

**УТВЕРЖДЕНА**  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от 10 июля 2023 г.  
№ N065064

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

### **1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Герцептин, 600 мг/5 мл, раствор для инъекций

### **2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

#### **2.1 Общее описание**

Трастузумаб - гуманизированное моноклональное антитело IgG1, полученное с помощью культуры клеточной суспензии млекопитающих (яичников китайского хомячка), очищенное методом аффинной и ионообменной хроматографии, включая специфические методы инактивации и удаления вирусов.

#### **2.2 Качественный и количественный состав**

Один флакон содержит

*активное вещество* – трастузумаб, 600 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе б.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до бледно-желтого цвета.

### **4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

#### **4.1 Показания к применению**

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы

Препарат Герцептин показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы (МРМЖ):

- в качестве монотерапии для лечения пациентов, получивших не менее двух курсов химиотерапии по поводу метастатического заболевания. Предшествующая химиотерапия должна включать, по крайней мере, антрациклин и таксан, за исключением случаев, когда данная терапия у пациентов неприемлема. Препарат показан пациентам с положительным гормон-рецепторным статусом после неэффективной гормональной терапии, за исключением случаев, когда данная терапия у пациентов неприемлема.
- в комбинации с паклитакселом для лечения пациентов, не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания, а также пациентам, у которых терапия антрациклинами неприемлема.
- в комбинации с доцетакселом для лечения пациентов, не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания.
- в комбинации с ингибиторами ароматазы для лечения пациентов в постменопаузе с положительным гормон-рецепторным статусом МРМЖ, ранее не получавших терапию трастузумабом.

Ранний рак молочной железы

Препарат Герцептин показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным ранним раком молочной железы (рРМЖ):

- после хирургического вмешательства, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо) (см. раздел 5.1)
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом
- в комбинации с адъювантной химиотерапией доцетакселом и карбоплатином
- в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной терапией препаратом Герцептин при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли >2 см в диаметре (см. разделы 4.4 и 5.1).

Препарат Герцептин следует применять только у пациентов с метастатическим или ранним раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, установленных с использованием точных и валидированных тестов (см. разделы 4.4 и 5.1).

#### **4.2 Режим дозирования и способ применения**

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала терапии является обязательным (см. разделы 4.4 и 5.1). Лечение препаратом Герцептин должен начинать только врач, имеющий опыт проведения цитотоксической химиотерапии (см. раздел 4.4); введение препарата должен выполнять только квалифицированный медицинский работник.

Перед введением препарата важно проверить маркировку и убедиться, что пациенту вводится надлежащая лекарственная форма препарата (для внутривенного введения или для подкожного введения фиксированной дозы) в соответствии с назначением. Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения не предназначен для внутривенного введения и должен применяться только в виде подкожных инъекций.

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот при режиме введения один раз в 3 недели был изучен в исследовании M022982 (см. раздел 4.8).

В целях предотвращения ошибочного применения важно ознакомиться с информацией, указанной на этикетке флакона и убедиться, что приготовленный и вводимый препарат - Герцептин (трастузумаб), а не другой лекарственный препарат, содержащий трастузумаб (например, трастузумаб эмтанзин или трастузумаб дерукстекал).

##### Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения составляет 600 мг независимо от массы тела пациента. Нагрузочная доза не требуется. Указанную дозу следует вводить подкожно в течение 2-5 минут каждые три недели.

В базовом исследовании (BO22227) препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения применяли в неoadъювантном/адъювантном режиме у пациентов с ранним раком молочной железы. Режим предоперационной химиотерапии состоял из доцетаксела ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) с последующей химиотерапией по схеме FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) в стандартной дозировке.

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

##### *Продолжительность лечения*

Лечение препаратом Герцептин у пациентов с мРМЖ следует продолжать до прогрессирования заболевания. Пациенты с рРМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин в течение 1 года или до рецидива заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше; продолжать терапию у пациентов с рРМЖ более одного года не рекомендуется (см. раздел 5.1).

##### *Снижение дозы*

В клинических исследованиях дозу препарата Герцептин не снижали. В период

возникновения обратимой миелосупрессии, индуцированной химиотерапией, терапия препаратом может быть продолжена, однако в течение этого времени пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во избежание осложнений нейтропении. Для информации о снижении или пропуске дозы паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы следует обратиться к общим характеристикам лекарственных препаратов.

Если процент фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) падает на  $\geq 10$  пунктов от исходного уровня до уровня ниже 50%, лечение необходимо приостановить и провести повторную оценку ФВЛЖ приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при развитии симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо тщательно рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин, за исключением случаев, когда польза от терапии для конкретного пациента превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и последующего наблюдения.

#### *Пропущенные дозы*

Если пациент пропустил подкожное введение дозы препарата Герцептин рекомендуется ввести следующую дозу 600 мг (т. е. пропущенную) как можно скорее. Интервал между двумя последовательными подкожными инъекциями препарата Герцептин должен составлять не менее 3 недель.

#### *Особые группы пациентов*

Специальные исследования фармакокинетики препарата у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек или печени не проводились. В популяционном фармакокинетическом анализе было продемонстрировано, что возраст и нарушение функции почек не оказывают влияния на фармакокинетику трастузумаба.

#### *Дети*

Данные о применении препарата Герцептин у детей отсутствуют.

#### Способ применения

Дозу препарата 600 мг следует вводить только в виде подкожной инъекции продолжительностью 2-5 минут один раз в три недели. Инъекции следует выполнять попеременно в левое и правое бедро. Новые инъекции следует выполнять на расстоянии как минимум 2.5 см от места предыдущей инъекции; инъекции нельзя выполнять в участках, где имеются покраснения, синяки, в местах с нежной кожей или с уплотнениями. Во время курса лечения препаратом Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения другие лекарственные средства, которые вводятся подкожно, следует предпочтительно вводить в другие участки тела. Пациенты должны находиться под наблюдением в течение 30 минут после первой инъекции и в течение 15 минут после последующих инъекций на предмет развития признаков или симптомов реакций в месте введения (см. разделы 4.4 и 4.8).

Инструкции по применению и обращению с препаратом приведены в разделе 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- гиперчувствительность к трастузумабу, мышинным белкам, гиалуронидазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
- тяжелая одышка в состоянии покоя, вызванная осложнениями прогрессирующего злокачественного новообразования или требующая кислородной поддержки.

### **4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### Прослеживаемость

С целью улучшения прослеживаемости применения биологических лекарственных препаратов в медицинской документации пациента следует четко указывать торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Определение HER2-статуса должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить надлежащий контроль качества процедур тестирования (см.

раздел 5.1).

В настоящее время данные клинических исследований о повторном лечении пациентов, получавших Герцептин в адьювантном режиме, отсутствуют.

#### Дисфункция сердца

##### Общая информация, которую необходимо принять к сведению

Пациенты, получающие терапию препаратом Герцептин, подвержены повышенному риску развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (II-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]) или бессимптомной дисфункции сердца. Подобные явления наблюдались у пациентов, получавших терапию препаратом Герцептин в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в частности после химиотерапии антрациклин-содержащими препаратами (доксорубицином или эпирубицином). Тяжесть этих явлений может варьировать от умеренной до тяжелой степени и приводить к летальному исходу (см. раздел 4.8). Помимо этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском (например, артериальная гипертензия, документально подтвержденная ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, ФВЛЖ <55%, старший возраст).

