

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Тразимера, 150 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Тразимера, 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 иммуноглобулина G (IgG), продуцируемое в суспензии клеточных культур млекопитающих (яичник китайского хомячка) и очищенное путем аффинной и ионообменной хроматографии, включая процедуры по специфической инактивации и удалению вирусов.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: трастузумаб.

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

Каждый флакон содержит 150 мг трастузумаба.

1 мл восстановленного раствора (концентрата) содержит 21 мг трастузумаба.

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

Каждый флакон содержит 440 мг трастузумаба.

1 мл восстановленного раствора (концентрата) после разведения всем растворителем (флакон с 20 мл бактериостатической воды для инъекций, вкладываемый в пачку с препаратом) содержит 21 мг трастузумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждый флакон с растворителем (бактериостатическая вода для инъекций 20 мл) содержит бензиловый спирт 1,1% (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Лиофилизированная масса белого цвета.

Растворитель

Прозрачная бесцветная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Рак молочной железы (РМЖ)

Препарат Тразимера 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 Тразимера 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 Тразимера, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Метастатический рак желудка (мРЖ)

Препарат Тразимера 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 HER2 до начала лечения препаратом Тразимера является обязательным.

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

Перед применением препарата Тразимера необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту. Препарат Тразимера в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения и должен применяться только внутривенно.

Чтобы не допустить ошибочного введения препарата трастузумаба эмтанзина или трастузумаба дерукстекана вместо препарата Тразимера (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 паклитакселом или доцетакселом

В опорных клинических исследованиях 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 препарата трастузумаб, если при предшествующем введении препарат трастузумаб переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

В опорном клиническом исследовании 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. Более подробно – см. раздел 5.1.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом 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 препаратом трастузумаб продолжалась согласно введению через 3 недели. Общая продолжительность терапии препаратом трастузумаб от момента первого введения составила 1 год, независимо от количества полученных или пропущенных доз. Если доцетаксел, карбоплатин и препарат 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):

доксорубицин 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 Тразимера у пациентов с мРМЖ или мРЖ проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Тразимера в течение 1 года или до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что произойдет быстрее). Лечение препаратом Тразимера пациентов с ранними стадиями РМЖ свыше одного года не рекомендуется (см. раздел 5.1).

Пропуск дозы

Если пропуск дозы препарата Тразимера 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 препарата трастузумаб не проводилось. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Тразимера 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 Тразимера, 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 Тразимера у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение дозы препарата Тразимера 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 Тразимера 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 Тразимера 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 часов 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 Тразимера 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 440 мг).

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, 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 Тразимера.

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

Препарат Тразимера 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 Тразимера 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 препарат Тразимера повторно после применения в адъювантной терапии.

Дисфункция сердца

Общие указания

Пациенты, получающие препарат Тразимера 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 Тразимера, 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 Тразимера 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 Тразимера, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Тразимера. 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 препаратом Тразимера 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 Тразимера, 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 Тразимера 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 Тразимера 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 Тразимера.

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 Тразимера в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Тразимера 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 Тразимера данным пациентам не рекомендуется.

Адьювантная терапия

Не рекомендуется применять препарат Тразимера 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 (с медианой периода последующего наблюдения 5,5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у 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 препаратом Тразимера 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 Тразимера 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 препарат Тразимера 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 трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (суммарная доза 180 мг/м²), в клиническом опорном исследовании частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1,7%.

При применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей 4 цикла эпирубицина (суммарная доза 300 мг/м²), в опорном клиническом исследовании 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 инфузий или в течение 2,5 ч 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 Тразимера.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с летальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом Тразимера (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 Тразимера (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

Вспомогательные вещества

Бензиловый спирт

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

При применении препарата Тразимера у пациентов с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно растворять водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует уничтожить (инструкцию по утилизации см. в разделе 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 вышеперечисленных препаратов не изменялась. Концентрации паклитаксела и доксорубицина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубицинол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезоксидигидродоксорубицинон). 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщины с детородным потенциалом должны использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом Тразимера и в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Тразимера (см. раздел 5.2).

Беременность

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные у яванских макаков в дозах вплоть до 25 раз, превышающих еженедельную поддерживающую дозу препарата Тразимера 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 препарат Тразимера оказывать влияние на репродуктивную способность. Исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда прогнозируют ответ у человека. Таким образом, применения препарата Тразимера 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 препарат Тразимера при беременности. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если женщина получает терапию препаратом Тразимера 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 препарата Тразимера 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 препаратом Тразимера.

Фертильность

Неизвестно, влияет ли препарат Тразимера на репродуктивную способность. Результаты исследований у животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод (см. раздел 5.3).

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

Препарат Тразимера оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). При лечении препаратом Тразимера 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 и 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.

Резюме нежелательных реакций

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В рамках каждой группы по частоте нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности. Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении трастузумаба во внутривенной лекарственной форме как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в опорных клинических исследованиях и при пострегистрационном применении.

Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в опорных клинических исследованиях. Кроме того, указаны термины, которые регистрировались при пострегистрационном применении.

Инфекции и инвазии:

очень часто – инфекции, назофарингит;

часто – нейтропенический сепсис, цистит, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, фарингит.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы):

частота неизвестна – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения;

частота неизвестна – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы:

часто – реакции гиперчувствительности;

редко – анафилактические реакции[†], анафилактический шок[†].

