

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

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

ГЕРТИКАД, 440 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: трастузумаб\*.

ГЕРТИКАД, 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 трастазумаба.

ГЕРТИКАД, 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 трастазумаба.

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

\* Трастузумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело иммуноглобулина G (IgG) продуцируемое в суспензии клеточных культур млекопитающих (яичник китайского хомячка) по технологии рекомбинантной ДНК.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Ллиофилизат

Порошок или пористая масса от белого до светло-желтого цвета.

Растворитель (для дозировки 440 мг)

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Рак молочной железы (РМЖ)

Препарат ГЕРТИКАД показан к применению у взрослых 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 ГЕРТИКАД показан к применению у взрослых 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 трастузумабом, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

#### Метастатический рак желудка (мРЖ)

Препарат ГЕРТИКАД 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 ГЕРТИКАД является обязательным (см раздел 4.4 и 5.1).

Терапия препаратом ГЕРТИКАД должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Препарат ГЕРТИКАД должен вводиться только квалифицированным медицинским работником. Препарат ГЕРТИКАД 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 ГЕРТИКАД (трастузумаб), перед приготовлением раствора для инфузии и его введением пациенту, необходимо проверить этикетку на флаконе.

#### Режим дозирования

*Метастатический рак молочной железы (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 (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, одновременно с паклитакселом после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом. 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.

Информацию о дозировании в случае комбинированной химиотерапии см. в разделе 5.1.

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

#### Пропуск дозы

Если пропуск дозы препарата ГЕРТИКАД 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 ГЕРТИКАД может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП) паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на  $\geq 10$  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 ГЕРТИКАД, 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

Специальных исследований фармакокинетики препарата у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие изменений в кинетике трастузумаба в зависимости от возраста и почечной функции.

#### Дети

Безопасность и эффективность трастузумаба 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 ГЕРТИКАД вводят внутривенно капельно. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно запрещено.

Нагрузочную дозу вводят в течение 90 минут. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, поддерживающие дозы можно вводить 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 часов 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 США). Следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом ГЕРТИКАД 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, белкам мыши или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- 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

##### Прослеживаемость

В целях улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов следует регистрировать наименование и серию введенного препарата в медицинской документации. HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования (см. раздел 5.1).

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

##### Дисфункция сердца

###### *Общие указания*

Пациенты, получающие трастузумаб в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубин или эпирубин), имеют повышенный риск развития ЗСН (II–IV функциональный класс по NYHA (New York Heart Association, 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 трастузумаба, 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 – multi-gated radionuclide angiography) 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 трастузумабом необходимо тщательно оценить соотношение пользы и риска 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 трастузумабом, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии трастузумабом. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

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

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

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6–8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, за исключением случаев, когда лечащий врач считает, что польза для конкретного пациента превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии трастузумабом у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, проспективно не изучалась. При снижении ФВЛЖ (в %) на  $\geq 10$  единиц от исходной 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 трастузумабом, 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 трастузумабом 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 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 трастузумаба.

#### *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. Рекомендуются более длительный мониторинг после лечения трастузумабом в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы трастузумаба 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 перикардальным выпотом не принимали участия в опорных клинических исследованиях при ранних стадиях РМЖ (адьювантная и неоадьювантная терапия), поэтому лечение трастузумабом данным пациентам не рекомендуется.

#### *Адьювантная терапия*

Не рекомендуется применять 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 кардиологических 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 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 адьювантной терапии трастузумабом являются: возраст > 50 лет, низкая исходная ФВЛЖ (< 55 %) при оценке исходного состояния, 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 адьювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения трастузумабом и с индексом массы тела (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup>.

#### *Неоадьювантная-адьювантная терапия*

Для пациентов с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неоадьювантная-адьювантная терапия, применение трастузумаба 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/м<sup>2</sup> или эпирубицина 360 мг/м<sup>2</sup>).

У пациентов, получивших полный курс низкодозовых антрациклинов и трастузумаба в составе неоадьювантной 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 в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен исследованием MO16432.

При применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неоадьювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (суммарная доза  $180 \text{ мг/м}^2$ ), в опорном клиническом исследовании MO16432 частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1,7 %.

При применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неоадьювантной химиотерапией, включавшей 4 цикла эпирубицина (суммарная доза  $300 \text{ мг/м}^2$ ), 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 инфузии трастузумаба были зарегистрированы серьезные инфузионные реакции, включая такие, как одышка, гипотензия, хрипы в легких, гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангиоотек (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 и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии трастузумабом.

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 трастузумабом (см. раздел 4.3).

Были зарегистрированы 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 выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое.

Поэтому такие пациенты не должны получать трастузумаб (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

### Вспомогательные вещества

#### *Бензиловый спирт*

Данный лекарственный препарат содержит 220 мг бензилового спирта в каждом флаконе с растворителем. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Если Вы беременны или кормите грудью или если у Вас заболевание печени или почек, проконсультируйтесь со своим лечащим врачом или работником аптеки. Причина: большие количества бензилового спирта могут накапливаться в организме и вызывать нежелательную реакцию, называемую «метаболическим ацидозом».

При применении препарата ГЕРТИКАД у пациента с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно растворять водой для инъекций, при этом из каждого флакона, рассчитанного на несколько введений, можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует уничтожить (см. раздел 6.6).

### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Специальные исследования лекарственных взаимодействий трастузумаба не проводились. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа клинически значимые взаимодействия трастузумаба с другими лекарственными средствами не наблюдались.

#### Влияние трастузумаба на фармакокинетику других противоопухолевых средств

Фармакокинетические данные, полученные у женщин с HER2-положительным мРМЖ позволяют заключить, что трастузумаб (в нагрузочной дозе 8 мг/кг или 4 мг/кг внутривенно с последующим изменением дозы до 6 мг/кг 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг 1 раз в неделю, соответственно) не оказывает влияния на распределение паклитаксела и доксорубицина.

Однако трастузумаб может увеличивать общий объем распределения одного из метаболитов доксорубицина (7-деокси-13-дигидродоксорубицинон, D7D). Биологическая активность D7D и клиническое значение изменения его объема распределения неясно.

Данные, полученные в ходе исследования трастузумаба в Японии (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно и 2 мг/кг внутривенно еженедельно) и доцетаксела (60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно) у пациенток с HER2-позитивным РМЖ, показали, что одновременное назначение трастузумаба не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела в разовой дозе.

Исследование JP19959 было частью исследования BO18255 (ToGA), проведенного в Японии у мужчин и женщин с распространенным раком желудка с целью изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина изолированно или в комбинации с трастузумабом. Результаты данного малого исследования позволяют заключить, что одновременное назначение цисплатина или комбинации цисплатина с трастузумабом не влияет на объем распределения биологически активных метаболитов капецитабина. Однако при одновременном назначении с трастузумабом наблюдаются более высокие концентрации и более продолжительный период полувыведения капецитабина. Эти же данные позволяют сделать вывод, что одновременное назначение капецитабина или комбинации капецитабина с трастузумабом не влияет на фармакокинетику цисплатина.

Фармакокинетические данные, полученные в исследовании H4613g/GO01305 у пациентов с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER2-позитивным раком предполагают, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

Фармакокинетические данные у пациентов с метастатическим или локально распространенным операбельным HER2-положительным раком указывают на то, что трастузумаб не влияет на фармакокинетику карбоплатина.

#### Влияние других противоопухолевых средств на фармакокинетику трастузумаба

При сравнении смоделированных концентраций трастузумаба в сыворотке крови (в монотерапии в нагрузочной дозе 4 мг/кг, с последующим изменением дозы до 2 мг/кг 1 раз в неделю внутривенно) и концентрации трастузумаба у японских женщин с HER2-положительным мРМЖ (исследование JP16003) изменения фармакокинетических параметров трастузумаба на фоне комбинации с доцетакселом обнаружено не было.

Сравнение фармакокинетических параметров в 2-х исследованиях II фазы (BO15935 и M77004) и одного исследования III фазы (H0648g), в которых пациенты получали комбинированное лечение трастузумабом и паклитакселом, и 2-х исследований II фазы (W016229 и MO16982), в которых женщины с HER2-положительным мРМЖ получали трастузумаб в монотерапии, позволяют заключить, что индивидуальные и средние концентрации трастузумаба варьировали в зависимости от исследования, однако, четкого влияния одновременного назначения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба не обнаружено.

Сравнение фармакокинетических параметров трастузумаба из исследования M77004 (в котором женщины с HER2-положительным мРМЖ получали одновременное лечение трастузумабом, доксорубицином и паклитакселом с фармакокинетическими параметрами в исследованиях, где трастузумаб назначался в качестве монотерапии (H0649g или в комбинации с антрациклином плюс циклофосфамид или паклитаксел (исследование H0648g) не показало влияния циклофосфамида или паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Фармакокинетические данные, полученные в исследовании H4613g/GO01305 свидетельствуют о том, что карбоплатин не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба.