Все кандидаты на получение терапии препаратом Герцептин, в особенности те, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, перед началом лечения должны пройти кардиологическое обследование, включая сбор анамнеза и физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и/или радионуклидную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Мониторинг может помочь выявить пациентов, у которых развивается дисфункция сердца. Кардиологическое обследование в объеме, проведенном до начала терапии, следует повторять каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания на протяжении 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата Герцептин. Решение о назначении лечения препаратом Герцептин должно быть основано на тщательной оценке соотношения «риск-польза».

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа всех имеющихся данных, трастузумаб может оставаться в крови до 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин (см. раздел 5.2). Пациенты, получающие антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, могут быть подвержены повышенному риску дисфункции сердца. По возможности, врачам следует избегать назначения антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует рассмотреть необходимость проведения стандартного кардиологического обследования пациентов с подозрениями на сердечно-сосудистые заболевания, выявленными при скрининге перед началом лечения. У всех пациентов во время лечения следует контролировать функцию сердца (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развилась дисфункция сердца. Более частый мониторинг (например, каждые 6-8 недель) может быть целесообразен у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца. При продолжающемся ухудшении функции левого желудочка, но при отсутствии симптомов, врачу следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом Герцептин, если клиническая польза от его применения отсутствует.

Безопасность продолжения или возобновления лечения препаратом Герцептин у пациентов с дисфункцией сердца проспективно не была изучена. Если ФВЛЖ (%) падает на  $\geq 10$  пунктов от исходного значения до уровня ниже 50%, лечение необходимо приостановить и провести повторную оценку ФВЛЖ приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при развитии симптомов ЗСН необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения

препаратом Герцептин, за исключением случаев, когда польза для конкретного пациента превосходит риски. Всех этих пациентов следует направить к кардиологу для обследования и последующего наблюдения.

В случае развития симптоматической сердечной недостаточности во время терапии препаратом Герцептин необходимо провести стандартную медикаментозную терапию ЗСН. В базовых клинических исследованиях у большинства пациентов, у которых развилась ЗСН или бессимптомная дисфункция сердца, наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ЗСН, включавшей ингибиторы ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторы. Большинство пациентов с симптомами со стороны сердца при наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин продолжали терапию без дополнительных клинически значимых кардиальных событий.

#### Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется назначать препарат Герцептин в комбинации с антрациклинами для лечения мРМЖ. Пациенты с мРМЖ, ранее получавшие антрациклины, также подвержены риску дисфункции сердца при лечении препаратом Герцептин, однако, риск в данном случае ниже, чем при одновременном применении препарата Герцептин и антрациклинов.

#### Ранний рак молочной железы

Кардиологическое обследование пациентов с рРМЖ следует проводить перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания, на протяжении 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата Герцептин. У пациентов, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию, рекомендуется дальнейший контроль с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин или дольше, если наблюдается продолжающееся снижение ФВЛЖ.

Поскольку пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей медикаментозного лечения, с ЗСН в анамнезе или с существующей ЗСН (II-IV функциональный класс по NYHA), ФВЛЖ <55%, другими формами кардиомиопатии, сердечной аритмией, требующей медикаментозного лечения, клинически значимым пороком клапанов сердца, плохо контролируемой артериальной гипертензией (в т. ч. с помощью стандартной медикаментозной терапии) и перикардальным выпотом на фоне гемодинамических нарушений, были исключены из базовых клинических исследований с применением препарата Герцептин в режиме адьювантной и неоадьювантной терапии рРМЖ, лечение препаратом у данных пациентов не рекомендуется.

#### Адьювантная терапия

Не рекомендуется назначать препарат Герцептин в комбинации с антрациклинами в адьювантном режиме терапии.

У пациентов с рРМЖ наблюдалось увеличение частоты симптоматических и бессимптомных кардиальных событий при применении препарата Герцептина после антрациклин-содержащей химиотерапии по сравнению с частотой нежелательных явлений, возникавших при применении препарата Герцептин с доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда); кардиальные события носили более выраженный характер при совместном применении препарата Герцептин и таксанов, чем при последовательном применении. Независимо от режима терапии большинство симптоматических кардиальных событий возникали в течение первых 18 месяцев лечения. В одном из 3 базовых клинических исследований, в котором медиана последующего наблюдения составила 5.5 лет (BCIRG006), у пациентов, получавших препарат Герцептин совместно с таксанами после терапии антрациклинами наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных событий или снижение ФВЛЖ до 2.37% по сравнению с приблизительно 1% пациентов в двух группах сравнения (антрациклины+циклофосфамиды с дальнейшим применением таксанов и таксаны, карбоплатин и Герцептин).

К факторам риска развития кардиальных событий, идентифицированным в ходе четырех крупных исследований терапии в адъювантном режиме, относились пожилой возраст (>50 лет), низкая исходная ФВЛЖ (<55%) до или после начала лечения паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 пунктов и предшествующий или сопутствующий прием антигипертензивных препаратов. У пациентов, получавших Герцептин после завершения адъювантной химиотерапии, риск дисфункции сердца ассоциировался с более высокой кумулятивной дозой антрациклинов, полученной до начала лечения препаратом Герцептин, и индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м<sup>2</sup>.

#### *Неoadъювантная-адъювантная терапия*

У пациентов с рРМЖ, которым может быть назначена неoadъювантная-адъювантная терапия, Герцептин следует применять совместно с антрациклинами только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами, т. е. с максимальной кумулятивной дозой доксорубицина 180 мг/м<sup>2</sup> или эпирубицина 360 мг/м<sup>2</sup>.

Пациентам, получившим полный курс низкодозовой терапии антрациклинами и Герцептин в неoadъювантном режиме, проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после хирургического вмешательства не рекомендуется. В других случаях решение о необходимости проведения дополнительной цитотоксической химиотерапии принимается с учетом индивидуальных факторов.

В настоящее время опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен данными двух исследований (M016432 и B022227).

В базовом исследовании M016432 Герцептин применяли совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (кумулятивная доза 180 мг/м<sup>2</sup>). Частота развития симптоматической дисфункции сердца в группе пациентов, получавших Герцептин, составила 1.7%.

В базовом исследовании B022227 Герцептин применяли совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей четыре цикла эпирубицина (кумулятивная доза 300 мг/м<sup>2</sup>); при медиане последующего наблюдения более 70 месяцев частота развития сердечной недостаточности/застойной сердечной недостаточности составила 0.3% в группе пациентов, получавших Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения, и 0.7% в группе подкожной формы препарата Герцептин. У пациентов с меньшей массой тела (<59 кг, самый низкий квартиль массы тела) фиксированная доза препарата Герцептин в группе, получавшей подкожную форму, не была связана с повышенным риском кардиальных событий или значительным снижением ФВЛЖ.

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

#### Реакции, обусловленные введением препарата

Известно о реакциях, обусловленных введением (РОВ) подкожной формы препарата Герцептин. Для снижения риска развития РОВ может быть использована премедикация.