Нарушения метаболизма и питания:

очень часто – снижение массы тела, анорексия;

частота неизвестна – синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия.

Психические нарушения:

очень часто – бессонница;

часто – тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы:

очень часто – тремор¹, головокружение, головные боли, парестезия, дисгевзия;

часто – периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения:

очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение;

часто – сухость глаз;

частота неизвестна – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта:

нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердца:

очень часто – снижение и повышение артериального давления (АД)¹, нарушение сердечного ритма¹, трепетание (предсердий или желудочков)¹, снижение ФВЛЖ*;

часто – сердечная недостаточность (застойная)[†], суправентрикулярная тахикардия^{†1}, кардиомиопатия, ощущение сердцебиения¹;

нечасто – перикардialный выпот;

частота неизвестна – кардиогенный шок, ритм «галопа».

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто – «приливы»;

часто – артериальная гипотензия^{†1}, вазодилатация.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

очень часто – одышка[†], кашель, носовое кровотечение, ринорея;

часто – пневмония[†], бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот[†];

нечасто – хрипы в легких^{†1}, пневмонит;

частота неизвестна – легочный фиброз[†], респираторный дистресс-синдром[†], дыхательная недостаточность[†], инфильтрация легких[†], острый отек легких[†], острый респираторный дистресс-синдром[†], бронхоспазм[†], гипоксия[†], снижение насыщения гемоглобина кислородом[†], отек гортани, ортопноэ, отек легкого, ИБЛ.

Желудочно-кишечные нарушения:

очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ¹, боли в животе, диспепсия, запор, стоматит;

часто – геморрой, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

часто – гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, болезненность в области печени;

редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

очень часто – эритема, сыпь, отек лица¹, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенный синдром;

часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит;

нечасто – крапивница;

частота неизвестна – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

очень часто – артралгия, мышечная скованность¹, миалгия;

часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

часто – заболевание почек;

частота неизвестна – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния:

частота неизвестна – олигогидрамнион, летальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

часто – воспаление молочной железы/мастит.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

очень часто – астения, боли в груди, озноб, утомляемость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, пирексия, мукозит, периферические отеки;

часто – недомогание, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения процедур:

часто – ушиб.

† – 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 препарата Тразимера и ассоциировалась с летальным исходом (см. раздел 4.4). У пациентов, получавших препарат Тразимера, 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 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 $\geq 50\%$ 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-ей 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 инфузий трастузумаба (см. раздел 4.4), такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

В отдельных случаях наблюдались анафлактоидные 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).

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.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://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

Препарат Тразимера является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, которое избирательно взаимодействует 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 РМЖ у 15-20% пациентов.

Общая частота выявления HER2-положительного статуса в ткани мРЖ при скрининге пациентов в исследование BO18255 составила 15% ИГХ (метод иммуно-гистохимической 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 РМЖ, 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.

Клиническая эффективность и безопасность

мРМЖ

В рамках клинических исследований трастузумаб назначали в качестве монотерапии для лечения мРМЖ у пациентов с выявленной опухолевой гиперэкспрессией HER2 при неэффективности одного или более режимов химиотерапии по поводу метастатического заболевания (применяли только трастузумаб).

Трастузумаб также применяли в комбинации с паклитакселом или доцетакселом для лечения пациентов, которые ранее не получали химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Пациентам, которые ранее получали адъювантную химиотерапию антрациклинами, назначали паклитаксел (инфузия дозы 175 мг/м² в течение 3 часов) с или без трастузумаба. В опорном исследовании применения доцетаксела (инфузия дозы 100 мг/м² в течение 1 часа) с или без трастузумаба 60% пациентов ранее получали адъювантную химиотерапию антрациклинами. Пациенты получали лечение трастузумабом до прогрессирования заболевания.

Эффективность комбинации трастузумаба с паклитакселом у пациентов, ранее не получавших адъювантную терапию антрациклинами, не изучали. Тем не менее, комбинация трастузумаба с доцетакселом показала эффективность у пациентов вне зависимости от того, получали они ранее адъювантную химиотерапию антрациклинами или нет.

Выявление гиперэкспрессии HER2 использовалось как критерий для включения пациентов в опорные исследования монотерапии трастузумабом и в клинические исследования комбинации трастузумаба с паклитакселом и представляло собой иммуногистохимическое окрашивание фиксированного материала опухолей молочных желез для выявления HER2 с использованием мышиных моноклональных антител CB11 и 4D5. Ткани фиксировали в формалине или в фиксаторе Боуэна. Данный анализ в рамках клинического исследования проводили в центральной лаборатории с использованием шкалы от 0 до 3+ баллов. В исследование включали пациентов с результатами окрашивания 2+ или 3+ балла, а получивших 0 или 1+ балла исключали. Более чем у 70% включенных в исследования пациентов была выявлена гиперэкспрессия с оценкой 3+ балла. Полученные данные свидетельствуют о проявлении большего клинического эффекта у пациентов с более высоким уровнем гиперэкспрессии HER2 (3+).