Совместное применение анастрозола не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба.

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Женщины с детородным потенциалом

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

## Беременность

Исследования репродуктивной токсичности, проведенные на яванских макаках при введении трастузумаба в дозах, в 25 раз превышающих дозу еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба для человека 2 мг/кг внутривенно, не выявили признаки нарушения фертильности или вреда для плода. Проникновение трастузумаба через плаценту наблюдалось во время раннего (20–50-е сутки гестации) и позднего (120–150-е сутки гестации) периодов внутриутробного развития плода. Неизвестно, может ли трастузумаб влиять на репродуктивную способность. Поскольку исследования репродуктивной токсичности на животных не во всех случаях позволяют оценить данный риск для человека следует избегать применения трастузумаба во время беременности за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

На этапе пострегистрационного мониторинга были выявлены случаи нарушения формирования или функции почек у плода, связанные с маловодием, некоторые из которых сопровождались гипоплазией легких и летальным исходом плода у женщин, получавших терапию трастузумабом в период беременности. В случае наступления беременности во время лечения или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию трастузумабом, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

## Лактация

Исследование, проведенное на обезьянах *Cynomolgus* в дозах, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба для человека 2 мг/кг внутривенно с 120 по 150 день беременности, показало, что трастузумаб выделяется в молоко после родов. Воздействие трастузумаба *in utero* и присутствие трастузумаба в сыворотке крови обезьян-младенцев не было связано с какими-либо неблагоприятными последствиями для их роста или развития в возрасте от рождения до 1 месяца. 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

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

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

Трастузумаб оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). При лечении трастузумабом 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, которые были выявлены при применении трастузумаба, являются: дисфункция сердца, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

### Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы по системно-органным классам с использованием предпочтительных терминов (ПТ) и следующей классификации частоты встречаемости:

очень часто ( $\geq 1/10$ );

часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ );

нечасто ( $\geq 1/1\ 000$ , но  $< 1/100$ );

редко ( $\geq 1/10\ 000$ , но  $< 1/1\ 000$ );

очень редко ( $< 1/10\ 000$ );

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой категории частоты встречаемости нежелательные реакции перечислены в порядке убывания степени серьёзности. В Таблице 1 представлены нежелательные реакции, которые были выявлены 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.

**Таблица 1.** Нежелательные реакции, выявленные в рамках клинических исследований и на этапе пострегистрационного опыта применения

| Системно-органный класс                                                                           | Частота            | Нежелательная реакция                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инвазии</i>                                                                         | Очень часто        | Инфекция, назофарингит                                                                                                                              |
|                                                                                                   | Часто              | Нейтропенический сепсис, цистит, грипп, синусит, кожная инфекция, ринит, инфекция верхних дыхательных путей, инфекция мочевыводящих путей, фарингит |
| <i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i> | Частота неизвестна | Прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования                                                                 |
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>                                         | Очень часто        | Фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, снижение числа лейкоцитов/лейкопения, тромбоцитопения                                                  |
|                                                                                                   | Частота неизвестна | Гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения                                                                                                        |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>                                                      | Часто              | Гиперчувствительность                                                                                                                               |
|                                                                                                   | Редко              | Анафилактическая реакция <sup>†</sup> , анафилактический шок <sup>†</sup>                                                                           |
| <i>Нарушения метаболизма и питания</i>                                                            | Очень часто        | Снижение веса/потеря веса, анорексия                                                                                                                |
|                                                                                                   | Частота неизвестна | Синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия                                                                                                               |
| <i>Психические нарушения</i>                                                                      | Часто              | Бессонница                                                                                                                                          |
|                                                                                                   | Нечасто            | Тревога, депрессия                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения со стороны нервной системы</i>                                                       | Очень часто        | Тремор <sup>1</sup> , головокружение, головная боль, парестезия, дисгевзия                                                                          |
|                                                                                                   | Часто              | Периферическая нейропатия, гипертонус, сомнолентность                                                                                               |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i>                                                         | Очень часто        | Конъюнктивит, гиперсекреторное слезоотделение                                                                                                       |
|                                                                                                   | Часто              | Сухость глаз                                                                                                                                        |
|                                                                                                   | Частота            | Отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку                                                                                              |

|                                                                                       |                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | неизвестна         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта</i>                                  | Нечасто            | Глухота                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i>                                                    | Очень часто        | Снижение артериального давления <sup>1</sup> , повышение артериального давления <sup>1</sup> , нарушение сердечного ритма <sup>1</sup> , трепетание сердца <sup>1</sup> , снижение фактора выброса                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                       | Часто              | Сердечная недостаточность (застойная) <sup>†</sup> , суправентрикулярная тахикардия <sup>†,1</sup> , кардиомиопатия, сердцебиение <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                       | Нечасто            | Перикардальный выпот                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                       | Частота неизвестна | Кардиогенный шок, наличие ритма галопа                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i>                                                   | Очень часто        | Прилив жара                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|                                                                                       | Часто              | Гипотензия <sup>†1</sup> , вазодилатация                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | Очень часто        | Одышка <sup>†</sup> , кашель, эпистаксис, ринорея                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                       | Часто              | Пневмония <sup>†</sup> , бронхиальная астма, нарушение со стороны легких, плевральный выпот <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                       | Нечасто            | Хрипы в легких <sup>†1</sup> , пневмонит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                       | Частота неизвестна | Легочный фиброз <sup>†</sup> , респираторный дистресс-синдром <sup>†</sup> , дыхательная недостаточность <sup>†</sup> , инфильтрация легких <sup>†</sup> , острый отек легких <sup>†</sup> , острый респираторный дистресс-синдром <sup>†</sup> , бронхоспазм <sup>†</sup> , гипоксия <sup>†</sup> , снижение насыщения гемоглобина кислородом <sup>†</sup> , отек гортани, ортопноэ, отек легких, интерстициальная болезнь легких |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>                                | Очень часто        | Диарея, рвота, тошнота, отек губ <sup>1</sup> , боль в животе, диспепсия, запор, стоматит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                                                       | Часто              | Геморрой, сухость во рту                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>                             | Часто              | Гепатоцеллюлярное поражение, гепатит, болезненность печени при пальпации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                       | Редко              | Желтуха                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>                                   | Очень часто        | Эритема, сыпь, отек лица <sup>1</sup> , алопеция, поражение ногтя, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                       | Часто              | Акне, сухая кожа, экхимоз, гипергидроз, макулопапулезная сыпь, зуд, онихолизис, дерматит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                                                                                       | Нечасто            | Крапивница                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                       | Частота неизвестна | Ангиоотек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>                  | Очень часто        | Артралгия, напряженность мышц <sup>1</sup> , миалгия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                       | Часто              | Артрит, боль в спине, боль в костях, мышечные спазмы, боль в шее, боль в конечности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>                               | Часто              | Нарушение со стороны почек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                       | Частота неизвестна | Мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефроз, почечная недостаточность                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Беременность, послеродовой период и перинатальные состояния</i>                    | Частота неизвестна | Олигогидрамнион, гипоплазия почки, гипоплазия легкого                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез</i>                   | Часто              | Воспаление молочной железы/мастит                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>                                     | Очень часто        | Астения, боль в грудной клетке, озноб, усталость, гриппоподобное заболевание, инфузионная реакция, боль, пирексия, мукозит, периферический отек                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                                                       | Часто              | Недомогание, отек                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



|                                            |       |      |
|--------------------------------------------|-------|------|
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Часто | Ушиб |
|--------------------------------------------|-------|------|

<sup>†</sup> – Нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

<sup>1</sup> – Нежелательные реакции, которые в основном регистрировались 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 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-х опорных клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени тяжести (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 одновременного применения 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 повышениями 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 % при 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 для 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*

По имеющимся оценкам 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 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*

Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода на другую лекарственную форму была низкой (< 5 %) и соответствовала таковой после перехода на другую лекарственную форму. Нежелательные явления 4 или 5 степени тяжести не зарегистрированы.