Несмотря на то, что при применении подкожной формы препарата Герцептин о развитии серьезных РОВ, включающих одышку, артериальную гипотензию, бронхолегочную обструкцию, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения крови кислородом, анафилаксию и затруднение дыхания, не сообщалось, следует соблюдать осторожность, поскольку перечисленные реакции наблюдались при применении внутривенной формы препарата. Следует наблюдать за пациентами на предмет развития РОВ в течение 30 минут после первой инъекции и в течение 15 минут после последующих инъекций. РОВ считаются умеренными по степени тяжести и могут быть купированы анальгетиками/антипиретиками (например, меперидином или парацетамолом) или антигистаминными препаратами (например, дифенгидраминам). Серьезные реакции, связанные с применением внутривенной формы препарата Герцептин, успешно купировались с помощью поддерживающей терапии, включая ингаляции кислорода, введение бета-адреномиметиков и глюкокортикостероидов. В редких случаях данные реакции ассоциировались с состояниями, приводившими к летальному исходу. Пациенты с

одышкой в состоянии покоя, вызванной осложнениями прогрессирующего злокачественного новообразования и сопутствующими заболеваниями, могут подвергаться повышенному риску развития летальных РОВ. По этой причине терапия препаратом Герцептин данным пациентам противопоказана (см. раздел 4.3).

#### Явления со стороны легких

Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении формой препарата Герцептин для подкожного введения, поскольку в пострегистрационном периоде при применении препарата Герцептин сообщалось о развитии тяжелых нарушений со стороны легких (см. раздел 4.8). В ряде случаев данные явления сопровождались летальным исходом и могли быть частью инфузионной реакции или иметь отсроченный характер. Кроме того, сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, затруднение дыхания, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с интерстициальной болезнью легких, включают предшествующую или сопутствующую антинеопластическую терапию с известным потенциалом влияния на развитие ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия). Пациенты с одышкой в состоянии покоя по причине осложнений вследствие прогрессирования злокачественного новообразования и сопутствующих заболеваний могут быть подвержены повышенному риску развития явлений со стороны легких. В этой связи терапия препаратом Герцептин данным пациентам противопоказана (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность из-за риска развития пневмонита, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами.

#### Натрий

Одна доза препарата Герцептин содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия, т. е. препарат практически не содержит натрия.

### **4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Специальные исследования взаимодействия с лекарственными препаратами не проводились. В исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин и совместно назначаемыми препаратами не отмечалось.

#### *Влияние трастузумаба на фармакокинетику других антинеопластических препаратов*

Фармакокинетические данные, полученные в исследованиях BO15935 и M77004 с участием пациенток с HER2-позитивным мРМЖ свидетельствовали о том, что действие паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6- $\alpha$ -гидроксил-паклитаксела (РОН) и доксорубицинола (DOL)) в присутствии трастузумаба (нагрузочная внутривенная доза 8 мг/кг или 4 мг/кг, затем введение дозы 6 мг/кг один раз в 3 недели или 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно, соответственно) не изменяется.

Однако трастузумаб может повышать суммарную концентрацию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезоксидигидродоксорубицинон (D7D)). Биологическая активность D7D и клиническое значение повышения его концентрации были неясны.

Данные неконтролируемого исследования JP16003 с применением препарата Герцептин (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно и 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и доцетаксела (60 мг/м<sup>2</sup> внутривенно) с участием пациенток из Японии с HER2-позитивным мРМЖ позволили предположить, что совместное введение препарата Герцептин не оказывает влияния на фармакокинетику однократной дозы доцетаксела. Исследование JP19959 представляло собой подисследование исследования BO18255 (ToGA) по изучению фармакокинетических параметров капецитабина и цисплатина, применяемых совместно с препаратом Герцептин или отдельно от него, в котором участвовали пациенты мужского и женского пола из Японии с раком желудка на поздней стадии. Результаты подисследования продемонстрировали, что совместное применение цисплатина или цисплатина в комбинации с препаратом Герцептин не оказывает влияния на

биологическую активность метаболитов капецитабина (например, 5-ФУ). Однако совместное применение с препаратом Герцептин приводило к повышению концентраций капецитабина и увеличению периода его полувыведения. Данные также свидетельствовали о том, что совместное применение капецитабина или капецитабина в комбинации с препаратом Герцептин не оказывает влияния на фармакокинетику цисплатина.

Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследования H4613g/GO01305 с участием пациентов с метастатическим или местнораспространенным неоперабельным HER2-позитивным раком свидетельствовали о том, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

*Влияние антинеопластических препаратов на фармакокинетику трастузумаба*

При сравнении смоделированных сывороточных концентраций трастузумаба после монотерапии препаратом Герцептин (нагрузочная доза 4 мг/кг и 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и наблюдаемых сывороточных концентраций препарата у пациенток с HER2-позитивным мРМЖ из Японии (исследование JP16003) свидетельств влияния совместно применяемого доцетаксела на фармакокинетику трастузумаба при не обнаружено.

Сравнение фармакокинетических данных, полученных в ходе двух исследований фазы II (BO15935 и M77004) и одного исследования фазы III (H0648g), в которых пациенты получали Герцептин в комбинации с паклитакселом, и данных, полученных в ходе двух исследований фазы II с применением препарата Герцептин в качестве монотерапии (WO16229 и MO16982) у женщин с HER2-позитивным мРМЖ, демонстрирует вариабельность индивидуальных и средних минимальных сывороточных концентраций трастузумаба как в пределах одного исследования, так и в разных исследованиях, однако явного эффекта от совместного применения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба выявлено не было. Сравнение фармакокинетических параметров трастузумаба в исследовании M77004, в котором пациентки с HER2-позитивным мРМЖ одновременно получали Герцептин, паклитаксел и доксорубин, с фармакокинетическими параметрами трастузумаба в исследованиях с применением препарата Герцептин в монотерапии (H0649g) или в комбинации с антрациклином и циклофосфамидом или паклитакселом (исследование H0648g), не продемонстрировало влияния доксорубина и 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 показало влияния на фармакокинетику трастузумаба.

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

*Женщины с детородным потенциалом*

Женщинам с детородным потенциалом необходимо рекомендовать использование эффективных методов контрацепции во время лечения препаратом Герцептин и в течение 7 месяцев после его завершения (см. раздел 5.2).

*Беременность*

Исследования репродуктивной токсичности у яванских макаков с применением доз, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения 2 мг/кг у человека, свидетельств снижения фертильности или негативного воздействия на плод не выявили. Наблюдался плацентарный перенос трастузумаба на ранних (20-50 дни гестации) и на поздних (120-150 дни гестации) этапах развития плода. Неизвестно, влияет ли Герцептин на репродуктивную функцию. Учитывая тот факт, что исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда позволяют корректно спрогнозировать ответ на терапию препаратом у людей, следует избегать применения препарата Герцептин во время

беременности, за исключением случаев, когда возможная польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

В пострегистрационный период у беременных женщин, получавших препарат Герцептин, сообщалось о случаях нарушения развития и/или функции почек у плода на фоне олигогидрамниона, в некоторых случаях ассоциированных с фатальной легочной гипоплазией плода. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности негативного воздействия на плод. Если беременная женщина получает терапию препаратом Герцептин или беременность у женщины наступила во время лечения или в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата Герцептин, рекомендуется тщательное наблюдение с участием специалистов различных профилей.