Основным методом определения статуса HER2 в опорных исследованиях применения доцетаксела с или без трастузумаба было иммуногистохимическое исследование. У меньшей части пациентов анализ был проведен методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). 87% включенных в данное исследование пациентов получили ИГХ-оценку 3+, а 95% - ИГХ-оценку 3+ и/или положительный результат FISH-анализа.

Еженедельное введение препарата при метастатическом РМЖ

Результаты оценки эффективности монотерапии и комбинированной терапии приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

Параметр	Монотерапия	Комбинированная терапия
----------	-------------	-------------------------

	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб + паклитаксел ² N=68	Паклитаксел ² N=77	Трастузумаб + доцетаксел ³ N=92	Доцетаксел ³ N=94
Частота ответа (95% ДИ)	18% (13–25)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)
Медиана длительности ответа (месяцы) (95% ДИ)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Медиана ВДП (месяцы) (95% ДИ)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)	16,4 (12,3–НПО)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74 (19,1–30,8)

ВДП = время до прогрессирования; «НПО» означает, что значение не поддается определению или пока не достигнуто.

¹ Исследование N0649g: подгруппа пациентов ИГХ3+

² Исследование N0648g: подгруппа пациентов ИГХ3+

³ Исследование M77001: полный набор анализов (в соответствии с назначенным лечением), результаты за 24 месяца

Комбинированная терапия с применением трастузумаба и анастрозола

Трастузумаб изучался в комбинации с анастрозолом в терапии первой линии мРМЖ у гормон-рецептор (эстроген-рецептор (ЭР) и/или прогестерон-рецептор (ПР))-положительных пациенток в постменопаузе с гиперэкспрессией HER2. Выживаемость без прогрессирования была в два раза выше в группе комбинации трастузумаба и анастрозола в сравнении с группой терапии анастрозолом (4,8 месяцев в сравнении с 2,4 месяцев). На фоне комбинированной терапии улучшение отмечалось и по другим показателям: по общему ответу (16,5% в сравнении с 6,7%), частоте клинической эффективности (42,7% в сравнении с 27,9%), времени до прогрессирования (4,8 месяцев в сравнении с 2,4 месяцев). Различий в показателях времени до ответа и длительности ответа между группами не наблюдалось. В группе комбинированной терапии медиана общей выживаемости (ОВ) увеличилась на 4,6 месяцев. Данное различие не являлось статистически значимым, однако более половины пациентов в группе монотерапии анастрозолом после выявления прогрессирования заболевания перешли на схему лечения, включающую трастузумаб.

Схема введения препарата каждые 3 недели при метастатическом РМЖ

Результаты оценки эффективности в несравнительных исследованиях монотерапии и комбинированной терапии приведены в таблице 2.

Таблица 2. Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

Параметр	Монотерапия		Комбинированная терапия	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб + паклитаксел ³ N=32	Трастузумаб + доцетаксел ⁴ N=110
Частота ответа (95% ДИ)	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)

Медиана длительности ответа (месяцы) (диапазон)	10,1 (2,8-35,6)	7,9 (2,1-18,8)	10,5 (1,8-21)	13,4 (2,1-55,1)
Медиана ВДП (месяцы) (95% ДИ)	3,4 (2,8-4,1)	7,7 (4,2-8,3)	12,2 (6,2-НПО)	13,6 (11-16)
Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)	НПО	НПО	НПО	47,3 (32-НПО)

ВДП = время до прогрессирования; «НПО» означает, что значение не поддается определению или пока не достигнуто.

¹ Исследование WO16229: нагрузочная доза 8 мг/кг, далее 6 мг/кг по 3-недельной схеме

² Исследование MO16982: нагрузочная доза 6 мг/кг 1 раз в неделю × 3 недели, далее 6 мг/кг по 3-недельной схеме

³ Исследование BO15935

⁴ Исследование MO16419

Очаги прогрессирования

Частота случаев прогрессирования поражения печени значительно снизилась на фоне применения комбинации трастузумаба и паклитаксела в сравнении с монотерапией паклитакселом (21,8% в сравнении с 45,7%; $p = 0,004$). При совместном применении трастузумаба и паклитаксела прогрессирование поражения центральной нервной системы отмечалось чаще, чем при монотерапии паклитакселом (12,6% в сравнении с 6,5%; $p = 0,377$).

Ранние стадии РМЖ (адьювантный режим)

Ранний РМЖ (pРМЖ) определяется как неметастатическая первичная инвазивная карцинома молочной железы.

Применение трастузумаба в рамках адьювантной терапии было изучено в 4 крупных многоцентровых рандомизированных исследованиях.

– Исследование BO16348 было разработано для сравнения результатов терапии трастузумабом при схеме дозирования каждые 3 недели в течение одного года и в течение двух лет и результатов наблюдения за пациентами с HER2-положительным pРМЖ после оперативного вмешательства, стандартной химиотерапии и лучевой терапии (при наличии показаний). Также было проведено сравнение результатов терапии трастузумабом в течение одного года и в течение двух лет. Пациентам была назначена нагрузочная доза трастузумаба 8 мг/кг, далее они получали дозу 6 мг/кг каждые 3 недели в течение одного года или двух лет.

– Исследования NSABP B-31 и NCCTG N9831, включающие проведение объединенного анализа, были разработаны для оценки результатов комбинированной терапии трастузумабом и паклитакселом после химиотерапии с применением доксорубина и циклофосфида (AC), дополнительно в исследовании NCCTG N9831 также изучали последовательное добавление трастузумаба к химиотерапии по схеме AC → паклитаксел (P) у пациентов с HER2-положительным pРМЖ после оперативного вмешательства.