#### 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)

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

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: [pharm@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.gov.ru) или [npr@roszdravnadzor.gov.ru](mailto:npr@roszdravnadzor.gov.ru)

Сайт: <https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: [vigilance@pharm.am](mailto:vigilance@pharm.am), [info@ampra.am](mailto:info@ampra.am)

Сайт: <https://pharm.am>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by)

Сайт: <https://www.rceth.by>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан»

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: [pdlc@dari.kz](mailto:pdlc@dari.kz)

Сайт: <https://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

«Департамент лекарственных средств и медицинских изделий»

Адрес: 720044, Чуйская область, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0 (800) 800-26-26, +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: [dlomt@pharm.kg](mailto:dlomt@pharm.kg)

Сайт: <https://pharm.kg>

#### 4.9. Передозировка

Опыт передозировки в клинических исследованиях на людях отсутствует. Разовые дозы трастузумаба, превышающие 10 мг/кг, в клинических исследованиях не применялись; поддерживающая доза 10 мг/кг через день после нагрузочной дозы 8 мг/кг была изучена в клиническом исследовании с участием пациентов с метастатическим раком желудка. Дозы до этого уровня хорошо переносились.

### 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.

ГЕРТИКАД является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 20–30 % пациентов.

Общая частота выявления HER2-положительного статуса в ткани метастатического рака желудка при скрининге пациентов варьирует от 6,8 % до 34,0 % для метода ИГХ (метод иммуно-гистохимической реакции) и от 7,1 % до 42,6 % для метода FISH+ (метод гибридизации *in situ*) или CISH (метод хромогенной гибридизации *in situ*). Исследования показывают, что пациенты с раком молочной железы, с гиперэкспрессией HER2 в характерно снижение показателя выживаемости без признаков заболевания по сравнению с пациентами без гиперэкспрессии HER2.

#### Механизм действия

Трастузумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субдомену IV, расположенному в околочелюстном регионе внеклеточного домена HER2. Связывание трастузумаба с HER2 приводит к ингибированию лиганд-независимых сигнальных путей HER2 и предотвращает протеолитическое расщепление его внеклеточного домена, являющегося механизмом активации HER2. Благодаря этому трастузумаб ингибирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и в исследованиях у животных. Кроме того, трастузумаб является сильнодействующим медиатором антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). *In vitro* трастузумаб-опосредованная АЗКЦ преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, чем на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2.

#### Выявление гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2

##### *Выявление гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при раке молочной железы*

Трастузумаб следует назначать только пациентам с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, установленными с помощью точного и валидированного теста. Гиперэкспрессия HER2 должна быть установлена с помощью оценки фиксированных образцов опухолевой ткани методом иммуногистохимии (ИГХ) (см. раздел 4.4). Амплификация гена HER2 должна быть установлена с помощью флуоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) *in situ* гибридизации фиксированных образцов опухолевой ткани. Пациентам может быть назначена терапия трастузумабом при наличии у них выраженной гиперэкспрессии HER2, оцененной как 3+ балла, согласно критериям оценки маркера SCORE, или при положительном результате FISH или CISH.

Для обеспечения точных и воспроизводимых результатов тестирование должно проводиться в специализированной лаборатории, которая может обеспечить валидацию процедур тестирования.

Рекомендуемая балльная система для оценки окрашенных образцов методом ИГХ представлена в Таблице 2.

**Таблица 2.** Рекомендуемая система баллов для оценки окрашенных образцов методом ИГХ

| Балл | Окрашенный образец                                                                            | Оценка гиперэкспрессии HER2 |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 0    | Окрашивание не наблюдается либо мембранное окрашивание наблюдается в < 10 % опухолевых клеток | Негативная                  |
| 1+   | Слабое/едва различимое окрашивание мембран наблюдается в                                      | Негативная                  |

|    |                                                                                                           |                |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|    | > 10 % опухолевых клеток. Окрашена только часть клеточной мембраны.                                       |                |
| 2+ | Полное окрашивание мембраны (от слабого до умеренно интенсивного) наблюдается в > 10 % опухолевых клеток. | Неопределенная |
| 3+ | Полное интенсивное окрашивание мембран наблюдается в > 10 % опухолевых клеток.                            | Позитивная     |

Как правило, результат FISH считается положительным, если соотношение числа копий гена HER2 в опухолевой клетке к числу копий хромосомы 17 больше или равно 2 или, если обнаружено более 4 копий гена HER2 в опухолевой клетке, если хромосома 17 не используется в качестве контроля.

Как правило, результат CISH считается положительным, если обнаружено более 5 копий гена HER2 на одно ядро в более чем 50 % опухолевых клеток.

Подробные инструкции по проведению процедуры тестирования и интерпретации его результатов см. в руководствах по проведению валидированных анализов FISH и CISH. Следует также руководствоваться официальными рекомендациями по HER2-тестированию.

Оценку экспрессии белка или гена HER2 любыми другими методами следует выполнять только в лабораториях, которые могут обеспечить адекватную актуальную оценку с помощью валидированных методов. Такие методики должны быть достаточно точными и достоверными для подтверждения гиперэкспрессии HER2 с возможностью дифференцирования умеренной (2+ балла) и выраженной (3+ балла) степени гиперэкспрессии HER2.

#### *Выявление гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при раке желудка*

Для определения гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 должны использоваться только достоверные и валидированные методики. В качестве первого метода исследования рекомендуется использовать ИГХ, а в случаях, когда необходимо также определить статус амплификации гена HER2, следует применять либо усиленную серебром гибридизацию *in situ* (SISH), либо метод FISH. Однако рекомендуется использовать технологию SISH, чтобы параллельно оценивать гистологию и морфологию опухоли. Для обеспечения валидации процедур тестирования и получения точных и воспроизводимых результатов анализ на HER2 должен проводиться в лаборатории, укомплектованной обученным персоналом. Полные инструкции по проведению анализа и интерпретации результатов должны быть взяты из инструкций по применению, прилагаемых к используемым анализаторам HER2.

В исследовании ToGA (BO18255) пациенты, опухоли которых были либо ИГХ3+, либо FISH-позитивные, были определены как HER2-позитивные и, таким образом, включены в исследование. По результатам клинических исследований, положительный эффект применения препарата был зарегистрирован только у пациентов с самым высоким уровнем гиперэкспрессии HER2, оцененным как ИГХ3+ или ИГХ2+ и положительный результат FISH.

В сравнительном исследовании методов (исследование D008548) была зарегистрирована высокая степень соответствия (> 95 %) методов SISH и FISH для выявления амплификации гена HER2 у пациентов с диагнозом рак желудка.

Гиперэкспрессия HER2 должна быть выявлена с помощью ИГХ на основе оценки фиксированных опухолевых блоков; амплификация гена HER2 должна быть выявлена с помощью гибридизации *in situ* с использованием методов SISH или FISH фиксированных опухолевых блоках опухоли.

Рекомендуемая система баллов для оценки типа окрашивания ИГХ представлена в Таблице 3.



**Таблица 3.** Рекомендуемая система баллов для оценки картины окрашивания ИГХ при раке желудка

| Балл | Операционный образец – картина окрашивания                                                                     | Биопсийный материал – картина окрашивания                                                                                                                                  | Оценка гиперэкспрессии HER2 |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 0    | Нет окрашивания, реактивность или реактивность мембраны <10 % опухолевых клеток.                               | Нет реакции или реакция со стороны мембраны любых опухолевых клеток.                                                                                                       | Негативная                  |
| 1+   | Легкая/едва заметная реактивность мембраны > 10 % опухолевых клеток, реакция клеток только со стороны мембраны | Кластер опухолевых клеток со слабой/едва заметной реакцией со стороны мембраны вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток.                                | Негативная                  |
| 2+   | Полная базолатеральная реактивность мембраны > 10 % опухолевых клеток от слабой до умеренной.                  | Кластер опухолевых клеток с полной базолатеральной или латеральной реакцией мембраны, от слабой до умеренной, вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток. | Неопределенная              |
| 3+   | Выраженное полное, базе латеральное или латеральное окрашивание мембраны > 10 % опухолевых клеток.             | Кластер опухолевых клеток с выраженной полной базолатеральной или латеральной реакцией мембраны, вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток.              | Позитивная                  |

#### *Клиническая эффективность и безопасность*

В клинических исследованиях трастузумаб применялся в качестве монотерапии для лечения пациентов с мРМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, которые получили один или несколько режимов химиотерапии по поводу метастатического заболевания (трастузумаб применялся как единственное лекарственное средство), оказавшихся неэффективными.

Трастузумаб также применялся в комбинации с паклитакселом или доцетакселом для лечения пациентов, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Пациентам, ранее получавшим адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов, назначали лечение паклитакселом (в дозе 175 мг/м<sup>2</sup>, инфузия в течение 3 часов) совместно с трастузумабом или без него. В базовом исследовании с применением доцетаксела (в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, инфузия в течение 1 часа) совместно с трастузумабом или без него 60 % пациентов получили предшествующую адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов. Пациенты получали терапию трастузумабом до прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии трастузумаба в комбинации с паклитакселом у пациентов, ранее не получавших адъювантную терапию на основе антрациклинов, не изучалась. Тем не менее, комбинация трастузумаба и доцетаксела была эффективна у пациентов вне зависимости от того, получали ли они ранее адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов или нет.