#### *Кормление грудью*

Исследование с применением доз, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения 2 мг/кг у человека, у яванских макак на сроке беременности от 120 до 150 дней продемонстрировало, что в послеродовом периоде трастузумаб выделяется с грудным молоком. Воздействие трастузумаба внутриутробно и наличие трастузумаба в сыворотке новорожденных макак не ассоциировалось с какими-либо нежелательными эффектами на их рост или развитие с момента рождения до одномесячного возраста. Неизвестно, выделяется ли трастузумаб с грудным молоком у человека. Поскольку человеческий IgG1 секретируется в грудное молоко, а потенциальный вред для младенца неизвестен, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после введения последней дозы препарата Герцептин.

#### *Фертильность*

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

### **4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами**

Препарат Герцептин оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами (см. раздел 4.8). Во время терапии препаратом Герцептин могут отмечаться головокружение и сонливость (см. раздел 4.8). В случае возникновения симптомов реакции, обусловленной введением препарата (см. раздел 4.4), пациентам следует рекомендовать воздерживаться от управления транспортными средствами и механизмами до полного разрешения симптомов.

### **4.8 Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

На сегодняшний день наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными при применении препарата Герцептин (лекарственные формы для внутривенного и подкожного введения), являются дисфункция сердца, реакции, обусловленные введением препарата, гематотоксичность (в частности нейтропения), инфекции и нежелательные реакции со стороны легких.

Профиль безопасности препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (оценивался у 298 и 297 пациентов, получавших терапию препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно) согласно данным базового исследования при рРМЖ был сопоставим с известным профилем безопасности препарата в лекарственной форме для внутривенного введения.

Тяжелые нежелательные явления (степень  $\geq 3$  согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI CTCAE), версия 3.0) в равной степени характерны для обеих лекарственных форм препарата Герцептин (52.3% и 53.5% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно).

О некоторых нежелательных явлениях/реакциях сообщалось с более высокой частотой при применении лекарственной формы для подкожного введения:

- Серьезные нежелательные явления (большинство из которых были выявлены в результате госпитализации пациентов или продления срока госпитализации): 14.1% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного введения по сравнению с 21.5% при применении препарата в лекарственной форме для подкожного введения. Разница в частоте возникновения серьезных нежелательных явлений между лекарственными формами препарата, главным образом, была обусловлена инфекциями с нейтропенией и без таковой (4.4% по сравнению с 8.1%) и кардиальными нарушениями (0.7% по сравнению с 1.7%);
- Инфекции послеоперационной раны (тяжелые и/или серьезные): 1.7% и 3.0% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно;
- Реакции, обусловленные введением препарата: 37.2% и 47.8% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно;
- Артериальная гипертензия: 4.7% и 9.8% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного введения

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), неизвестно (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных). В каждой группе частота нежелательных реакций представлена в порядке снижения степени тяжести.

В Таблице 1 представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

Значительная доля перечисленных реакций была зарегистрирована в базовых клинических исследованиях. Кроме того, в Таблицу 1 включены реакции, о которых сообщалось в пострегистрационный период.

**Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях (N=8386) и в пострегистрационный период**

Системно-органный класс	Нежелательная реакция	Частота
Инфекции и инвазии	Инфекции	Очень часто
	Назофарингит	Очень часто
	Нейтропенический сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Грипп	Часто
	Синусит	Часто
	Кожные инфекции	Часто
	Ринит	Часто
	Инфекции верхних дыхательных путей	Часто
	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
	Фарингит	Часто
Доброкачественные,	Прогрессирование	Неизвестно

злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	злокачественного новообразования	
	Прогрессирование новообразования	Неизвестно
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения	Очень часто
	Анемия	Очень часто
	Нейтропения	Очень часто
	Снижение количества лейкоцитов/лейкопения	Очень часто
	Тромбоцитопения	Очень часто
	Гипопротромбинемия	Неизвестно
	Иммунная тромбоцитопения	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность	Часто
	<sup>+</sup> Анафилактическая реакция	Редко
	<sup>+</sup> Анафилактический шок	Редко
Нарушения метаболизма и питания	Снижение массы тела/потеря веса	Очень часто
	Анорексия	Очень часто
	Синдром лизиса опухоли	Неизвестно
	Гиперкалиемия	Неизвестно
Психические нарушения	Бессонница	Очень часто
	Тревожность	Часто
	Депрессия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы	<sup>1</sup> Тремор	Очень часто
	Головокружение	Очень часто
	Головная боль	Очень часто
	Парестезии	Очень часто
	Дисгевзия	Очень часто
	Периферическая нейропатия	Часто
	Мышечный гипертонус	Часто
Сонливость	Часто	
Нарушения со стороны органа зрения	Конъюнктивит	Очень часто
	Повышенное слезоотделение	Очень часто
	Сухость глаз	Часто
	Отек диска зрительного нерва	Неизвестно
	Кровоизлияние в сетчатку	Неизвестно
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Глухота	Нечасто
Нарушения со стороны сердца	<sup>1</sup> Снижение артериального давления	Очень часто
	<sup>1</sup> Повышение артериального давления	Очень часто
	<sup>1</sup> Нарушение сердечного ритма	Очень часто
	<sup>1</sup> Трепетание (предсердий или желудочков)	Очень часто
	Снижение фракции выброса*	Очень часто
	<sup>+</sup> Сердечная недостаточность (застойная)	Часто
	<sup>+1</sup> Суправентрикулярная тахикардия	Часто
	Кардиомиопатия	Часто
	<sup>1</sup> Пальпитация	Часто
	Перикардальный выпот	Нечасто

	Кардиогенный шок	Неизвестно
	Ритм «галопа»	Неизвестно
Нарушения со стороны сосудов	Приливы	Очень часто
	<sup>+1</sup> Артериальная гипотензия	Часто
	Вазодилатация	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<sup>+</sup> Одышка	Очень часто
	Кашель	Очень часто
	Носовое кровотечение	Очень часто
	Ринорея	Очень часто
	<sup>+</sup> Пневмония	Часто
	Бронхиальная астма	Часто
	Нарушение функции легких	Часто
	<sup>+</sup> Плевральный выпот	Часто
	<sup>+1</sup> Бронхолегочная обструкция	Нечасто
	Пневмонит	Нечасто
	<sup>+</sup> Легочный фиброз	Неизвестно
	<sup>+</sup> Расстройство дыхания	Неизвестно
	<sup>+</sup> Дыхательная недостаточность	Неизвестно
	<sup>+</sup> Инфильтрация легких	Неизвестно
	<sup>+</sup> Острый отек легких	Неизвестно
	<sup>+</sup> Острый респираторный дистресс-синдром	Неизвестно
	<sup>+</sup> Бронхоспазм	Неизвестно
	<sup>+</sup> Гипоксия	Неизвестно
	<sup>+</sup> Снижение насыщения крови кислородом	Неизвестно
	Отек гортани	Неизвестно
Ортопноэ	Неизвестно	
Отек легкого	Неизвестно	
Интерстициальная болезнь легких	Неизвестно	
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея	Очень часто
	Рвота	Очень часто
	Тошнота	Очень часто
	<sup>1</sup> Отек губ	Очень часто
	Боли в животе	Очень часто
	Диспепсия	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Стоматит	Очень часто
	Геморрой	Часто
	Сухость во рту	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гепатоцеллюлярные повреждения	Часто
	Гепатит	Часто
	Болезненность в области печени	Часто
	Желтуха	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Эритема	Очень часто
	Сыпь	Очень часто
	<sup>1</sup> Отек лица	Очень часто
	Алопеция	Очень часто
	Нарушение структуры ногтей	Очень часто
	Синдром ладонно-подошвенной	Очень часто