– Исследование BCIRG 006 было направлено на оценку эффективности комбинированной терапии трастузумабом и доцетакселом либо после химиотерапии AC, либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином у пациентов с HER2-положительным pРМЖ после оперативного вмешательства.

рPMЖ в исследовании HERA представлял собой операбельную первичную инвазивную аденокарциному молочной железы с поражением подмышечных лимфоузлов или отсутствием такового при диаметре опухоли не менее 1 см.

По данным объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831, рPMЖ был идентифицирован у женщин с операбельным PMЖ с высоким риском, который определялся как HER2-положительный с поражением подмышечных лимфоузлов или как HER2-положительный с отсутствием такового с наличием факторов высокого риска (размер опухоли >1 см, отрицательный статус ЭР или размер опухоли >2 см вне зависимости от гормонального статуса).

В исследовании BCIRG 006 HER2-положительный рPMЖ определялся либо как наличие у пациентов поражения подмышечных лимфоузлов, либо как отсутствие поражения лимфатических узлов (pN0) с высоким риском и наличием хотя бы одного из следующих факторов: размер опухоли >2 см, отрицательный статус рецепторов к эстрогену и прогестерону, гистологический и/или ядерный тип 2–3 или возраст <35 лет.

Результаты оценки эффективности в исследовании BO16348 при медиане периода последующего наблюдения 12 месяцев* и 8 лет** представлены в таблице 3.

Таблица 3. Результаты по оценке эффективности в исследовании BO16348

Параметр	Медиана наблюдения 12 месяцев		Медиана наблюдения 8 лет**	
	Наблюдение N=1693	Трастузумаб 1 год N=1693	Наблюдение N=1697***	Трастузумаб 1 год N=1702***
Выживаемость без признаков заболевания - Число (%) пациентов с событием - Число (%) пациентов без события Значение p в сравнении с группой наблюдения Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	219 (12,9%) 1474 (87,1%)	127 (7,5%) 1566 (92,5%)	570 (33,6%) 1127 (66,4%)	471 (27,7%) 1231 (72,3%)
	<0,0001		<0,0001	
	0,54		0,76	
Выживаемость без рецидивов заболевания - Число (%) пациентов с событием - Число (%) пациентов без события Значение p в сравнении с группой наблюдения Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	208 (12,3%) 1485 (87,7%)	113 (6,7%) 1580 (93,3%)	506 (29,8%) 1191 (70,2%)	399 (23,4%) 1303 (76,6%)
	<0,0001		<0,0001	
	0,51		0,73	
Выживаемость без отдаленных метастазов - Число (%) пациентов с событием	184 (10,9%)	99 (5,8%)	488 (28,8%)	399 (23,4%)

- Число (%) пациентов без события	1508 (89,1%)	1594 (94,6%)	1209 (71,2%)	1303 (76,6%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	<0,0001			<0,0001
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0,50			0,76
ОВ (летальный исход)				
- Число (%) пациентов с событием	40 (2,4%)	31 (1,8%)	350 (20,6%)	278 (16,3%)
- Число (%) пациентов без события	1653 (97,6%)	1662 (98,2%)	1347 (79,4%)	1424 (83,7%)
Значение p в сравнении с группой наблюдения	0,24			0,0005
Отношение рисков в сравнении с группой наблюдения	0,75			0,76

*Комбинированная первичная конечная точка оценки выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) в течение 1 года в сравнении с периодом наблюдения достигла предварительно определенного статистического предела

**Финальный анализ (с учетом перехода 52% пациентов из группы наблюдения в группу лечения трастузумаб)

*** Имеется несоответствие в общем размере выборки из-за небольшого числа пациентов, рандомизированных после даты завершения сбора данных для анализа медианы периода наблюдения 12 месяцев

В ходе промежуточного анализа эффективности при сравнении результатов в группе лечения трастузумабом и в группе наблюдения в течение 1 года было установлено, что определенный протоколом статистический предел оказался превышен. По достижении медианы периода последующего наблюдения 12 месяцев отношение рисков (ОР) по показателю выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) составило 0,54 (95 % ДИ: 0,44, 0,67), и это демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 2-летней выживаемости без признаков заболевания на 7,6% (85,8% в сравнении с 78,2%) выше в пользу группы трастузумаба.

Финальный анализ, проведенный по достижении медианы периода последующего наблюдения 8 лет, показал, что лечение трастузумабом в течение 1 года в сравнении с группой только наблюдения привело к снижению риска на 24% (ОР = 0,76, 95% ДИ: 0,67–0,86). Это демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 8-летней выживаемости без признаков заболевания и на 6,4% выше в пользу группы 1-летнего лечения трастузумабом.

Данный финальный анализ не выявил дополнительной пользы от продления лечения трастузумабом с 1 года до 2 лет [ОР по показателю ВБПЗ в популяции всех пациентов, получавших назначенное лечение (ITT) в течение 2 лет по сравнению с 1 годом = 0,99 (95% ДИ: 0,87–1,13), значение p = 0,90 и ОР по показателю ОВ = 0,98 (0,83–1,15); значение p = 0,78]. Частота случаев бессимптомного нарушения функции сердца была выше в группе 2-летнего лечения (8,1% в сравнении с 4,6% в группе 1-летнего лечения). Пациентов как минимум с одним нежелательным явлением 3-й или 4-й степени тяжести было больше в группе 2-летнего (20,4%) по сравнению с группой 1-летнего лечения (16,3%).