Для определения гиперэкспрессии HER2 у пациентов, удовлетворяющих критериям включения в базовые клинические исследования с применением трастузумаба в качестве монотерапии и в комбинации с паклитакселом использовался метод ИГХ оценки фиксированных образцов опухолевой ткани молочной железы с использованием мышиных моноклональных антител CB11 и 4D5. Ткани были фиксированы в формалине или в фиксаторе Боуэна. Оценка проводилась в центральной лаборатории с использованием балльной шкалы от 0 до 3+. Пациенты с результатами окрашивания образцов опухолевой

ткани 2+ или 3+ балла были включены в исследование, пациенты с результатами 0 или 1+ баллов из исследования были исключены. Более 70 % пациентов, включенных в исследование, имели гиперэкспрессию, оцененную как 3+ балла. Полученные данные позволяют говорить о более значительной эффективности лечения у пациентов с более высоким уровнем гиперэкспрессии HER2 (3+ балла).

ИГХ исследование являлся основным методом определения гиперэкспрессии HER2 в базовых исследованиях применения доцетаксела с/без трастузумабом. У малой части пациентов для тестирования использовался метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). У 87 % пациентов, включенных в данное исследование, наблюдалась гиперэкспрессия HER2 (ИГХ3+), у 95 % – ИГХ3+ и/или положительный результат FISH.

#### *Еженедельное дозирование при метастатическом раке молочной железы*

Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии обобщены в Таблице 4.

**Таблица 4.** Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

| Параметр                                                   | Монотерапия                             | Комбинированная терапия                              |                                        |                                                     |                                       |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------|
|                                                            | Трастузумаб <sup>1</sup><br><br>N = 172 | Трастузумаб + паклитаксел <sup>2</sup><br><br>N = 68 | Паклитаксел <sup>2</sup><br><br>N = 77 | Трастузумаб + доцетаксел <sup>3</sup><br><br>N = 92 | Доцетаксел <sup>3</sup><br><br>N = 94 |
| <b>Частота ответа (95 % ДИ)</b>                            | 18 %<br>(13–25)                         | 49 %<br>(36–61)                                      | 17 %<br>(9–27)                         | 61 %<br>(50–71)                                     | 34 %<br>(25–45)                       |
| <b>Медиана продолжительности ответа (месяцы) (95 % ДИ)</b> | 9,1<br>(5,6–10,3)                       | 8,3<br>(7,3–8,8)                                     | 4,6<br>(3,7–7,4)                       | 11,7<br>(9,3–15,0)                                  | 5,7<br>(4,6–7,6)                      |
| <b>Медиана ТТР (месяцы) (95 % ДИ)</b>                      | 3,2<br>(2,6–3,5)                        | 7,1<br>(6,2–12,0)                                    | 3,0<br>(2,0–4,4)                       | 11,7<br>(9,2–13,5)                                  | 6,1<br>(5,4–7,2)                      |
| <b>Медиана выживаемости (месяцы) (95 % ДИ)</b>             | 16,4<br>(12,3–ne)                       | 24,8<br>(18,6–33,7)                                  | 17,9<br>(11,2–23,8)                    | 31,2<br>(27,3–40,8)                                 | 22,74<br>(19,1–30,8)                  |

ТТР – время до прогрессирования; «не» означает, что значение не может быть оценено или не было достигнуто.

1 – Исследование N0649g: подгруппа пациентов с ИГХ3+.

2 – Исследование N0648g: подгруппа пациентов с ИГХ3+.

3 – Исследование M77001: полная выборка пациентов для анализа (ИТТ-популяция), результаты за 24 месяца.

#### *Комбинированная терапия трастузумаба и анастрозолом*

Было изучено применение трастузумаба в комбинации с анастрозолом в качестве терапии первой линии мРМЖ у пациентов в постменопаузе с опухолевой гиперэкспрессией HER2 с положительным гормон-рецепторным статусом (эстрогеновый и/или прогестероновый). Показатель выживаемости без прогрессирования заболевания был вдвое выше в группе терапии трастузумабом в комбинации с анастрозолом по сравнению с группой, получавшей анастрозол (4,8 месяца по сравнению с 2,4 месяца). Применение комбинированной терапии привело к улучшению других показателей: общий ответ (16,5 % по сравнению с 6,7 %), частота клинической эффективности (42,7 % по сравнению с 27,9 %), время до прогрессирования (4,8 месяца по сравнению с 2,4 месяца). Разницы показателей «время до ответа» и «продолжительность ответа» между группами не зарегистрировано. Медиана общей выживаемости увеличилась на 4,6 месяца в группе пациентов, получавших комбинированную терапию. Разница не была статистически значимой, однако после

прогрессирования заболевания более половины пациентов из группы монотерапии анастрозолом перешли на режим терапии, содержащий трастузумаб.

#### *Трехнедельное дозирование при метастатическом раке молочной железы*

Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии обобщены в Таблице 5.

**Таблица 5.** Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии

| Параметр                                                                   | Монотерапия                         |                                    | Комбинированная терапия                             |                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
|                                                                            | Трастузумаб <sup>1</sup><br>N = 105 | Трастузумаб <sup>2</sup><br>N = 72 | Трастузумаб +<br>паклитаксел <sup>3</sup><br>N = 32 | Трастузумаб +<br>доцетаксел <sup>4</sup><br>N = 110 |
| <b>Частота ответа<br/>(95 % ДИ)</b>                                        | 24 %<br>(15–35)                     | 27 %<br>(14–43)                    | 59 %<br>(41–76)                                     | 73 %<br>(63–81)                                     |
| <b>Медиана<br/>продолжительности<br/>ответа (месяцы)<br/>(в диапазоне)</b> | 10,1<br>(2,8–35,6)                  | 7,9<br>(2,1–18,8)                  | 10,5<br>(1,8–21)                                    | 13,4<br>(2,1–55,1)                                  |
| <b>Медиана ТТР (месяцы)<br/>(95 % ДИ)</b>                                  | 3,4<br>(2,8–4,1)                    | 7,7<br>(4,2–8,3)                   | 12,2<br>(6,2–ne)                                    | 13,6<br>(11–16)                                     |
| <b>Медиана<br/>выживаемости<br/>(месяцы)<br/>(95 % ДИ)</b>                 | ne                                  | ne                                 | ne                                                  | 47,3<br>(32–ne)                                     |

ТТР – время до прогрессирования; «ne» означает, что значение не может быть оценено или не было достигнуто.

1 – Исследование WO16229: нагрузочная доза 8 мг/кг, затем – 6 мг/кг по трехнедельной схеме.

2 – Исследование MO16982: нагрузочная доза 6 мг/кг один раз в неделю в течение трех недель, затем – 6 мг/кг по трехнедельной схеме.

3 – Исследование BO15935.

4 – Исследование MO16419.

#### *Локализации прогрессирования*

Частота прогрессирования в печень была значительно снижена у пациентов, получавших комбинированное лечение трастузумабом и паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом (21,8 % по сравнению с 45,7 %;  $p = 0,004$ ). У пациентов, получавших комбинированное лечение трастузумабом и паклитакселом прогрессирование в центральной нервной системе регистрировалось чаще, чем при монотерапии паклитакселом (12,6 % по сравнению с 6,5 %;  $p = 0,377$ ).

#### Ранний рак молочной железы (адъювантный режим)

Ранний рак молочной железы определялся как неметастатическая первичная инвазивная карцинома молочной железы.

Применение трастузумаба в адъювантном режиме изучено в 4 крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях.

- Исследование BO16348 было направлено на сравнение результатов трехнедельной терапии трастузумабом в течение одного года и двух лет и результатов наблюдений за пациентами с HER2-позитивным рРМЖ после проведения хирургического вмешательства, стандартной химиотерапии и лучевой терапии (если применимо). Кроме того, было проведено сравнение результатов лечения трастузумабом в течение двух лет и одного года. Начальная нагрузочная доза трастузумаба составила 8 мг/кг, с

последующим введением доз 6 мг/кг каждые 3 недели в течение одного года или двух лет.

- Исследования NSABP B-31 и NCCTG N9831, которые включают совместный анализ, были направлены на изучение клинической целесообразности применения комбинированной терапии трастузумабом и паклитакселом после химиотерапии по схеме AC, дополнительно в исследовании NCCTG N9831 изучалось последовательное добавление трастузумаба к химиотерапии по схеме AC→P у пациентов с HER2-позитивным pPMЖ после проведения хирургического вмешательства.
- Исследование BCIRG 006 было направлено на изучение эффективности комбинированной терапии трастузумабом и доцетакселом после химиотерапии по схеме AC или комбинации с доцетакселом и карбоплатином у пациентов с HER2-позитивным pPMЖ после проведения хирургического вмешательства.

