пациентов с РМЖ и мРЖ при применении препарата еженедельно и каждые 3 недели представлены в таблицах 2 (в цикле 1) и 3 (в равновесном состоянии).

Таблица 2. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в цикле 1 при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и мРЖ (5^й-95^й перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC* (мкг·день/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ / ранние стадии РМЖ	1195	29,4 (5,8–59,5)	178 (117–291)	1373 (736–2245)
	мРЖ	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ / ранние стадии РМЖ	1195	37,7 (12,3–70,9)	88,3 (58–144)	1066 (586–1754)

*AUC - площадь под кривой «концентрация-время»

Таблица 3. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в равновесном состоянии для режимов дозирования трастузумаба при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и мРЖ (5^й – 95^й перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	$C_{min,SS}$ (мкг/мл)	$C_{max,SS}$ (мкг/мл)	AUC _{ss} (мкг·день / мл)	Время до достижения равновесного состояния (недели)	Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/день)
8 мг/кг + 6 мг/кг	мРМЖ / ранние	1195	47,4 (5–115)	179 (107–	1794 (673–	12	0,173– 0,283

1 раз в 3 недели	стадии РМЖ			309)	3618)		
	мРЖ	274	32,9 (6,1– 88,9)	131 (72,5– 251)	1338 (557– 2875)	9	0,189– 0,337
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ / ранние стадии РМЖ	1195	66,1 (14,9– 142)	109 (51,0– 209)	1765 (647– 3578)	12	0,201– 0,244

Отмывочный период (washout period)

Отмывочный период трастузумаба после внутривенного введения каждую неделю или каждые три недели оценивался с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. По крайней мере, у 95 % пациентов концентрация трастузумаба в сыворотке крови достигает значения <1 мкг/мл (что составляет около 3 % от рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии ($C_{min, ss}$) или выведению 97 % препарата) через 7 месяцев после приема последней дозы.

Циркулирующий «слушивающийся» внеклеточный домен рецептора HER2-(HER2-ECD)

Результаты поискового анализа ковариат на основании информации в подгруппах пациентов позволяют предполагать, что у пациентов с высокой концентрацией «слушивающегося» рецептора HER2-ECD в плазме крови нелинейный клиренс трастузумаба выше (более низкий показатель K_m , $P < 0,001$).

Наблюдалась корреляция между «слушивающимся» с клетки антигеном и активностью сывороточной глутамат оксалоацетат трансминазы (СГОТ) / аспаратаминотрансферазы (АСТ); воздействие «слушивающегося» с клетки антигена на клиренс может частично объясняться активностью СГОТ/АСТ.

Исходные концентрации «слушивающегося» HER2-ECD, наблюдавшиеся у пациентов с метастатическим раком желудка, были сопоставимы с таковыми у пациентов с метастатическим и ранним раком молочной железы; явного влияния на клиренс трастузумаба не отмечалось.

Почечная недостаточность

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов с почечной недостаточностью не проводились. По данным популяционного фармакокинетического анализа почечная недостаточность не влияет на распределение трастузумаба.

Печеночная недостаточность

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Лица пожилого возраста

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста не проводились. Возраст не влияет на распределение трастузумаба (см. раздел 4.2).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лиофилизат

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

α,α -трегалозы дигидрат

Полисорбат 20

Растворитель (бактериостатическая вода для инъекций) (для дозировки 440 мг)

Бензиловый спирт

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Трастузумаб не совместим с 5 % раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года.

Приготовленный раствор

Концентрат (восстановленный раствор)

После восстановления стерильной водой для инъекций (для дозировок 150 мг и 440 мг)

После восстановления стерильной водой для инъекций концентрат физически и химически стабилен в течение 24 ч при температуре от 2 до 8 °C и должен быть утилизирован по истечении этого времени. Не замораживать!

После восстановления бактериостатической водой для инъекций (для дозировки 440 мг)

После восстановления бактериостатической водой для инъекций, содержащей 1,1 % бензинового спирта, концентрат физически и химически стабилен в течение 28 дней при температуре от 2 до 8 °C. Приготовленный концентрат содержит консервант и поэтому может использоваться многократно. Через 28 дней неиспользованный остаток концентрата следует утилизировать. Не замораживать!