В исследованиях NSABP B-31 и NCCTG N9831 трастузумаб применялся в комбинации с паклитакселом после химиотерапии по схеме AC.

Доксорубин и циклофосфамид вводились одновременно по следующей схеме:

- доксорубин ввели внутривенно струйно в дозе 60 мг/м² каждые 3 недели на протяжении 4 курсов лечения;
- циклофосфамид ввели внутривенно в дозе 600 мг/м² в течение 30 минут, каждые 3 недели на протяжении 4 курсов лечения.

Паклитаксел в комбинации с трастузумабом (РН) ввели по следующей схеме:

- паклитаксел ввели внутривенно в дозе 80 мг/м² в виде длительной внутривенной инфузии каждую неделю на протяжении 12 недель или
- паклитаксел ввели внутривенно в дозе 175 мг/м² в виде длительной внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (в 1-й день каждого цикла).

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа ВБПЗ*, представлены в таблице 4. Медиана длительности периода наблюдения составила 1,8 лет у пациентов группы АС→Р и 2,0 года у пациентов группы АС→РН.

Таблица 4. Результаты оценки эффективности, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 на момент проведения окончательного анализа ВБПЗ*

Параметр	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Отношение рисков в сравнении с АС→Р (95% ДИ) Значение p
Выживаемость без признаков заболевания Число пациентов с событием (%)	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001
Отдаленный рецидив Число пациентов с событием	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p<0,0001
Летальный исход (событие ОВ): Число пациентов с событием	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p=0,014**

* Медиана длительности периода наблюдения составила 1,8 лет у пациентов группы АС→Р и 2,0 года у пациентов группы АС→РН

** Значение p для ОВ для тех случаев, когда не превышала заранее определенного статистического предела при сравнении схем АС→РН и АС→Р

В отношении первичной конечной точки (ВБПЗ) добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска развития рецидива заболевания на 52%. Отношение рисков демонстрирует абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней выживаемости без признаков заболевания на 11,8% (87,2% в сравнении с 75,4%) выше в пользу группы лечения трастузумабом по схеме АС→РН.

При обновлении данных по безопасности на момент достижения медианы периода последующего наблюдения 3,5–3,8 лет, анализ ВБПЗ повторно подтверждает величину эффективности, установленную в финальном анализе ВБПЗ. Несмотря на переход пациентов из группы контроля в группу получения трастузумаба, его добавление к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска развития рецидива заболевания на 52%. Добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом привело также к снижению риска летального исхода на 37%.

Предварительно запланированный финальный анализ ОВ по результатам объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 проводился в тот момент, когда было зафиксировано 707 летальных исходов (медиана периода последующего наблюдения составила 8,3 года в группе АС→РН). Лечение по схеме АС→РН в сравнении со схемой АС→Р привело к статистически значимому улучшению показателя ОВ (стратифицированное ОР = 0,64; 95% ДИ [0,55, 0,74]; логранговое значение $p < 0,0001$). Через 8 лет расчетный показатель выживаемости составил 86,9% в группе лечения по схеме АС→РН и 79,4% в группе лечения по схеме АС→Р, а абсолютный положительный эффект был равен 7,4% (95% ДИ: 4,9%, 10,0%).

Результаты итогового анализа показателя ОВ, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831, представлены в таблице 5 ниже.

Таблица 5. Результаты итогового анализа показателя ОВ, полученные в ходе объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831

Параметр	АС→Р (N=2032)	АС→РН (N=2031)	Значение p в сравнении с АС→Р	Отношение рисков в сравнении с АС→Р (95% ДИ)
Летальный исход (событие ОВ): Число пациентов с событием (%)	418 (20,6%)	289 (14,2%)	<0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

При финальном анализе ОВ в рамках объединенного анализа данных исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 также была проведена оценка ВБПЗ. Обновленные результаты анализа ВБПЗ (стратифицированное ОР = 0,61; 95% ДИ [0,54–0,69]) указывают на сходный положительный эффект по показателю ВБПЗ в сравнении с данными окончательного первичного анализа ВБПЗ, несмотря на то, что 24,8% пациентов из группы АС→Р перешли в группу лечения трастузумабом. Через 8 лет показатель выживаемости без признаков заболевания составил 77,2% (95% ДИ: 75,4–79,1%) в группе лечения по схеме АС→РН, а абсолютный положительный эффект был равен 11,8% в сравнении с группой лечения по схеме АС→Р.

В исследовании BCIRG 006 трастузумаб применяли либо в комбинации с доцетакселом после химиотерапии по схеме АС (АС→ДН), либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили по следующей схеме:

- доцетаксел вводили внутривенно в дозе 100 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов (во 2-й день первого цикла доцетаксела, далее в 1-й день каждого последующего цикла)

или

- доцетаксел вводили внутривенно в дозе 75 мг/м² в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 6 циклов (во 2-й день цикла 1, далее в 1-й день каждого последующего цикла).