Ранний рак молочной железы в исследовании BO16348 был ограничен операбельной, инвазивной первичной аденокарциномой молочной железы с вовлечением подмышечных лимфоузлов или отсутствием такового если размер опухоли составляет не менее 1 см в диаметре.

В совместный анализ исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 pPMЖ были включены только женщины с операбельным PMЖ с высокой степенью риска, который определяется как HER2-позитивный с вовлечением подмышечных лимфоузлов или HER2-позитивный без вовлечения подмышечных лимфоузлов с высокой степенью риска (размер опухоли > 1 см, отрицательный эстроген-рецепторный статус или размер опухоли > 2 см, вне зависимости от гормон-рецепторного статуса).

В исследовании BCIRG 006 HER2-позитивный pPMЖ у пациентов определялся как наличие реакции со стороны лимфоузлов, либо без вовлечения их в метастатический процесс (pNO) с высоким риском и наличие хотя бы одного из следующих факторов: размер опухоли более 2 см, отрицательный эстроген- и прогестерон-рецепторный статус, степень гистологической дифференцировки и/или степень полиморфизма ядер 2–3 или возраст <35 лет.

Результаты эффективности, полученные в исследовании BO16348 (медиана последующих наблюдений – 12 месяцев\* и 8 лет\*\*) обобщены в Таблице 6.

**Таблица 6. Результаты эффективности, полученные в исследовании BO16348**

|                                                    | Медиана последующего наблюдения<br>12 месяцев * |                                              | Медиана последующего наблюдения<br>8 лет ** |                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Параметр                                           | Наблюдение<br><br>N = 1693                      | Трастузумаб в течение 1 года<br><br>N = 1693 | Наблюдение<br><br>N = 1697 ***              | Трастузумаб в течение 1 года<br><br>N = 1702 *** |
| Выживаемость без признаков заболевания             |                                                 |                                              |                                             |                                                  |
| Количество пациентов с явлением                    | 219<br>(12,9 %)                                 | 127<br>(7,5 %)                               | 570<br>(33,6 %)                             | 471<br>(27,7 %)                                  |
| Количество пациентов без явления                   | 1474 (87,1 %)                                   | 1566<br>(92,5 %)                             | 1127<br>(66,4 %)                            | 1231<br>(72,3 %)                                 |
| р-значение по сравнению с группой наблюдения       | < 0,0001                                        |                                              | < 0,0001                                    |                                                  |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0,54                                            |                                              | 0,76                                        |                                                  |
| Безрецидивная выживаемость                         |                                                 |                                              |                                             |                                                  |
| Количество пациентов с явлением                    | 208<br>(12,3 %)                                 | 113<br>(6,7 %)                               | 506<br>(29,8 %)                             | 399<br>(23,4 %)                                  |

|                                                    |               |               |               |               |
|----------------------------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Количество пациентов без явления                   | 1485 (87,7 %) | 1580 (93,3 %) | 1191 (70,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| р-значение по сравнению с группой наблюдения       | < 0,0001      |               | < 0,0001      |               |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0,51          |               | 0,73          |               |
| Отдаленная выживаемость без признаков заболевания  |               |               |               |               |
| Количество пациентов с явлением                    | 184 (10,9 %)  | 99 (5,8 %)    | 488 (28.8 %)  | 399 (23,4 %)  |
| Количество пациентов без явления                   | 1508 (89,1 %) | 1594 (94,6 %) | 1209 (71,2 %) | 1303 (76,6 %) |
| р-значение по сравнению с группой наблюдения       | < 0,0001      |               | < 0,0001      |               |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0,50          |               | 0,76          |               |
| Общая выживаемость (летальный исход)               |               |               |               |               |
| Количество пациентов с явлением                    | 40 (2,4 %)    | 31 (1,8 %)    | 350 (20,6 %)  | 278 (16,3 %)  |
| Количество пациентов без явления                   | 1653 (97,6 %) | 1662 (98,2 %) | 1347 (79,4 %) | 1424 (83,7 %) |
| р-значение по сравнению с группой наблюдения       | 0,24          |               | 0,0005        |               |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0,75          |               | 0,76          |               |

\* Показатель «выживаемость без признаков заболевания» (DFS – Disease Free Survival) (комбинированная первичная конечная точка) в течение 1 года по сравнению с наблюдением соответствовал предварительно заданной статистической границе.

\*\* Итоговый анализ (с учетом перехода 52 % пациентов из группы наблюдения в группу терапии трастузумабом).

\*\*\* Существует несоответствие в общем размере выборки из-за небольшого числа пациентов, которые были рандомизированы после даты завершения сбора данных для анализа с медианой последующего наблюдения 12 месяцев.

Результаты промежуточного анализа эффективности пересекли предварительно заданную статистическую границу при сравнении результатов в группе лечения трастузумабом и в группе наблюдения в течение 1 года. После достижения медианы наблюдения 12 месяцев отношение рисков (ОР) для показателя DFS составило 0,54 (95 % ДИ 0,44, 0,67), что трактуется как абсолютное преимущество по показателю двухлетней выживаемости без признаков заболевания и на 7,6 % (85,8 % по сравнению с 78,2 %) выше в группе лечения трастузумабом.

Итоговый анализ проводился по достижению медианы наблюдения 8 лет и продемонстрировал, что лечение трастузумабом в течение 1 года ассоциируется со снижением рисков на 24 % по сравнению с группой наблюдения (ОР = 0,76, 95 % ДИ 0,67, 0,86). Это трактуется как абсолютное преимущество по показателю 8-летней выживаемости без признаков заболевания и на 6,4 % выше в группе лечения трастузумабом в течение 1 года.

Данный итоговый анализ не выявил дополнительного преимущества продления лечения трастузумабом до 2 лет по сравнению с лечением трастузумаба в течение 1 года (ОР по показателю DFS в ИТТ-популяции в течение 2 лет по сравнению с 1 годом = 0,99 (95 % ДИ: 0,87, 1,13), р-значение = 0,90 и ОР по показателю общей выживаемости (OS) = 0,98 (0,83, 1,15); р-значение = 0,78). В группе лечения препаратом в течение 2 лет возросла частота



развития бессимптомной дисфункции сердца (8,1 % по сравнению с 4,6 % в группе лечения в течение 1 года). Пациентов, перенесших по крайней мере одно нежелательное явление 3 или 4 степени тяжести, было больше в группе лечения препаратом в течение 2 лет (20,4 %) по сравнению с группой лечения в течение 1 года (16,3 %).

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

Доксорубицин и циклофосфамид назначали совместно следующим образом:

- доксорубицин внутривенно болюсно в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения
- циклофосфамид внутривенно в дозе 600 мг/м<sup>2</sup> в течение 30 минут каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения.

Паклитаксел в комбинации с трастузумабом назначали следующим образом:

- паклитаксел внутривенно в дозе 80 мг/м<sup>2</sup> в виде длительной внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение 12 недель

или

- паклитаксел внутривенно в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> в виде длительной внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения (в день 1 каждого цикла).

Результаты эффективности по итогам объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа DFS\* обобщены в Таблице 7. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 1,8 года у пациентов из группы AC→P и 2,0 года у пациентов из группы AC→PH.

**Таблица 7.** Обзор результатов эффективности по итогам объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа DFS\*

| Параметр                                      | AC→P<br>(n = 1679) | AC→PH<br>(n = 1672) | Отношение рисков по сравнению с AC→P<br>(95 % ДИ)<br>p-значение |
|-----------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Выживаемость без признаков заболевания</b> |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением (%)           | 261 (15,5)         | 133 (8,0)           | 0,48 (0,39; 0,59)<br>p < 0,0001                                 |
| <b>Отдаленный рецидив</b>                     |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением (%)           | 193 (11,5)         | 96 (5,7)            | 0,47 (0,37; 0,60)<br>p < 0,0001                                 |
| <b>Общая выживаемость</b>                     |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением (%)           | 92 (5,5)           | 62 (3,7)            | 0,67 (0,48; 0,92)<br>p = 0,014**                                |

A: доксорубицин; C: циклофосфамид; P: паклитаксел; H: трастузумаб.

\* При медиане продолжительности последующего наблюдения 1,8 года у пациентов из группы AC→P и 2,0 года у пациентов из группы AC→PH.

\*\* p-значение для OS не пересекло предварительно заданную статистическую границу при сравнении схем AC→PH и AC→P.

Для первичной конечной точки DFS добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска рецидива заболевания на 52 %. Отношение рисков интерпретируется как абсолютное преимущество по показателю 3-х летней выживаемости без признаков заболевания и на 11,8 % выше (87,2 % по сравнению с 75,4 %) в группе AC→PH (трастузумаб).

