Герцептин



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Трастузумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий от белого до светло-желтого цвета; восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 фл.
трастузумаб	440 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид - 9.9 мг, L-гистидин - 6.4 мг, α,α-трегалозы дигидрат - 400 мг, полисорбат 20 - 1.8 мг.

Растворитель (бактериостатическая вода д/и - 20 мл, содержащая 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта): бензиловый спирт - 229.9 мг, вода д/и - 20.9 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) в комплекте с растворителем (фл. 1 шт.) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG_1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185

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

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

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 in vivo и in vitro. In vitro антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Иммуногенностъ

Антитела к трастузумабу были обнаружены у одной из 903 пациенток с РМЖ, получавших препарат в монотерапии или в комбинации с химиотерапией, при этом явления аллергии на Герцептин у нее отсутствовали.

Данные по иммуногенности при применении препарата Герцептин для лечения рака желудка отсутствуют.

Фармакокинетика

Фармакокинетика трастузумаба изучалась у больных с метастатическим РМЖ и ранними стадиями РМЖ, а также у больных распространенным раком желудка. Специальных исследований по изучению межлекарственного взаимодействия не проводилось.

Рак молочной железы

При введении препарата в виде коротких в/в инфузий в дозе 10, 50, 100, 250 и 500 мг 1 раз в неделю фармакокинетика носила нелинейный характер. При увеличении дозы клиренс препарата снижался.

Период полувыведения ($T_{1/2}$)

$T_{1/2}$ составляет 28-38 дней, следовательно, период выведения после отмены препарата - до 27 недель (190 дней или 5 периодов полувыведения).

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния.

Равновесное состояние должно быть достигнуто примерно через 25 недель. При использовании популяционного фармакокинетического метода (двухкамерная модель, модель-зависимый анализ) оценки данных исследований I фазы, II фазы и III фазы при метастатическом РМЖ медиана ожидаемой AUC в равновесном состоянии через 3 недели составила 1677 мг×сут/л после введения 3 доз (2 мг/кг) еженедельно и 1793 мг×сут/л при введении через 3 недели в дозе 6 мг/кг. Рассчитанные медианы C_{max} составили 104 мг/л и 189 мг/л, а C_{min} - 64.9 мг/л и 47.3 мг/л, соответственно. При использовании модель-независимого или "некамерного" метода анализа (non-compartmental analysis, NCA) средняя C_{min} в равновесном состоянии к 13 циклу (37 неделя) составила 63 мг/л у пациенток с ранними стадиями РМЖ, получавшими трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг, затем в поддерживающей 6 мг/кг, через 3 недели, и была сравнима с таковой у больных с мРМЖ, получавших трастузумаб еженедельно.

Клиренс

Типичный клиренс трастузумаба (для пациента с массой тела 68 кг) составил 0.241 л/сут.

Объем распределения

Во всех клинических исследованиях объем распределения в центральной камере (V_c) составлял 3.02 л, в периферической (V_p) - 2.68 л для типичного пациента.

Циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген)

В сыворотке крови некоторых пациенток с РМЖ и HER2 гиперэкспрессией обнаружен циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген). У 64% обследованных пациенток в исходных образцах сыворотки обнаружен "слущивающийся" с клетки антиген в концентрации, достигавшей 1880 нг/мл (медиана 11 нг/мл). Пациентки, имевшие высокий уровень концентрации "слущивающегося" с клетки антигена, вероятно, могли иметь более низкую C_{min}. Однако у большинства пациенток с повышенным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена при введении препарата еженедельно целевая концентрация трастузумаба в сыворотке достигалась к 6 неделе. Значимой связи между исходным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена и клиническим ответом не наблюдалось.

Распространенный рак желудка

Фармакокинетика трастузумаба на фоне равновесного состояния

Для оценки фармакокинетики трастузумаба на фоне равновесного состояния у пациентов с распространенным раком желудка после введения трастузумаба в нагрузочной дозе 8 мг/кг, с последующим введением 6 мг/кг каждые 3

недели применялся нелинейный двухкамерный популяционный фармакокинетический метод с использованием данных исследования III фазы.

Наблюдавшиеся уровни концентрации трастузумаба в сыворотке крови были ниже, таким образом, обнаружено, что общий клиренс препарата у пациентов с распространенным раком желудка выше, чем у пациенток с РМЖ, получающих трастузумаб в той же дозе. Причина этого неизвестна.

При высоких концентрациях общий клиренс носит преимущественно линейный характер, а $T_{1/2}$ составляет около 26 дней.

Медиана предполагаемого показателя AUC (в равновесном состоянии в течение 3 недельного периода) составляет 1213 мг×сут/л, медиана C_{max} в равновесном состоянии - 132 мг/л, медиана C_{min} - 27.6 мг/л.