Далее лечение проводили по следующей схеме:

- карбоплатин - целевая AUC (площадь под кривой «концентрация-время») = 6 мг/мл/мин - вводили в виде внутривенной инфузии на протяжении 30-60 мин каждые 3 недели в рамках в общей сложности 6 курсов лечения.

Трастузумаб применяли один раз в неделю вместе с химиотерапией, далее - один раз в 3 недели на протяжении в общей сложности 52 недель.

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе исследования BCIRG 006, представлены в таблицах 6 и 7. Медиана продолжительности периода наблюдения составила 2,9 лет у пациентов группы AC→D и 3,0 года в каждой из групп AC→DH и DCarbH.

Таблица 6. Обзор данных анализов эффективности со сравнением схем лечения AC→D и AC→DH в рамках исследования BCIRG 006

Параметр	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Отношение рисков в сравнении с AC→D (95% ДИ) Значение p
Выживаемость без признаков заболевания Число пациентов с событием	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001
Отдаленный рецидив Число пациентов с событием	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p<0,0001
Летальный исход (событие ОВ) Число пациентов с событием	80	49	0,58 (0,40, 0,83) p=0,0024

Таблица 7. Обзор данных анализов эффективности со сравнением схем лечения AC→D и DCarbH в рамках исследования BCIRG 006

Параметр	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Отношение рисков в сравнении с AC→D (95% ДИ)
Выживаемость без признаков заболевания Число пациентов с событием	195	145	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Отдаленный рецидив Число пациентов с событием	144	103	0,65 (0,50, 0,84) p=0,0008
Летальный исход (событие ОВ) Число пациентов с событием	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p=0,0182

В исследовании BCIRG 006 по первичной конечной точке, ВБПЗ, отношение рисков транслитерируется в абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней выживаемости без признаков заболевания, на 5,8% (86,7% в сравнении с 80,9%) выше в пользу группы AC→DH (трастузумаб) и на 4,6% (85,5% в сравнении с 80,9%) в пользу группы DCarbH (трастузумаб) в сравнении со схемой AC→D.

В исследовании BCIRG 006 у 213/1075 пациентов в группе DCarbH (TCH), у 221/1074 пациентов в группе AC→DH (AC→TH) и у 217/1073 пациентов в группе AC→D (AC→T) показатель общего состояния по шкале Карновского составил ≤90 (80 или 90). В данной подгруппе пациентов положительного эффекта по показателю ВБПЗ не наблюдалось (отношение рисков = 1,16; 95% ДИ [0,73-1,83] для схемы DCarbH (TCH) в сравнении со

схемой AC→D (AC→T); отношение рисков= 0,97; 95% ДИ [0,60-1,55] для схемы AC→DH (AC→TH) в сравнении со схемой AC→D).

Дополнительно был выполнен ретроспективный поисковый анализ на массивах данных, полученных в ходе объединенного анализа (ОА) клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, где были объединены события ВБПЗ и явления симптоматических нарушений функции сердца. Результаты анализа приведены в таблице 8.

Таблица 8. Результаты ретроспективного поискового анализа, выполненного в ходе объединенного анализа данных клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831* и BCIRG006, где были объединены события ВБПЗ и явления симптоматических нарушений функции сердца

	Схема AC→PH (в сравнении со схемой с AC→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	AC→DH (в сравнении со схемой AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (в сравнении со схемой AC→D) (BCIRG 006)
Первичный анализ эффективности ВБПЗ Отношение рисков (95% ДИ) Значение p	0,48 (0,39, 0,59) p<0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p<0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p=0,0003
Данные анализа эффективности за период длительного последующего наблюдения** ВБПЗ Отношение рисков (95% ДИ) Значение p	0,61 (0,54, 0,69) p<0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p<0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p=0,0011
Данные ретроспективного поискового анализа с событиями ВБПЗ и явлениями симптоматических нарушений функции сердца Долгосрочное последующее наблюдение** Отношение рисков (95% ДИ)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

* На момент проведения окончательного анализа ВБПЗ. Медиана продолжительности периода наблюдения составила 1,8 лет у пациентов группы AC→P и 2,0 года у пациентов группы AC→PH

** Медиана продолжительности долгосрочного периода наблюдения по результатам объединенного анализа данных клинических исследований составила 8,3 лет (диапазон: 0,1-12,1) в группе AC→PH и 7,9 лет (диапазон: 0,0-12,2) в группе AC→P. Медиана продолжительности долгосрочного периода наблюдения- в рамках исследования BCIRG 006 составила 10,3 лет и в группе AC→D (диапазон: 0,0-12,6), и в группе DCarbH (диапазон: 0,0-13,1); в группе AC→DH она составила 10,4 лет (диапазон: 0,0-12,7).

Ранние стадии РМЖ (режим неоадъювантной-адъювантной терапии)

В настоящее время результаты сравнения эффективности применения трастузумаба и химиотерапии в адъювантном режиме и его применения неоадъювантном-адъювантном режиме отсутствуют.