После разбавления

Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузии может храниться не более 24 ч при температуре от 2 до 8 °C, если восстановление лиофилизата 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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 до 8 °C в оригинальной упаковке. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 150 мг или 440 мг трастузумаба во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I класса (USP), закупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластиковыми крышками типа «flip-off». На флакон наклеивают этикетку.

По 20 мл растворителя (бактериостатической воды для инъекций) во флаконы из бесцветного прозрачного стекла I (USP), закупоренные резиновыми пробками, обжатые алюминиевыми колпачками с предохранительными пластиковыми крышками типа «flip-off». На флакон наклеивают этикетку.

По 1 флакону с препаратом (в дозировке 150 мг) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Пачку картонную упаковывают в прозрачный пакет из полиэтилена низкой плотности.

По 1 флакону с препаратом (в дозировке 440 мг) и 1 флакону с растворителем (бактериостатической водой для инъекций) вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Пачку картонную упаковывают в прозрачный пакет из полиэтилена низкой плотности.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Приготовление раствора

Инструкция по приготовлению концентрата, флаконы 150 мг

Флакон со 150 мг препарата Трастузумаб используется только однократно.

Содержимое флакона 150 мг восстанавливают 7,2 мл стерильной воды для инъекций (СВДИ), без консерванта. При растворении 150 мг лиофилизата во флаконе с использованием 7,2 мл СВДИ получается концентрат, содержащий 21 мг/мл трастузумаба.

Следует избегать использования других растворителей для восстановления (кроме СВДИ).

С трастузумабом следует обращаться осторожно во время растворения. Чрезмерное пенообразование во время восстановления или встряхивание восстановленного концентрата может привести к проблемам с количеством трастузумаба, которое можно набрать из флакона.

1. Используя стерильный шприц, медленно ввести 7,2 мл СВДИ во флакон, содержащий 150 мг лиофилизированного трастузумаба, направляя струю на лиофилизированную массу.
2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

Небольшое пенообразование препарата при восстановлении не является чем-то необычным. Оставьте флакон в покое примерно на 5 минут. Восстановленный трастузумаб – от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость, в которой не должно быть видимых частиц.

Инструкция по приготовлению концентрата, флаконы 440 мг

Содержимое флакона 440 мг восстанавливают 20 мл поставляемой вместе с препаратом

бактериостатической воды для инъекций (БВДИ), содержащей 1,1 % бензилового спирта в качестве консерванта. В результате получается концентрат для многократного применения, содержащий 21 мг/мл трастузумаба. У пациентов с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат следует растворять СВДИ, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Применения других растворителей следует избегать.

Срок годности БВДИ должен быть проверен перед восстановлением лиофилизированного порошка (трастузумаб 440 мг).

С трастузумабом следует обращаться осторожно во время растворения. Чрезмерное пенообразование во время восстановления или встряхивание восстановленного концентрата может привести к проблемам с количеством трастузумаба, которое можно набрать из флакона.

1. Используя стерильный шприц, медленно ввести 20 мл БВДИ во флакон, содержащий 440 мг лиофилизированного трастузумаба, направляя струю на лиофилизированную массу.
2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

Небольшое пенообразование препарата при восстановлении не является чем-то необычным. Оставьте флакон в покое примерно на 5 минут. Восстановленный трастузумаб – от прозрачной до опалесцирующей, от бесцветного до светло-желтого цвета жидкость, в которой не должно быть видимых частиц.

Условия хранения после восстановления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

Приготовление раствора для инфузии следует осуществлять непосредственно после приготовления концентрата.

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, используя стерильные иглу и шприц, 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 сразу после его приготовления.

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

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

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).

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Индия

Д-р Редди'с Лабораторис Лтд. / Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

8-2-337, Road No. 3, Banjara Hills, Hyderabad, Telangana-500034, India / 8-2-337, Рoad № 3, Банжара Хиллс, Хайдерабад, Телангана-500034, Индия

Тел.: +91 40 4900 2900

Факс: +91 40 4900 2999

E-mail: mail@drreddys.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство фирмы «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.»

115035, г. Москва, Овчинниковская наб., д. 20, стр. 1

Тел.: +7 (495) 795 39 39

E-mail: adverse@drreddys.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Трастузумаб доступна на

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 04.04.2025 № 9077
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0003)

информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.