При обновлении данных по безопасности по прошествии медианы наблюдения 3,5–3,8 лет, анализ DFS повторно подтверждает преимущество, продемонстрированное в итоговом анализе DFS. Несмотря на переход пациентов из контрольной группы на прием трастузумаба, его добавление к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска рецидива заболевания на 52 %. Добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом также привело к снижению риска смерти на 37 %.

Предварительный итоговый анализ OS по результатам совместного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831 был проведен после 707 смертельных исходов (медиана последующего наблюдения составила 8,3 года в группе AC→PH). Применение схемы AC→PH привело к статистически значимому улучшению показателя OS по сравнению с применением схемы AC→P (стратифицированное OR = 0,64; 95 % ДИ [0,55, 0,74]; логранговый критерий р-значения < 0,0001). К 8 годам частота выживаемости составила 86,9 % в группе AC→PH и 79,4 % в группе AC→P, что является абсолютным преимуществом в 7,4 % (95 % ДИ 4,9 %, 10,0 %).

Окончательные результаты OS, полученные по результатам совместного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831, приведены в Таблице 8.

**Таблица 8.** Окончательный анализ OS по результатам совместного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831

| Параметр                               | AC→P<br>(n = 2032) | AC→PH<br>(n = 2031) | р-значение по<br>сравнению с<br>AC→P | Отношение рисков по<br>сравнению с AC→P<br>(95 % ДИ) |
|----------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>Общая выживаемость</b>              |                    |                     |                                      |                                                      |
| Количество пациентов с<br>явлением (%) | 418 (20,6 %)       | 289<br>(14,2 %)     | < 0,0001                             | 0,64<br>(0,55; 0,74)                                 |

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб.

Анализ DFS был также проведен при окончательном анализе OS по результатам совместного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831. Обновленные результаты анализа DFS (стратифицированное OR = 0,61; 95 % ДИ [0,54, 0,69]) продемонстрировали аналогичное преимущество по показателю DFS в окончательном первичном анализе DFS, несмотря на то что 24,8 % пациентов из группы AC→P перешли в группу лечения трастузумабом. К 8 годам частота DFS составила 77,2 % (95 % ДИ: 75,4, 79,1) в группе AC→PH с абсолютным преимуществом в 11,8 %, по сравнению с группой AC→P.

В исследовании BCIRG 006 трастузумаб назначали либо в комбинации с доцетакселом после химиотерапии по схеме AC (AC→DH), либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел применяли следующим образом:

- доцетаксел в дозе 100 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения (в день 2 первого цикла лечения доцетакселом, затем в день 1 каждого последующего цикла)

или

- доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 3 недели на протяжении 6 циклов лечения (в день 2 цикла 1, затем в день 1 каждого последующего цикла)

за которым последовало применение:

- карбоплатина в дозе для достижения целевой AUC = 6 мг/мл/мин, которую вводили в виде внутривенной инфузии в течение 30–60 мин каждые 3 недели на протяжении, в общей сложности, 6 циклов.

Трастузумаб назначали один раз в неделю с химиотерапией и затем каждые 3 недели на протяжении, в общей сложности, 52 недель.

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования BCIRG 006, обобщены в Таблицах 9 и 10. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2,9 года в группе AC→D, а в группах AC→DH и DCarbH – по 3,0 года.

**Таблица 9.** Анализ эффективности по результатам исследования BCIRG 006, схема AC→D по сравнению со схемой AC→DH

| Параметр                                      | AC→D<br>(n = 1073) | AC→DH<br>(n = 1074) | Отношение рисков по сравнению с AC→D<br>(95 % ДИ)<br>p-значение |
|-----------------------------------------------|--------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Выживаемость без признаков заболевания</b> |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 195                | 134                 | 0,61 (0,49; 0,77) p < 0,0001                                    |
| <b>Отдаленный рецидив</b>                     |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 144                | 95                  | 0,59 (0,46; 0,77) p < 0,0001                                    |
| <b>Общая выживаемость</b>                     |                    |                     |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 80                 | 49                  | 0,58 (0,40; 0,83) p = 0,0024                                    |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел; AC→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел плюс трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

**Таблица 10.** Анализ эффективности по результатам исследования BCIRG 006, схема AC→D по сравнению со схемой DCarbH

| Параметр                                      | AC→D<br>(n = 1073) | DCarbH<br>(n = 1074) | Отношение рисков по сравнению с AC→D<br>(95 % ДИ)<br>p-значение |
|-----------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Выживаемость без признаков заболевания</b> |                    |                      |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 195                | 145                  | 0,67 (0,54; 0,83) p < 0,0003                                    |
| <b>Отдаленный рецидив</b>                     |                    |                      |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 144                | 103                  | 0,65 (0,50; 0,84) p < 0,0008                                    |
| <b>Общая выживаемость</b>                     |                    |                      |                                                                 |
| Количество пациентов с явлением               | 80                 | 49                   | 0,66 (0,47; 0,93) p = 0,0182                                    |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

В исследовании BCIRG 006 для первичной конечной точки DFS отношение рисков интерпретируется как абсолютное преимущество по показателю 3-х летней выживаемости без признаков заболевания и на 5,8 % выше (86,7 % по сравнению с 80,9 %) в группе AC→DH (трастузумаб) и на 4,6 % выше (85,5 % по сравнению с 80,9 %) в группе DCarbH (трастузумаб) по сравнению с группой AC→D.

В исследовании BCIRG 006 у 213 из 1075 пациентов в группе DCarbH (TCH), у 221 из 1074 пациентов в группе AC→DH (AC→TH) и у 217 из 1073 пациентов в группе AC→D (AC→T) общее состояние по шкале Карновского составило ≤ 90 (80 или 90). В этой подгруппе пациентов не было отмечено преимущества по показателю DFS (OR = 1,16, 95 % ДИ [0,73, 1,83] для схемы DCarbH (TCH) по сравнению со схемой AC→D (AC→T);

ОР = 0,97, 95 % ДИ [0,60, 1,55] для схемы АС→ДН (АС→ТН) по сравнению со схемой АС→D.

Кроме того, был проведен ретроспективный исследовательский анализ совокупных данных, полученных в ходе совместного анализа клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, объединяющего события DFS и симптоматические кардиальные события; результаты обобщены в Таблице 11.

**Таблица 11.** Ретроспективный исследовательский анализ результатов, полученных в ходе совместного анализа клинических исследований NSABP B-31/NCCTG T9831\* и BCIRG006, объединяющего события DFS и симптоматические кардиальные события

|                                                                                                    | АС→РН<br>(по сравнению с АС→Р)<br>(NSABP B-31 и NCCTG<br>N9831) * | АС→ДН<br>(по сравнению с<br>АС→D)<br>(BCIRG 006) | DCarbH<br>(по сравнению с<br>АС→D)<br>(BCIRG 006) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>Анализ первичной эффективности</b>                                                              |                                                                   |                                                  |                                                   |
| Отношение рисков для DFS                                                                           | 0,48                                                              | 0,61                                             | 0,67                                              |
| (95 % ДИ)                                                                                          | (0,39; 0,59)                                                      | (0,49; 0,77)                                     | (0,54; 0,83)                                      |
| p-значение                                                                                         | p < 0,0001                                                        | p < 0,0001                                       | p = 0,0003                                        |
| <b>Анализ эффективности при долгосрочном последующем наблюдении **</b>                             |                                                                   |                                                  |                                                   |
| Отношение рисков для DFS                                                                           | 0,61                                                              | 0,72                                             | 0,77                                              |
| (95 % ДИ)                                                                                          | (0,54; 0,69)                                                      | (0,61; 0,85)                                     | (0,65; 0,90)                                      |
| p-значение                                                                                         | p < 0,0001                                                        | p < 0,0001                                       | p = 0,0011                                        |
| <b>Ретроспективный исследовательский анализ событий DFS и симптоматических кардиальных событий</b> |                                                                   |                                                  |                                                   |
| Долгосрочное последующее наблюдение **                                                             | 0,67                                                              | 0,77                                             | 0,77                                              |
| (95 % ДИ)                                                                                          | (0,60; 0,75)                                                      | (0,66; 0,90)                                     | (0,66; 0,90)                                      |

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; Н: трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

\* Во время проведения окончательного анализа DFS. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 1,8 года в группе АС→Р и 2,0 года в группе АС→РН.

\*\* Медиана долгосрочного последующего наблюдения для совместного анализа клинических исследований составила 8,3 года (диапазон: 0,1 до 12,1) в группе АС→РН и 7,9 года (диапазон: 0,0 до 12,2) в группе АС→Р; Медиана долгосрочного последующего наблюдения для клинического исследования BCIRG 006 составила 10,3 года в обеих группах АС→D (диапазон: 0,0 до 12,6) и в группе DCarbH (диапазон: 0,0 до 13,1) и 10,4 года (диапазон: 0,0 до 12,7) в группе АС→ДН.