Данные об уровне циркулирующего внеклеточного домена HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген) в сыворотке пациентов с раком желудка отсутствуют.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

Показания к применению:

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

— в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;

— в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);

— в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

— в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неоадъювантной 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 неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Распространенный рак желудка

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

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

Относится к болезням:

- Опухоли
- Рак
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом;

— детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены);

— беременность;

— период грудного вскармливания;

— повышенная чувствительность к трастузумабу или любому другому компоненту препарата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг.

С *осторожностью* применять при ИБС, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие, предшествующей терапии кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом.

Способ применения и дозы:

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

Герцептин вводят только в/в капельно! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя!

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

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

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата

Содержимое флакона с препаратом Герцептин разводят в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воде для инъекций, содержащей 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий pH=6.0.

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

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

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

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

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

В качестве растворителя препарата Герцептин 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). Применения других растворителей следует избегать. В случае использования в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, концентрат физически и химически стабилен только в течение 24 ч при температуре 2-8°C и должен быть выброшен по истечении этого времени. Не замораживать!

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

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

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора);

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

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)/21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора).

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°C, если растворение концентрата и приготовление раствора для инфузий происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

Инструкции по уничтожению 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.

Стандартный режим дозирования

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий). Должен быть доступен набор для оказания экстренной помощи, а инфузию должен проводить медицинский специалист, опытный в лечении анафилаксии.

В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США) возможно возобновление инфузии. В случае развития тяжелых жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин.

Метастатический рак молочной железы

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Альтернативное введение - через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом

Паклитаксел или доцетаксел вводились на следующий день после введения препарата Герцептин (рекомендации по дозированию см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению) или сразу же после последующего введения препарата Герцептин, если при предшествовавшем введении Герцептин переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

Герцептин и анастрозол вводились в день 1. Ограничений по времени введения препарата Герцептин и анастрозола не было (рекомендации по дозированию см. в инструкции по медицинскому применению анастрозола или других ингибиторов ароматазы).

Ранние стадии рака молочной железы

Еженедельное введение

При еженедельном введении Герцептин вводится в *нагрузочной дозе* 4 мг/кг массы тела, далее - в *поддерживающей* 2 мг/кг массы тела 1 раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной. Нагрузочная доза вводится в виде 90-минутной в/в капельной инфузии. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Введение через 3 недели

При введении через 3 недели *нагрузочная доза*: 8 мг/кг массы тела (в виде 90-минутной в/в капельной инфузии).

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Применение препарата Герцептин при ранних стадиях рака молочной железы изучено в комбинации с химиотерапией согласно схемам, описанным ниже:

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом

Паклитаксел:

— 80 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, еженедельно, в течение 12 недель или

— 175 мг/м^2 в виде длительной в/в инфузии, каждые 3 недели в течение 4 циклов (в день 1 каждого цикла).

Доцетаксел:

— 100 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, каждые 3 недели, в течение 4 циклов (начиная в день 2 в цикле 5, далее в день 1 в каждый последующий цикл).

Герцептин:

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

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

Применение в комбинации с доцетакселом и карбоплатином

Доцетаксел/карбоплатин (каждые 3 недели в течение 6 циклов, начиная со дня 2 первого цикла, далее в день 1 в каждый последующий цикл):

— доцетаксел в дозе 75 мг/м^2 в виде в/в инфузии в течение 1 ч, за которым следовал карбоплатин в дозе для достижения целевой AUC - 6 мг/мл/мин, в виде в/в инфузии, в течение 30-60 мин.

Герцептин:

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

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Герцептин вводился согласно режиму каждые 3 недели в комбинации с неоадъювантной химиотерпией (10 циклов):

— доксорубицин 60 мг/м^2 и паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 3 циклов;

— далее - паклитаксел 150 мг/м^2, каждые 3 недели, в течение 4 циклов;

— далее - циклофосфамид, метотрексат и фторурацил в день 1 и 8, каждые 4 недели, в течение 3 циклов.

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

Распространенный рак желудка

Введение через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Метастатический и ранние стадии РМЖ и распространенный рак желудка

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Герцептин у пациентов с метастатическим РМЖ или распространенным раком желудка проводится до прогрессирования заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин в течение 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее).

Пропуск в плановом введении

Если пропуск в плановом введении трастузумаба 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 (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела) в соответствии с ранее установленным графиком.

Если перерыв во введении препарата составил *более 7 дней*, необходимо 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 в/в капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела).

Коррекция дозы

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии препаратом Герцептин может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в инструкциях по применению паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Снижение дозы препарата Герцептин у **больных пожилого возраста** не требуется.

Побочное действие:

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин, являются: кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности, нейтропения) и нарушения со стороны легких.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000, но <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании. Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.