В режиме неоадъювантной-адъювантной терапии было проведено многоцентровое рандомизированное исследование MO16432, разработанное для изучения клинической эффективности одновременного применения трастузумаба и неоадъювантной химиотерапии, включающей антрациклин и таксан, с последующей терапией трастузумабом в адъювантном режиме общей продолжительностью 1 год. В исследование были включены пациенты, у которых была впервые диагностирована местнораспространенная (стадия III) или воспалительная форма рРМЖ. Пациенты с HER2+ опухолями были рандомизированы либо в группу получения неоадъювантной химиотерапии в комбинации с неоадъювантной-адъювантной терапией трастузумабом, либо в группу получения только неоадъювантной химиотерапии.

В исследовании MO16432 трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, далее поддерживающая доза 6 мг/кг каждые 3 недели) применяли вместе с 10 циклами неоадъювантной химиотерапии следующим образом:

- доксорубин в дозе 60 мг/м² и паклитаксел 150 мг/м² применяли один раз в 3 недели на протяжении 3 циклов.

Далее лечение проводили по следующей схеме:

- паклитаксел в дозе 175 мг/м² один раз в 3 недели на протяжении 4 циклов.

Далее лечение проводили по следующей схеме:

- циклофосфамид, метотрексат и фторурацил (CMF) в 1-й и 8-й день цикла каждые 4 недели на протяжении 3 циклов.

Далее после оперативного вмешательства:

- дополнительные циклы терапии трастузумабом в адъювантном режиме (продолжительность лечения - 1 год).

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе исследования MO16432, представлены в таблице 9. Медиана продолжительности периода наблюдения в группе трастузумаба составила 3,8 года.

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании MO16432

Параметр	Химиотерапия + трастузумаб (n=115)	Только химиотерапия (n=116)	
Бессобытийная выживаемость Число пациентов с событием	46	59	Отношение рисков (95% ДИ) 0,65 (0,44, 0,96) p=0,0275
Общий патологический полный ответ* (95% ДИ)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P=0,0014
Общая выживаемость Число пациентов с событием	22	33	Отношение рисков (95% ДИ) 0,59 (0,35, 1,02) p=0,0555

* Определяется как отсутствие остаточной инвазивной опухоли как в молочной железе, так и в подмышечных лимфатических узлах

Абсолютный положительный эффект в отношении показателя 3-летней бессобытийной выживаемости был на 13% выше в пользу группы лечения трастузумабом (65% в сравнении с 52%).

Метастатический рак желудка

В рамках рандомизированного открытого исследования III фазы ToGA (BO18255) применение трастузумаба в комбинации с химиотерапией исследовалось в сравнении с применением только химиотерапии.

Химиотерапию проводили по следующей схеме:

- капецитабин - 1000 мг/м² внутрь два раза в сутки в течение 14 дней каждые 3 недели на протяжении 6 циклов (с вечера 1-го дня до утра 15-го дня каждого цикла)

или

- 5-фторурацил внутривенно - вводили в дозе 800 мг/м²/сутки в виде длительной внутривенной инфузии 5 дней подряд каждые 3 недели на протяжении 6 циклов (с 1-го по 5-й день каждого цикла).

В комбинации с каждым из них вводился:

- цисплатин - вводили в дозе 80 мг/м² каждые 3 недели на протяжении 6 циклов в 1-й день каждого цикла.

Результаты оценки эффективности, полученные в ходе исследования BO18225, представлены в таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности в исследовании BO18225

Параметр	FP N=290	FP+N N=294	ОР (95% ДИ)	Значение p
Общая выживаемость, медиана (месяцы)	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Выживаемость без прогрессирования, медиана (месяцы)	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Время до прогрессирования заболевания, медиана (месяцы)	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
Длительность ответа, медиана (месяцы)	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	<0,0001

FP + N: Фторпиримидин/цисплатин + трастузумаб

FP: Фторпиримидин/цисплатин

^a Отношение шансов

В исследование были включены пациенты, которые ранее не проходили лечения по поводу HER2-положительной неоперабельной местно-распространенной или рецидивирующей и/или метастатической аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного перехода, не поддающейся радикальной терапии. Первичной конечной точкой являлась ОВ, которую определяли, как время от даты рандомизации до даты летального исхода по любой причине. На момент анализа умерло 349 рандомизированных пациентов: 182 пациента (62,8%) в контрольной группе и 167 (56,8%) в группе терапии. Большинство смертельных исходов были связаны со злокачественным новообразованием.

Данные ретроспективного анализа в подгруппах показывают, что положительный эффект лечения наблюдался при лечении опухолей с более высоким уровнем белка HER2 (ИГХ 2+/FISH+ или ИГХ 3+). Медиана общей выживаемости в группе с гиперэкспрессией HER2 составила 11,8 месяцев в сравнении с 16 месяцами, ОР = 0,65 (95% ДИ: 0,51-0,83), а медиана выживаемости без прогрессирования заболевания составила 5,5 месяцев в сравнении с 7,6

месяцами, $OR = 0,64$ (95% ДИ: 0,51-0,79) для FR в сравнении с комбинацией $FR + H$ соответственно. OR для общей выживаемости составило 0,75 (95% ДИ: 0,51-1,11) в группе ИГХ 2+/FISH+, а в группе ИГХ 3+/FISH+ OR составило 0,58 (95% ДИ: 0,41-0,81).