#### Ранний рак молочной железы (неoadъювантный и адъювантный режим)

Результаты сравнения эффективности применения комбинации «трастузумаб +химиотерапия» в адъювантном режиме и в неoadъювантном/адъювантном режиме в настоящее время отсутствуют.

Неoadъювантный-адъювантный режим лечения: дизайн многоцентрового рандомизированного исследования MO16432 был разработан с целью изучения клинической эффективности совместного применения трастузумаба и неoadъювантной химиотерапии, включающей антрациклины и таксаны, после которого следовал адъювантный курс лечения трастузумабом с общей продолжительностью лечения 1 год. В исследование были включены пациенты с впервые выявленной местно-распространенной (стадия III) или воспалительной формой рРМЖ. Пациенты с HER2-позитивными опухолями были рандомизированы для получения неoadъювантной химиотерапии совместно с неoadъювантным-адъювантным лечением трастузумабом или только неoadъювантной химиотерапии.

В исследовании MO16432 трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели) назначали совместно с 10 циклами неоадьювантной химиотерапии следующим образом:

- доксорубин в дозе 60 мг/м<sup>2</sup> и паклитаксел в дозе 150 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на протяжении 3 циклов лечения;

за которым следовало введение

- паклитаксела в дозе 175 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения;

за которым следовало введение

- CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) в день 1 и день 8 каждые 4 недели на протяжении 3 циклов лечения;

за которым после хирургического вмешательства следовали

- дополнительные циклы адьювантной терапии трастузумабом (до завершения лечения продолжительностью 1 год).

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования MO16432, обобщены в Таблице 12. Медиана продолжительности последующего наблюдения в группе применения трастузумаба составила 3,8 года.

**Таблица 12.** Результаты эффективности, полученные в ходе исследования MO16432

| Параметр                                          | Химиотерапия + трастузумаб (N = 115) | Только химиотерапия (N = 116) |                                 |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|
| Бессобытийная выживаемость                        |                                      |                               | ОР (95 % ДИ)                    |
| Количество пациентов с явлением                   | 46                                   | 59                            | 0,65 (0,44; 0,96)<br>p = 0,0275 |
| Общий патоморфологический полный ответ* (95 % ДИ) | 40 %<br>(31,0; 49,6)                 | 20,7 %<br>(13,7; 29,2)        | p = 0,0014                      |
| Общая выживаемость                                |                                      |                               | ОР (95 % ДИ)                    |
| Количество пациентов с событием                   | 22                                   | 33                            | 0,65 (0,44; 0,96)<br>p = 0,0275 |

\* Определяется как отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и в подмышечных лимфатических узлах.

При анализе показателя 3-х летней бессобытийной выживаемости было определено абсолютное преимущество терапии трастузумабом на 13 % (65 % по сравнению с 52 %).

#### Метастатический рак желудка

В одном рандомизированном открытом исследовании III фазы ToGA (BO18255) изучалось применение трастузумаба в комбинации с химиотерапией по сравнению с одной химиотерапией.

Химиотерапию проводили следующим образом:

- капецитабин – 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально 2 раза в сутки в течение 14 дней каждые 3 недели в течение 6 циклов (с вечера 1 дня до утра 15 дня каждого цикла)
- или
- 5-фторурацил внутривенно – 800 мг/м<sup>2</sup>/сут в виде непрерывной внутривенной инфузии в течение 5 дней каждые 3 недели в течение 6 циклов (с 1 по 5 дни каждого цикла).



Указанная химиотерапия проводилась с:

- цисплатин – 80 мг/м<sup>2</sup> каждые 3 недели в течение 6 циклов в 1-й день каждого цикла.

Результаты эффективности исследования BO18225 обобщены в Таблице 13.

**Таблица 13.** Результаты эффективности исследования BO18225

| Параметр                                                 | FP<br>N = 290 | FP +<br>трастузумаб<br>N = 294 | Отношение рисков<br>(95 % ДИ)  | p-значение |
|----------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------|--------------------------------|------------|
| Общая выживаемость, медиана в месяцах                    | 11,1          | 13,8                           | 0,74 (0,60–0,91)               | 0,0046     |
| Выживаемость без прогрессирования, медиана в месяцах     | 5,5           | 6,7                            | 0,71 (0,59–0,85)               | 0,0002     |
| Время до прогрессирования заболевания, медиана в месяцах | 5,6           | 7,1                            | 0,70 (0,58–0,85)               | 0,0003     |
| Общая частота ответов, %                                 | 34,5 %        | 47,3 %                         | 1,70 <sup>a</sup> (1,22; 2,38) | 0,0017     |
| Продолжительность ответа, медиана в месяцах              | 4,8           | 6,9                            | 0,54 (0,40–0,73)               | < 0,0001   |

В исследование были включены пациенты, которые ранее не получали лечения по поводу HER2-позитивной неоперабельной местнораспространенной или рецидивирующей и/или метастатической аденокарциномы желудка или желудочно-пищеводного перехода, не поддающейся лечебной терапии. Первичной конечной точкой была общая выживаемость, которая определялась как время от даты рандомизации до даты смерти от любой причины. На момент проведения анализа умерло в общей сложности 349 рандомизированных пациентов: 182 пациента (62,8 %) в контрольной группе и 167 пациентов (56,8 %) в основной группе. Большинство смертей были вызваны событиями, связанными с основным видом рака.

Последующий анализ в подгруппах показал, что положительный эффект лечения ограничивается поражением опухолей с более высоким уровнем белка HER2 (IHC 2+/FISH+ или IHC 3+). Медиана общей выживаемости в группе с высокой экспрессией HER2 составила 11,8 месяцев против 16 месяцев, ОР 0,65 (95 % ДИ 0,51–0,83), а медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,5 месяцев против 7,6 месяцев, ОР 0,64 (95 % ДИ 0,51–0,79) для FP и FP + H, соответственно. Что касается общей выживаемости, то ОР составил 0,75 (95 % ДИ 0,51–1,11) в группе IHC 2+/FISH+ и 0,58 (95 % ДИ 0,41–0,81) в группе IHC 3+/FISH+.

В предварительном анализе подгрупп, проведенном в исследовании TOGA (BO18255), не было выявлено очевидного улучшения общей выживаемости при добавлении трастузумаба у пациентов с ECOG PS 2 на исходном уровне [ОР 0,96 (95 % ДИ 0,51–1,79)], не поддающегося измерению [ОР 1,78 (95 % ДИ 0,87–3,66).] и местнораспространенное заболевание [ОР 1,20 (95 % ДИ 0,29–4,97)].

#### Иммуногенность

В исследовании неoadъювантной-адъювантной терапии раннего рака молочной железы (медиана последующего наблюдения > 70 месяцев) у 10,1 % (30/296) пациентов, получавших 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 пациентов, включая пациентов с HER2-положительным мРМЖ, рРМЖ и распространенным раком желудка (РРЖ) на поздней стадии, или другими типами опухолей, а также здоровых добровольцев, 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.

Таким образом, невозможно определить постоянное значение периода полувыведения трастузумаба.  $t_{1/2}$  уменьшается с уменьшением концентрации в пределах интервала приема (см. Таблицу 16). Пациенты с мРМЖ и рРМЖ имели сходные фармакокинетические показатели (например, клиренс (CL), объем центрального компартмента ( $V_c$ )) и прогнозируемую равновесную экспозицию популяции ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$  и AUC). Линейный клиренс составил 0,136 л/сут для мРМЖ, 0,112 л/сут для рРМЖ и 0,176 л/сут для РРЖ. Значения параметра нелинейного выведения составили 8,81 мг/сут для максимальной скорости выведения ( $V_{max}$ ) и 8,92 мкг/мл для константы Михаэлиса-Ментена ( $K_m$ ) у пациентов с мРМЖ, рРМЖ и РРЖ. Объем центрального компартмента составлял 2,62 л для пациентов с мРМЖ и рРМЖ и 3,63 л для пациентов с РРЖ.

В финальной популяционной модели в качестве статистически значимых ковариат, влияющих на воздействие трастузумаба, кроме первичного типа опухоли были идентифицированы масса тела, уровни сывороточной аспаратаминотрансферазы и альбумина. Однако степень влияния этих ковариат на воздействие трастузумаба предполагает, что они вряд ли будут иметь клинически значимое влияние на концентрации трастузумаба.

Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции препарата (5<sup>й</sup>–95<sup>й</sup> перцентили) и значения фармакокинетических параметров при клинически значимых концентрациях (максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) и минимальная концентрация ( $C_{min}$ )) у пациентов с РМЖ и мРМЖ при применении препарата еженедельно и каждые 3 недели представлены в Таблицах 14 (в цикле 1), 15 (в равновесном состоянии) и 16 (параметры фармакокинетики).