	эритродизестезии	
	Акне	Часто
	Сухость кожи	Часто
	Экхимоз	Часто
	Гипергидроз	Часто
	Макуло-папулезная сыпь	Часто
	Зуд	Часто
	Онихоклазия	Часто
	Дерматит	Часто
	Крапивница	Нечасто
	Ангионевротический отек	Неизвестно
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Очень часто
	<sup>1</sup> Мышечная скованность	Очень часто
	Миалгия	Очень часто
	Артрит	Часто
	Боли в спине	Часто
	Боли в костях	Часто
	Мышечные спазмы	Часто
	Боли в области шеи	Часто
	Боли в конечностях	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нарушение функции почек	Часто
	Мембранозный гломерулонефрит	Неизвестно
	Гломерулонефropатия	Неизвестно
	Почечная недостаточность	Неизвестно
Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния	Олигогидрамнион	Неизвестно
	Гипоплазия почки	Неизвестно
	Гипоплазия легкого	Неизвестно
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Воспаление молочной железы/мастит	Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Астения	Очень часто
	Боли в груди	Очень часто
	Озноб	Очень часто
	Утомляемость	Очень часто
	Гриппоподобный синдром	Очень часто
	Инфузионная реакция	Очень часто
	Боль	Очень часто
	Пирексия	Очень часто
	Мукозит	Очень часто
	Периферический отек	Очень часто
	Недомогание	Часто
	Отеки	Часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Ушиб	Часто

<sup>+</sup>Нежелательные реакции, зарегистрированные в связи с летальным исходом.

<sup>1</sup>Нежелательные реакции, которые в основном ассоциировались с реакциями, обусловленными введением препарата. Отдельные сведения о частоте данных реакций отсутствуют.

\*Наблюдались после приема антрациклинов и во время комбинированной терапии с таксанами.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### Дисфункция сердца

Застойная сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA) является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин, ассоциированной с летальным исходом. У пациентов, получавших лечение препаратом Герцептин, наблюдались следующие признаки и симптомы дисфункции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм галопа-S3 или снижение фракции выброса желудочков (см. раздел 4.4).

В 3 базовых клинических исследованиях с применением препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения в комбинации с химиотерапией в адьювантном режиме при рРМЖ частота дисфункции сердца 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) была сопоставима у пациентов, получавших только химиотерапию (без препарата Герцептин), и у пациентов, получавших таксаны и препарат Герцептин последовательно (0.3-0.4%). Дисфункция сердца чаще наблюдалась у пациентов, получавших препарат Герцептин совместно с таксанами (2.0%). Опыт совместного применения препарата Герцептин с низкодозовыми режимами терапии на основе антрациклинов в неадьювантном режиме ограничен (см. раздел 4.4).

При применении препарата Герцептин после завершения адьювантной химиотерапии, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6% пациентов в группе, получавшей препарат в течение одного года при медиане последующего наблюдения 12 месяцев. В исследовании BO16348 при медиане последующего наблюдения 8 лет частота тяжелой ЗСН (III и IV функциональный класс по NYHA) в группе терапии препаратом Герцептин в течение одного года составила 0.8%, а частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка – 4.6%. Обратимость тяжелой ЗСН наблюдалась у 71.4% пациентов, получавших лечение препаратом Герцептин (обратимость: по меньшей мере два последовательных показателя ФВЛЖ  $\geq 50\%$  после события). Обратимость легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка наблюдалась у 79.5% пациентов. Приблизительно 17% событий, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин.

В базовых клинических исследованиях при мРМЖ частота дисфункции сердца при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% при монотерапии паклитакселом. При монотерапии препаратом Герцептин этот показатель составил 6%-9%. Дисфункция сердца с наибольшей частотой отмечалась у пациентов, получавших препарат Герцептин совместно с антрациклинами/циклофосфамидом (27%), что значительно чаще, чем при терапии только антрациклинами/циклофосфамидом (7%-10%). В последующем исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ЗСН составила 2.2% у пациентов, получавших препарат Герцептин и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших только доцетаксел. В данных исследованиях у большинства пациентов (79%) с развившейся дисфункцией сердца после получения стандартной терапии ЗСН наблюдалось улучшение состояния.

#### Реакции, обусловленные введением препарата/гиперчувствительность

В клинических исследованиях с применением препарата Герцептин наблюдались реакции, обусловленные введением (РОВ) препарата/реакции гиперчувствительности, такие как озноб и/или лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, бронхолегочная обструкция, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения крови кислородом, затруднение дыхания, сыпь, тошнота, рвота и головная боль (см. раздел 4.4). Частота РОВ всех степеней в различных исследованиях варьировала в зависимости от показания, методологии сбора данных, а также от применения совместно с химиотерапией или в качестве монотерапии.

В отдельных случаях наблюдались анафилактические реакции.

#### Гематотоксичность

Очень часто развивались фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота развития гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении

может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

#### Явления со стороны легких

С применением препарата Герцептин ассоциируется развитие тяжелых нежелательных реакций со стороны легких, в том числе с летальным исходом. Данные реакции включают (но не ограничиваются) легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, затруднение дыхания, острый отек легких и дыхательную недостаточность (см. раздел 4.4).

#### Описание отдельных нежелательных реакций при подкожном введении

##### Реакции, обусловленные введением препарата

В базовом исследовании частота РОВ всех степеней, связанных с применением препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, составила 37.2% и 47.8%, соответственно; тяжелые реакции 3 степени были зарегистрированы в фазе лечения у 2.0% и 1.7% пациентов, соответственно; тяжелые реакции 4 или 5 степени не наблюдались. Все тяжелые реакции, связанные с применением препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения, развивались при совместном применении препарата с химиотерапией. Наиболее частой тяжелой реакцией была лекарственная гиперчувствительность.

К системным реакциям относились гиперчувствительность, артериальная гипотензия, тахикардия, кашель и одышка. Местные реакции включали эритему, зуд, отек, сыпь и боль в месте инъекции.

##### Инфекции

Частота тяжелых инфекций (степень  $\geq 3$  в соответствии с NCI CTCAE) составила 5% и 7.1% в группах препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых были выявлены в результате госпитализации пациентов или продления срока госпитализации) составила 4.4% в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и 8.1% в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения. Различия между лекарственными формами препарата наблюдалось в основном в фазе адъювантной терапии (монотерапии) и, главным образом, было обусловлено развитием инфекций послеоперационной раны, а также развитием различных других инфекций, таких как инфекции дыхательных путей, острый пиелонефрит и сепсис. Данные явления разрешились в среднем в течение 13 дней в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и в среднем в течение 17 дней в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения.