Поисковый анализ в подгруппах, выполненный в рамках исследования TOGA (BO18255), не выявил явного положительного эффекта по показателю общей выживаемости при добавлении трастузумаба у пациентов с показателем по шкале ECOG = 2 на исходном уровне [$OR = 0,96$ (95% ДИ: 0,51-1,79)], неизмеримым [$OR = 1,78$ (95% ДИ: 0,87-3,66)] и местно-распространенным заболеванием [$OR 1,20$ (95% ДИ: 0,29-4,97)].

Иммуногенность

В исследовании неоадъювантной-адъювантной терапии ранних стадий РМЖ (BO22227) с медианой последующего наблюдения >70 месяцев у 10,1% (30/296) пациентов, получавших препарат трастузумаб внутривенно, появились антитела к трастузумабу. Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены, по сравнению с исходным уровнем у 2 из 30 пациентов, получавших трастузумаб для внутривенного введения.

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 концентрация-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 11 (в цикле 1) и 12 (в равновесном состоянии).

Таблица 11. 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)

Таблица 12. 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 достижения равновесного состояния (недели)	Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/день)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/ранние стадии РМЖ	1195	47,4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0,173-0,283
	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 ковариант 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).

5.3. Данные доклинической безопасности

Не было обнаружено доказательств острой токсичности или токсичности при многократном введении в исследования продолжительностью вплоть до 6 месяцев, а также репродуктивной токсичности в исследованиях тератогенности, фертильности у самок или поздней гестационной токсичности/переноса через плаценту. Трастузумаб не является генотоксичным.

Долгосрочных исследований для установления канцерогенного потенциала трастузумаба или для определения влияния на фертильность самцов не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

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

Л-гистидин

Л-гистидина гидрохлорид моногидрат

Полисорбат 20

Сахароза

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

Ллиофилизат:

Л-гистидин

Л-гистидина гидрохлорид моногидрат

Полисорбат 20

Сахароза

Растворитель (бактериостатическая вода для инъекций 20 мл, содержащая 1,1% бензилового спирта в качестве антимиicrobialного консерванта):

Бензиловый спирт

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Тразимера 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.

При использовании препарата у пациента флакон может храниться при температуре не выше 30 °C в течение единого периода времени продолжительностью не более 3 месяцев.

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

Концентрат (восстановленный раствор)

Раствор препарата Тразимера физически и химически стабилен в течение 24 часов при температуре 2 – 8 °C после растворения стерильной водой для инъекций.

В исключительных случаях концентрат после восстановления лиофилизата может храниться не более 24 часов при температуре 2 – 8 °C, если восстановление лиофилизата проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, восстанавливающий лиофилизат.

Концентрат нельзя замораживать.

Раствор для инфузий

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузии может храниться не более 24 часов при температуре 2 – 8 °C, если растворение 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.

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

Концентрат (восстановленный раствор)

Концентрат (восстановленный раствор) препарата Тразимера, приготовленный с использованием бактериостатической воды 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 уничтожить. Не замораживать.

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

Раствор для инфузий

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 часов при температуре 2 – 8 °С, если растворение лиофилизата и приготовление раствора для инфузий 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

Лиофилизат:

Хранить при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать.

Растворитель:

Хранить при температуре от 2 до 30 °С.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 150 мг трастузумаба в стеклянном флаконе (I типа) объемом 15 мл, укупоренном пробкой из хлорбутилкаучука и обжатом алюминиевым колпачком под обкатку, закрытом сверху пластиковой крышкой.

1 флакон с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

По 440 мг трастузумаба в стеклянном флаконе (I типа) объемом 30 мл, укупоренном пробкой из хлорбутилкаучука и обжатом алюминиевым колпачком под обкатку, закрытом сверху пластиковой крышкой.

По 20 мл растворителя (бактериостатическая вода для инъекций) в стеклянном флаконе (I типа), укупоренном пробкой из хлорбутилкаучука и обжатом алюминиевым колпачком под обкатку, закрытом сверху пластиковой крышкой.

1 флакон с лекарственным препаратом и 1 флакон с растворителем с листком-вкладышем помещают в картонную пачку с контролем первого вскрытия или без него.

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

Флакон со 150 мг препарата используется только однократно.

Стерильная вода для инъекций (не входит в комплект с препаратом Тразимера 150 мг), используемая для растворения содержимого флакона со 150 мг препарата Тразимера, не содержит бензиловый спирт.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора), флаконы 150 мг

Содержимое флакона со 150 мг препарата Тразимера растворяют в 7,2 мл стерильной воды для инъекций.

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

1. Стерильным шприцем медленно ввести 7,2 мл стерильной воды для инъекций во флакон с 150 мг препарата Тразимера, 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. Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость. Приготовление раствора для инфузии следует осуществлять непосредственно после растворения лиофилизата.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора), флаконы 440 мг

Содержимое флакона с препаратом Тразимера растворяют в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воде 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 pH 6,0.

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

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Тразимера, 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. Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета. В качестве растворителя препарата Тразимера 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). Применения других растворителей следует избегать.

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:

масса тела (кг) x доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)

Объем (мл) = -----
21 (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:

масса тела (кг) x доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)

Объем (мл) = -----
21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)

Из флакона с растворившимся лиофилизатом 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 Тразимера 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

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192, США

Тел.: +1 (212) 733-23-23

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Тел.: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл.почта: Russia@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(005284)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 23 апреля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Тразимера доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.