Инфекционные и паразитарные заболевания: часто - пневмония[1] (<1%), нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, инфекции, грипп, назофарингит, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона; нечасто - сепсис.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно - прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто - фебрильная нейтропения; часто - анемия, нейтропения, тромбоцитопения, лейкопения; неизвестно - гипопротромбинемия.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности; неизвестно - анафилактические реакции[1], анафилактический шок[1].

Со стороны обмена веществ: часто - снижение массы тела, анорексия; неизвестно - гиперкалиемия.

Со стороны психики: часто - тревога, депрессия, бессонница, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: очень часто - тремор[2], головокружение, головные боли; часто - периферическая невропатия, парестезии, мышечный гипертонус, сонливость, дисгевзия (искажение вкусового восприятия), атаксия; редко - парез; неизвестно - отек мозга.

Со стороны органа зрения: очень часто - конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто - сухость глаз; неизвестно - отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто - глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - снижение и повышение АД[2], нарушение сердечного ритма[2], сердцебиение[2], трепетание предсердий или желудочков[2], снижение фракции выброса левого желудочка[3], "приливы"; часто - сердечная недостаточность (застойная)[1] (2%), суправентрикулярная тахиаритмия[1,2], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[1,2], вазодилатация; нечасто - перикардиальный выпот; неизвестно - кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм "галопа".

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто - хрипы[1,2], одышка[1] (14%), кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто - бронхиальная астма, нарушение функции легких, фарингит; нечасто - плевральный выпот[1]; редко - пневмонит; неизвестно - легочный фиброз[1], дыхательная недостаточность[1], инфильтрация легких[1], острый отек легких[1], острый респираторный дистресс-синдром[1], бронхоспазм[1], гипоксия[1], снижение насыщения гемоглобина кислородом[1], отек гортани, ортопноэ, отек легкого.

Со стороны ЖКТ: очень часто - диарея, рвота, тошнота, отек губ[2], боли в животе; часто - панкреатит, диспепсия, геморрой, запор, сухость во рту.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: часто - гепатит, болезненность в области печени, гепатоцеллюлярное повреждение; редко - желтуха; неизвестно - печеночная недостаточность.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - эритема, сыпь, отек лица[2]; часто - акне, алопеция, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, нарушение структуры ногтей, зуд; неизвестно - ангионевротический отек, дерматит, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: очень часто - артралгия, мышечная скованность[2], миалгия; часто - артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто - заболевание почек; неизвестно - мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно - олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия почек у плода.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто - воспаление молочной железы/мастит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто - астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка; часто - периферические отеки, недомогание, мукозит, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто - ушиб.

[1] - нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

[2] - нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

[3] - нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

В скобках представлен точный процентный показатель частоты для тех терминов, которые сообщались вместе с фатальным исходом с частотой "часто" или "очень часто". Процентный показатель относится к общему числу этих явлений с фатальным исходом и без него.

Следующие нежелательные реакции сообщались в базовых клинических исследованиях с частотой ≥ 1/10 в любой из групп терапии, без значимой разницы между группой терапии, содержащей Герцептин, и группой терапии сравнения: летаргия, гипестезия, боли в конечностях, боль во рту и глотке, лимфедема, повышение массы тела, онихоклазия, костно-мышечная боль, фарингит, бронхит, дискомфорт в груди, боль в эпигастрии, гастрит, стоматит, вертиго, артериальная гипертензия, икота, ладонно-подошвенный синдром, боль в области молочных желез, онихорексис, одышка при физической нагрузке и дизурия.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40% пациентов, получающих Герцептин, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т.е. во время 1, 2 и 3-й инфузий, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя (но не ограничиваются) следующие симптомы: озноб, лихорадка, сыпь, тошнота и рвота, одышка и головная боль. Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузии препарата Герцептин, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность (сердечная недостаточность) II-IV функционального класса по NYHA является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин и ассоциировалась с фатальным исходом. В 3 базовых клинических исследованиях применения трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациенток, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин), и у пациенток, получавших таксаны и Герцептин последовательно (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациенток, получавших Герцептин совместно с таксанами (2%).

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин у пациентов, испытывавших явления кардиотоксичности, не изучалась проспективно. Однако состояние большинства пациентов, испытывавших сердечную недостаточность в базовых исследованиях, улучшилось при назначении стандартной терапии, которая включала диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ.

Большинство пациентов с кардиальными симптомами и признаками клинической пользы от терапии препаратом Герцептин продолжили терапию без возникновения дополнительных клинически значимых кардиальных явлений.

Опыт использования препарата Герцептин в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, лейкопению, тромбоцитопению и нейтропению. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

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

Передозировка:

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию препаратом Герцептин, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей. Неизвестно, влияет ли Герцептин на репродуктивную способность у женщин. *Результаты экспериментов на животных* не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин.