##### Артериальная гипертензия

По результатам базового исследования В02227 отмечено, что частота артериальной гипертензии всех степеней более чем в два раза выше у пациентов при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с применением препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения (9.8% по сравнению с 4.7%, соответственно), при этом доля тяжелых событий (степень  $\geq 3$  в соответствии с NCI CTCAE) была выше среди пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (2.0%) по сравнению с  $< 1\%$  в группе пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для внутривенного введения.

##### Иммуногенность

В исследовании неoadъювантной и адъювантной терапии рМЖ (В02227) с медианой последующего наблюдения более 70 месяцев у 10.1% (30/296) пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения, и у 15.9% (47/295) пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения, образовывались антитела к трастузумабу. По сравнению с

исходным уровнем нейтрализующие антитела к трастузумабу были обнаружены у 2 из 30 пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения, и у 3 из 47 пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения. У 21.0% пациентов, получавших препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения, антитела вырабатывались к вспомогательному веществу гиалуронидазе (rHuPH20).

Клиническая значимость данных антител не установлена. Наличие антител к трастузумабу не оказывает отрицательного влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по частоте полного патоморфологического ответа [pCR] и бессобытийной выживаемости [EFS]) и безопасность, определяемую по частоте реакций, обусловленных введением внутривенной и подкожной форм препарата Герцептин.

Переход с лекарственной формы препарата Герцептин для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения (в обоих направлениях)

Первичной целью исследования MO22982 по изучению перехода с лекарственной формы препарата Герцептин для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения (в обоих направлениях) являлась оценка преимущества внутривенного или подкожного способа введения трастузумаба с точки зрения пациента. В данном исследовании 2 когорты (одна когорта - пациенты, получавшие препарат Герцептин для подкожного введения во флаконе, и другая - пациенты, получавшие препарат Герцептин для подкожного введения через систему для автоматического введения) оценивались с использованием сравнительного перекрестного дизайна с участием 488 пациентов, рандомизированных для применения одной из двух различных схем лечения препаратом Герцептин в течение трех недель (в/в [Циклы 1-4] → п/к [Циклы 5-8] или п/к [Циклы 1-4] → в/в [Циклы 5-8]). Пациенты ранее не получали (20.3%) или получали терапию препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения (79.7%). Для схемы в/в → п/к (для обеих когорт вместе) частота нежелательных явлений (все степени) до перехода (Циклы 1-4) и после перехода (Циклы 5-8) составила 53.8% и 56.4%, соответственно; для схемы п/к → в/в (для обеих когорт вместе), частота нежелательных явлений (всех степеней) до перехода и после перехода составила 65.4% и 48.7%, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и случаев прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода (циклы 1-4) на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода (циклы 5-8) на другую лекарственную форму. О нежелательных явлениях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось.

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях

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

<http://www.ndda.kz>

#### **4.9 Передозировка**

Введение однократных доз до 960 мг препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения к развитию нежелательных эффектов не приводило.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамические свойства**

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Моноклональные антитела и конъюгаты антител. HER2 (рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2 типа) ингибиторы. Трастузумаб.

Код АТХ L01FD01

Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20), фермент, используемый для повышения дисперсии и абсорбции совместно назначаемых препаратов, вводимых подкожно.

Трастузумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, действующее против рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы в 20-30% случаев. Исследования указывают на то, что у пациентов с раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 характерно снижение показателя выживаемости без признаков заболевания по сравнению с пациентами без гиперэкспрессии HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать в кровотоки и определяться в образцах сыворотки крови.

#### *Механизм действия*

Трастузумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субдомену IV, расположенному в околочелювечном 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*

Препарат Герцептин 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 метода иммуногистохимической оценки (ИГХ) фиксированных образцов опухолевой ткани (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 препаратом Герцептин 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 балльная система для оценки окрашенных образцов методом ИГХ**

Балл	Окрашенный образец	Оценка гиперэкспрессии HER2
0	Окрашивание не наблюдается либо мембранное	Отрицательная

	окрашивание наблюдается в <10% опухолевых клеток	
1+	Слабое/едва различимое окрашивание мембран наблюдается в >10% опухолевых клеток. Окрашена только часть клеточной мембраны.	Отрицательная
2+	Полное окрашивание мембраны (от слабого до умеренно интенсивного) наблюдается в >10% опухолевых клеток.	Неоднозначная
3+	Полное интенсивное окрашивание мембран наблюдается в >10% опухолевых клеток.	Положительная

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.

#### Клиническая эффективность и безопасность

##### Метастатический рак молочной железы

##### *Лекарственная форма препарата для внутривенного введения*

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

Препарат Герцептин также применяли 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 препаратом Герцептин или без него. В базовом исследовании с применением доцетаксела (в дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, инфузия в течение 1 часа) совместно с препаратом Герцептин или без него 60% пациентов получили предшествующую адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов. Пациенты получали терапию препаратом Герцептин до прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии препаратом Герцептин в комбинации с паклитакселом у пациентов, ранее не получавших адъювантную терапию на основе антрациклинов, не изучена. Тем не менее, комбинация препарата Герцептин 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 препарата Герцептин в качестве монотерапии и в комбинации с паклитакселом использовался метод

иммуногистохимической (ИГХ) оценки фиксированных образцов опухолевой ткани молочной железы с использованием мышинных 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 препарата Герцептин. 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 3:

**Таблица 3. Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии**

Параметр	Монотерапия	Комбинированная терапия			
	Герцептин <sup>1</sup>	Герцептин плюс паклитаксел <sup>2</sup>	Паклитаксел <sup>2</sup>	Герцептин плюс доцетаксел <sup>3</sup>	Доцетаксел <sup>3</sup>
	N=172	N=68	N=77	N=92	N=94
<b>Частота ответа (95% ДИ)</b>	18% (13-25)	49% (36- 61)	17% (9-27)	61% (50-71)	34% (25-45)
<b>Медиана продолжительности ответа (месяцы) (95% ДИ)</b>	9.1 (5.6-10.3)	8.3 (7.3-8.8)	4.6 (3.7-7.4)	11.7 (9.3–15.0)	5.7 (4.6-7.6)
<b>Медиана ТТР (месяцы) (95% ДИ)</b>	3.2 (2.6-3.5)	7.1 (6.2-12.0)	3.0 (2.0-4.4)	11.7 (9.2-13.5)	6.1 (5.4-7.2)
<b>Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)</b>	16.4 (12.3-не)	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	31.2 (27.3-40.8)	22.74 (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 (ТТ-популяция), результаты за 24 месяца

*Комбинированная терапия препаратом Герцептин и анастрозолом*

Было изучено применение препарата Герцептин 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 препаратом Герцептин 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 препарат Герцептин.