**Таблица 14.** Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в цикле 1 при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и мРМЖ (5<sup>й</sup>–95<sup>й</sup> перцентили)

| Режим дозирования                  | Тип опухоли | N – число пациентов | $C_{min}$<br>(мкг/мл) | $C_{max}$<br>(мкг/мл) | AUC <sub>0–21 день</sub><br>(мкг.сут/мл) |
|------------------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| 8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели | мРМЖ        | 805                 | 28,7<br>(2,9–46,3)    | 182<br>(134–280)      | 1376<br>(728–1998)                       |
|                                    | рРМЖ        | 390                 | 30,9<br>(18,7–45,5)   | 176<br>(127–227)      | 1390<br>(1039–1895)                      |
|                                    | РРЖ         | 274                 | 23,1<br>(6,1–50,3)    | 132<br>(84,2–225)     | 1109<br>(588–1938)                       |

|                                  |      |     |                     |                    |                    |
|----------------------------------|------|-----|---------------------|--------------------|--------------------|
| 4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю | мРМЖ | 805 | 37,4<br>(8,7–58,9)  | 76,5<br>(49,4–114) | 1073<br>(597–1584) |
|                                  | рРМЖ | 390 | 38,9<br>(25,3–58,8) | 76,0<br>(54,7–104) | 1074<br>(783–1502) |

**Таблица 15.** Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в равновесном состоянии для режимов дозирования трастузумаба при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и мРЖ (5<sup>й</sup>-95<sup>й</sup> перцентили)

| Режим дозирования                  | Тип опухоли | N – число пациентов | C <sub>min, ss</sub> *<br>(мкг/мл) | C <sub>max, ss</sub> **<br>(мкг/мл) | AUC <sub>ss, 0–21 день</sub><br>(мкг.сут/мл) | T***<br>(нед) |
|------------------------------------|-------------|---------------------|------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------|---------------|
| 8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели | мРМЖ        | 805                 | 44,2<br>(1,8–85,4)                 | 179<br>(123–266)                    | 1736<br>(618–2756)                           | 12            |
|                                    | рРМЖ        | 390                 | 53,8<br>(28,7–85,8)                | 184<br>(134–247)                    | 1927<br>(1332–2771)                          | 15            |
|                                    | РРЖ         | 274                 | 32,9<br>(6,1 – 88,9)               | 131<br>(72,5–251)                   | 1338<br>(557–2875)                           | 9             |
| 4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю   | мРМЖ        | 805                 | 63,1<br>(11,7–107)                 | 107<br>(54,2–164)                   | 1710<br>(581–2715)                           | 12            |
|                                    | рРМЖ        | 390                 | 72,6<br>(46–109)                   | 115<br>(82,6–160)                   | 1893<br>(1309–2734)                          | 14            |

\* C<sub>min, ss</sub> – C<sub>min</sub> в равновесном состоянии.

\*\* C<sub>max, ss</sub> = C<sub>max</sub> в равновесном состоянии.

\*\*\* Время до 90 % от равновесного состояния.

**Таблица 16.** Прогнозируемые популяционные значения параметров ПК в стационарном состоянии для режимов внутривенного введения трастузумаба у пациентов с мРМЖ, рРМЖ и РРЖ

| Режим дозирования                  | Тип опухоли | N - число пациенто | Общий клиренс в диапазоне от C <sub>max</sub> , до C <sub>min</sub> ,<br>(л/сут) | t <sub>1/2</sub> в диапазоне от C <sub>max</sub> до C <sub>min</sub> (сутки) |
|------------------------------------|-------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели | мРМЖ        | 805                | 0,183–0,302                                                                      | 15,1–23,3                                                                    |
|                                    | рРМЖ        | 390                | 0,158–0,253                                                                      | 17,5–26,6                                                                    |
|                                    | РРЖ         | 274                | 0,189–0,337                                                                      | 12,6–20,6                                                                    |
| 4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю   | мРМЖ        | 805                | 0,213–0,259                                                                      | 17,2–20,4                                                                    |
|                                    | рРМЖ        | 390                | 0,184–0,221                                                                      | 19,7–23,2                                                                    |

#### Отмывочный период (washout time 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<sub>min, ss</sub>) 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 клиренс трастузумаба выше (более низкий показатель K<sub>m</sub>, P < 0,001).

Наблюдалась корреляция между «слушивающимся» с клетки антигеном и активностью сывороточной глутамат оксалоацетат трансаминазы (СГОТ)/аспартатаминотрансферазы

(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 зарегистрировано.

### 5.3. Данные доклинической безопасности

В исследованиях продолжительностью до 6 месяцев свидетельств острой токсичности или токсичности при повторном введении доз или репродуктивной токсичности в исследованиях тератогенности, репродуктивной токсичности или поздней гестационной токсичности/трансплацентарного переноса у женщин не обнаружено. Трастузумаб не обладает генотоксическим потенциалом. Изучение трегалозы, основного вспомогательного вещества, не выявило каких-либо токсических эффектов.

Долгосрочные исследования на животных с целью установления канцерогенных свойств трастузумаба или его влияния на фертильность у самцов не проводились.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1. Перечень вспомогательных веществ

#### Лиофилизат

Гистидина гидрохлорида моногидрат

Гистидин

Трегалозы дигидрат

Полисорбат 20

#### Растворитель (для дозировки 440 мг)

Бактериостатическая вода для инъекций

Бензиловый спирт

Вода для инъекций

### 6.2. Несовместимость

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

Препарат ГЕРТИКАД несовместим с 5 % раствором декстрозы вследствие возможности агрегации белка.

### 6.3. Срок годности (срок хранения)

#### Невскрытый флакон

4 года.

#### Концентрат (восстановленный раствор)

Концентрат препарата ГЕРТИКАД, приготовленный с использованием бактериостатической воды для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2–8 °С. 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 °С и должен быть уничтожен по истечении этого времени. Не замораживать.

#### Раствор для инфузий

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

### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить в холодильнике (2–8 °С) в оригинальной упаковке (пачке картонной) для защиты от света. Не замораживать.

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

### **6.5. Характер и содержание упаковки**

По 150 мг или 440 мг трастузумаба помещают во флакон бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренный резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 20 мл бактериостатической воды для инъекций помещают во флакон из бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, герметично закупоренный резиновой пробкой, с обкаткой алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой типа «flip-off». На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с препаратом (в дозировке 440 мг) и 1 флакону с бактериостатической водой для инъекций в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

По 1 флакону с препаратом (в дозировке 150 мг) с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Допускается наклеивание этикетки контроля первого вскрытия на пачку из картона.

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

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

#### Правила приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузии

Содержимое флакона со 440 мг препарата ГЕРТИКАД растворяют в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воды для инъекций, содержащей 1,1 % бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий pH 6.0.



Содержимое флакона со 150 мг препарата ГЕРТИКАД растворяют в 7,2 мл стерильной воды для инъекций. В результате получается концентрат, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл.

Восстановленный раствор представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета.

В качестве растворителя препарата ГЕРТИКАД в дозировке 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). Применения других растворителей следует избегать.

При применении препарата ГЕРТИКАД у пациента 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.

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 ГЕРТИКАД или 7,2 мл стерильной воды для инъекций во флакон со 150 мг препарата ГЕРТИКАД, соответственно, 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.

#### Правила приготовления раствора для инфузии

Определить объем раствора:

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

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

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

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

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

Раствор для инфузий вводят сразу после приготовления.

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

Инструкция 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 (утилизировать) в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: [biocad@biocad.ru](mailto:biocad@biocad.ru)

Республика Казахстан

ТОО «Анабион Фармасьютикал Казахстан»

050009, г. Алматы, Алмалинский р-н, ул. Шевченко, д. 165Б, офис 1009

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей в Российской Федерации, Республике Армения, Республике Беларусь, Республике Казахстан, Кыргызской Республике направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «БИОКАД»

198515, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г. поселок Стрельна, ул. Связи, д. 38, стр. 1, помещ. 89

Телефон: +7 (812) 380-49-33

Факс: +7 (812) 380-49-34

Адрес электронной почты: [biocad@biocad.ru](mailto:biocad@biocad.ru)

Информацию о развитии нежелательных реакций направлять по адресу: [safety@biocad.ru](mailto:safety@biocad.ru)

## **8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ЛП-№(005524)-(ПГ-RU)

ЛП-№005524-ГП-BY

ЛП-№(005524)-(ГП-AM)

ЛП-№005524-ГП-KZ

## 9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ГЕРТИКАД доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) ([https://lk.regmed.ru/Register/EAEU\\_SmPC](https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC)).