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин у человека не проводились.

В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами (включая доксорубицин, паклитаксел, доцетаксел, капецитабин или цисплатин) не отмечалось.

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

Герцептин нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными препаратами.

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

Особые указания и меры предосторожности:

Лечение препаратом Герцептин следует проводить только под наблюдением онколога. HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Герцептин должен использоваться у пациенток с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или SISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

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

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

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Нечасто при введении препарата Герцептин возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахиаритмия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Большинство из них возникало во время инфузии или в течение 2.5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует остановить введение. Следует тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов. Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении ингаляции кислорода, бета-адреностимуляторов, ГКС. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом Герцептин.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения препарата Герцептин). 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 препарата Герцептин в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими анти-неопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникнуть как во время инфузии (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 препарат Герцептин. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Кардиотоксичность

Общие указания

Сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA), отмечавшаяся после терапии препаратом Герцептин в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, содержащей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), может быть средней степени тяжести или тяжелого течения и в ряде случаев может привести к летальному исходу.

Больные, которым планируется назначение препарата Герцептин, особенно те из них, которые ранее получали

препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, ЭКГ, эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию или МРТ.

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

Поскольку $T_{1/2}$ препарата Герцептин составляет около 28-38 дней, препарат может находиться в крови до 27 недель после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 27 недель после завершения терапии препаратом Герцептин. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациенток, у которых при обследовании перед началом лечения выявляются подозрения на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациенток следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель).

В результате мониторинга можно выявить пациенток, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациенток 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, если клиническая польза от его применения отсутствует. Следует соблюдать осторожность во время лечения пациенток с симптоматической сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией или документально подтвержденным поражением коронарных артерий в анамнезе, а также больных ранними стадиями рака молочной железы с фракцией выброса левого желудочка ≤55%.

При падении ФВЛЖ до значений ниже 50% и на 10 пунктов относительно значения перед началом терапии, следует приостановить лечение и провести повторную оценку ФВЛЖ не позднее чем через 3 недели. Если ФВЛЖ не улучшилась или продолжилось ее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата, если польза от его применения у данной пациентки не превосходит риск. Такие пациентки должны быть обследованы кардиологом и находиться под его наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию. Следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Герцептин при развитии клинически значимой сердечной недостаточности, если польза от применения препарата у конкретной пациентки не превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин у пациенток, у которых развилась кардиотоксичность, не изучалась в проспективных клинических исследованиях. У большинства пациенток наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии в базовых клинических исследованиях. В качестве стандартной терапии применялись диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ. При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин большинство пациенток с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять Герцептин совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития кардиотоксичности у пациенток с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и препарата Герцептин.

Ранние стадии рака молочной железы

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

Адъювантная терапия

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

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. В одном из 3 проведенных базовых исследований (с медианой периода последующего наблюдения 5.5 лет) наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ: у 2.37% пациенток, получавших Герцептин совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациенток в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и препаратом Герцептин).

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

Неоадъювантная-адъювантная терапия

Для пациенток с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неоадъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2 или эпирубицина 360 мг/м^2).

У пациенток, получавших низкие дозы антрациклинов и Герцептин в составе неоадъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства.

Поскольку больные с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по NYHA, ФВЛЖ <55% по данным радиоизотопной вентрикулографии или эхокардиографии, наличием в анамнезе установленной застойной сердечной недостаточности, стенокардии, требующей медикаментозного лечения, признаками трансмурального инфаркта миокарда по данным ЭКГ, плохо контролируемой артериальной гипертензией (систолическое давление >180 мм рт.ст. или диастолическое >100 мм рт.ст.), клинически значимыми пороками сердца и неконтролируемыми аритмиями высокого риска не принимали участие в клиническом исследовании, лечение препаратом Герцептин таким пациентам не рекомендуется.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен. При применении препарата Герцептин совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей три цикла неоадъювантного доксорубицина (суммарная доза доксорубицина 180 мг/м^2), частота симптоматического нарушения функции сердца была низкой (1.7%).

Неоадюъвантная-адъювантная терапия препаратом Герцептин не рекомендуется пациенткам в возрасте старше 65 лет, поскольку клинический опыт у таких пациенток ограничен.

Дополнительная информация

При назначении препарата Герцептин больному 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 выбрасывать.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. В случае возникновения симптомов инфузионных реакций пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

Применение в пожилом возрасте

Снижение дозы препарата Герцептин у **больных пожилого возраста** не требуется.

Применение в детском возрасте

Эффективность и безопасность применения препарата у детей до 18 лет не установлены.

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

4 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Gerceptin