*Трехнедельное дозирование при метастатическом раке молочной железы*

Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии обобщены в Таблице 4:

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

Параметр	Монотерапия		Комбинированная терапия	
	Герцептин <sup>1</sup>  N=105	Герцептин <sup>2</sup>  N=72	Герцептин плюс паклитаксел <sup>3</sup> N=32	Герцептин плюс доцетаксел <sup>4</sup> N=110
<b>Частота ответа (95% ДИ)</b>	24% (15-35)	27% (14-43)	59% (41-76)	73% (63-81)
<b>Медиана продолжительности ответа (месяцы) (в диапазоне)</b>	10.1 (2.8-35.6)	7.9 (2.1-18.8)	10.5 (1.8-21)	13.4 (2.1-55.1)
<b>Медиана ТТР (месяцы) (95% ДИ)</b>	3.4 (2.8-4.1)	7.7 (4.2-8.3)	12.2 (6.2-ne)	13.6 (11-16)
<b>Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)</b>	ne	ne	ne	47.3 (32-ne)

ТТР – время до прогрессирования; «не» 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 препаратом Герцептин и паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом (21.8% по сравнению с 45.7%;  $p=0.004$ ). У пациентов, получавших комбинированное лечение препаратом Герцептин и паклитакселом прогрессирование в центральной нервной системе отмечалось чаще, чем при монотерапии паклитакселом (12.6% по сравнению с 6.5%;  $p=0.377$ ).

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

##### *Лекарственная форма препарата для внутривенного введения*

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

Применение препарата Герцептин в адьювантном режиме изучено в 4 крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях.

- Исследование BO16348 было направлено на сравнение результатов трехнедельной терапии препаратом Герцептин в течение одного года и двух лет и результатов наблюдений за пациентами с HER2-позитивным рРМЖ после хирургического вмешательства, стандартной химиотерапии и лучевой терапии (если применимо). Кроме того, было проведено сравнение результатов лечения препаратом Герцептин в течение двух лет и одного года. Пациентам назначали начальную нагрузочную дозу препарата Герцептин из расчета 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 препаратом Герцептин и паклитакселом после химиотерапии по схеме AC, дополнительно в исследовании NCCTG N9831 изучалось последовательное добавление препарата Герцептин к химиотерапии по схеме AC→P у пациентов с HER2-позитивным рРМЖ после хирургического вмешательства.
- Исследование BCIRG 006 было направлено на изучение эффективности комбинированной терапии препаратом Герцептин и доцетакселом после химиотерапии по схеме AC или комбинации с доцетакселом и карбоплатином у пациентов с HER2-позитивным рРМЖ после 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 рРМЖ были включены только женщины с операбельным РМЖ 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 рРМЖ 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 5:

**Таблица 5. Результаты эффективности, полученные в исследовании BO16348**

	Медиана последующего	Медиана последующего
--	----------------------	----------------------

Параметр	наблюдения 12 месяцев*		наблюдения 8 лет**	
	Наблюдение  N=1693	Герцептин в течение 1 года  N=1693	Наблюдение  N=1697***	Герцептин в течение 1 года  N=1702***
<p>Выживаемость без признаков заболевания</p> <p>- количество пациентов с событием</p> <p>- количество пациентов без события</p> <p>р-значение по сравнению с группой наблюдения</p> <p>Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения</p>	<p>219 (12.9%)</p> <p>1474 (87.1%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.54</p>	<p>127 (7.5%)</p> <p>1566 (92.5%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.54</p>	<p>570 (33.6%)</p> <p>1127 (66.4%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.76</p>	<p>471 (27.7%)</p> <p>1231 (72.3%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.76</p>
<p>Безрецидивная выживаемость</p> <p>- количество пациентов с событием</p> <p>- количество пациентов без события</p> <p>р-значение по сравнению с группой наблюдения</p> <p>Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения</p>	<p>208 (12.3%)</p> <p>1485 (87.7%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.51</p>	<p>113 (6.7%)</p> <p>1580 (93.3%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.51</p>	<p>506 (29.8%)</p> <p>1191 (70.2%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.73</p>	<p>399 (23.4%)</p> <p>1303 (76.6%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.73</p>
<p>Отдаленная выживаемость без признаков заболевания</p> <p>- количество пациентов с событием</p> <p>- количество пациентов без события</p> <p>р-значение по сравнению с группой наблюдения</p> <p>Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения</p>	<p>184 (10.9%)</p> <p>1508 (89.1%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.50</p>	<p>99 (5.8%)</p> <p>1594 (94.6%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.50</p>	<p>488 (28.8%)</p> <p>1209 (71.2%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.76</p>	<p>399 (23.4%)</p> <p>1303 (76.6%)</p> <p>&lt;0.0001</p> <p>0.76</p>
<p>Общая выживаемость (летальный исход)</p> <p>- количество пациентов с событием</p> <p>- количество пациентов без события</p> <p>р-значение по сравнению с группой наблюдения</p> <p>Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения</p>	<p>40 (2.4%)</p> <p>1653 (97.6%)</p> <p>0.24</p> <p>0.75</p>	<p>31 (1.8%)</p> <p>1662 (98.2%)</p> <p>0.24</p> <p>0.75</p>	<p>350 (20.6%)</p> <p>1347 (79.4%)</p> <p>0.0005</p> <p>0.76</p>	<p>278 (16.3%)</p> <p>1424 (83.7%)</p> <p>0.0005</p> <p>0.76</p>

\* Показатель «выживаемость без признаков заболевания» (DFS) (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 препаратом Герцептин)

\*\*\* 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 препаратом Герцептин 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 препаратом Герцептин.

Итоговый анализ проводился по достижению медианы наблюдения 8 лет и продемонстрировал, что лечение препаратом Герцептин 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 препаратом Герцептин в течение 1 года.

Данный итоговый анализ не выявил дополнительного преимущества продления лечения препаратом Герцептин до 2 лет по сравнению с лечением препаратом Герцептин 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 препарат Герцептин 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 препаратом Герцептин 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 6. 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 6. Обзор результатов эффективности по итогам объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа DFS\***

Параметр	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Отношение рисков по сравнению с АС→Р (95% ДИ) р-значение
Выживаемость без признаков заболевания Количество пациентов с событием (%)	261 (15.5)	133 (8.0)	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001
Отдаленный рецидив Количество пациентов с событием	193 (11.5)	96 (5.7)	0.47 (0.37, 0.60) p<0.0001
Летальный исход (OS): Количество пациентов с событием	92 (5.5)	62 (3.7)	0.67 (0.48, 0.92) p=0.014**

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

\* при медиане продолжительности последующего наблюдения 1.8 года у пациентов из группы АС→Р и 2.0 года у пациентов из группы АС→РН

\*\* р-значение для OS не пересекло предварительно заданную статистическую границу при сравнении схем АС→РН и АС→Р.

Для первичной конечной точки DFS добавление препарата Герцептин 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 АС→РН (Герцептин).

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 препарата Герцептин, его добавление к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска рецидива заболевания на 52%. Добавление препарата Герцептин 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 АС→РН). Применение схемы АС→РН привело к статистически значимому улучшению показателя OS по сравнению с применением схемы АС→Р (стратифицированное ОР=0.64; 95% ДИ [0.55, 0.74]; логранговый критерий р-значения <0.0001). К 8 годам частота выживаемости составила 86.9% в группе АС→РН и 79.4% в группе АС→Р, 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 7:

**Таблица 7. Окончательный анализ OS по результатам совместного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831**

Параметр	АС→Р (n=2032)	АС→РН (n=2031)	р-значение по сравнению с АС→Р	Отношение рисков по сравнению с АС→Р

				(95% ДИ)
Летальный исход (OS): Количество пациентов с событием (%)	418 (20.6%)	289 (14.2%)	<0.0001	0.64 (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 ОР=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 АС→Р перешли в группу лечения препаратом Герцептин. К 8 годам частота DFS составила 77.2% (95% ДИ: 75.4, 79.1) в группе АС→РН с абсолютным преимуществом в 11.8%, по сравнению с группой АС→Р.

В исследовании BCIRG 006 препарат Герцептин назначали либо в комбинации с доцетакселом после химиотерапии по схеме АС (АС→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.

Препарат Герцептин 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 8 и 9. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2.9 года в группе АС→D, а в группах АС→DH и DCarbH - по 3.0 года.

**Таблица 8. Анализ эффективности по результатам исследования BCIRG 006, схема АС→D по сравнению со схемой АС→DH**

Параметр	АС→D (n=1073)	АС→DH (n=1074)	Отношение рисков по сравнению с АС→D (95% ДИ) р-значение
Выживаемость без признаков заболевания Количество пациентов с событием	195	134	0.61 (0.49, 0.77) p<0.0001
Отдаленный рецидив Количество пациентов с событием	144	95	0.59 (0.46, 0.77) p<0.0001
Летальный исход (OS) Количество пациентов с событием	80	49	0.58 (0.40, 0.83) p=0.0024

АС→D = доксорубицин + циклофосфамид, затем доцетаксел; АС→DH = доксорубицин + циклофосфамид, затем – доцетаксел + трастузумаб; ДИ = доверительный интервал

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

Параметр	АС→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Отношение рисков по сравнению с АС→D (95% ДИ)
Выживаемость без признаков заболевания Количество пациентов с событием	195	145	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003
Отдаленный рецидив Количество пациентов с событием	144	103	0.65 (0.50, 0.84) p=0.0008
Летальный исход (OS) Количество пациентов с событием	80	56	0.66 (0.47, 0.93) p=0.0182

АС→D = доксорубицин + 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 АС→DH (препарат Герцептин) и на 4.6% выше (85.5% по сравнению с 80.9%) в группе DCarbH (препарат Герцептин) по сравнению с группой АС→D.

В исследовании BCIRG 006 у 213 из 1075 пациентов в группе DCarbH (TCH), у 221 из 1074 пациентов в группе АС→DH (АС→TH) и у 217 из 1073 пациентов в группе АС→D (АС→T) общее состояние по шкале Карновского составило ≤90 (80 или 90). В этой подгруппе пациентов не было отмечено преимуществ по показателю DFS (OR=1.16, 95% ДИ [0.73, 1.83] для схемы DCarbH (TCH) по сравнению со схемой АС→D (АС→T); OR=0.97, 95% ДИ [0.60, 1.55] для схемы АС→DH (АС→TH) 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 10:

**Таблица 10. 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→PH (по сравнению с АС→P) (NSABP B-31 и NCCTG N9831)*	АС→DH (по сравнению с АС→D) (BCIRG 006)	DCarbH (по сравнению с АС→D) (BCIRG 006)
Анализ первичной эффективности Отношение рисков для DFS (95% ДИ) p-значение	0.48 (0.39, 0.59) p<0.0001	0.61 (0.49, 0.77) p<0.0001	0.67 (0.54, 0.83) p=0.0003

Анализ эффективности при долгосрочном последующем наблюдении** Отношения рисков для DFS (95% ДИ) р-значение	0.61 (0.54, 0.69) p<0.0001	0.72 (0.61, 0.85) p<0.0001	0.77 (0.65, 0.90) p=0.0011
Ретроспективный исследовательский анализ событий DFS и симптоматических кардиальных событий Долгосрочное последующее наблюдение** Отношения рисков (95% ДИ)	0.67 (0.60, 0.75)	0.77 (0.66, 0.90)	0.77 (0.66, 0.90)

А: доксорубин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; H: трастузумаб

ДИ = доверительный интервал

\*Во время проведения окончательного анализа DFS. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 1.8 года в группе AC→P и 2.0 года в группе AC→PH

\*\*Медиана долгосрочного последующего наблюдения для совместного анализа клинических исследований составила 8.3 года (диапазон: 0.1 до 12.1) в группе AC→PH и 7.9 года (диапазон: 0.0 до 12.2) в группе AC→P; Медиана долгосрочного последующего наблюдения для клинического исследования BCIRG 006 составила 10.3 года в обеих группах AC→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 AC→DH

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

#### Лекарственная форма препарата для внутривенного введения

Результаты сравнения эффективности комбинации Герцептин+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 препарата Герцептин и неoadъювантной химиотерапии, включающей антрациклины и таксаны, после которого следовал адъювантный курс лечения препаратом Герцептин с общей продолжительностью лечения 1 год. В исследование были включены пациенты с впервые выявленной местнораспространенной (стадия III) или воспалительной формой pPMЖ. Пациенты с HER2-позитивными опухолями были рандомизированы для получения неoadъювантной химиотерапии совместно с неoadъювантным-адъювантным лечением препаратом Герцептин или только неoadъювантной химиотерапии.

В исследовании MO16432 препарат Герцептин (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели) назначали совместно с 10 циклами неoadъювантной 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 адъювантной терапии препаратом Герцептин (до завершения лечения продолжительностью 1 год).

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования MO16432, обобщены в Таблице 11. Медиана продолжительности последующего наблюдения в группе препарата Герцептин составила 3.8 года.

**Таблица 11. Результаты эффективности, полученные в ходе исследования MO16432**

Параметр	Химиотерапия + Герцептин (n=115)	Только химиотерапия (n=116)	
Бессобытийная выживаемость Количество пациентов с событием	46	59	ОР (95% ДИ) 0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275
Общий патоморфологический полный ответ* (95% ДИ)	40% (31.0, 49.6)	20.7% (13.7, 29.2)	p=0.0014
Общая выживаемость Количество пациентов с событием	22	33	ОР (95% ДИ) 0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555

\*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 препаратом Герцептин на 13% (65% по сравнению с 52%).

*Лекарственная форма препарата для подкожного введения*

Дизайн исследования ВО22227 с определением комбинированных первичных конечных точек для оценки фармакокинетики и эффективности ( $C_{trough}$  трастузумаба перед введением дозы в цикле 8 и pCR на момент радикального хирургического вмешательства, соответственно) был разработан с целью доказательного подтверждения не меньшей эффективности терапии препаратом Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения. В общей сложности, 595 пациентов с HER2-позитивным, операбельным или местно-распространенным РМЖ, включая воспалительные формы, получили по 8 циклов лечения препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения или в лекарственной форме для подкожного введения совместно с химиотерапией (4 цикла доцетаксела в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии, затем 4 цикла FEC (5-фторурацил в дозе 500 мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> внутривенного струйно или в виде инфузии), после чего следовало хирургическое вмешательство, и далее - на протяжении 10 дополнительных циклов в течение, в общей сложности, 1 года, терапия препаратом Герцептин в лекарственной форме для внутривенного или подкожного введения в зависимости от исходной рандомизации.

В результате анализа комбинированной первичной конечной точки оценки эффективности, показатель pCR, определяемый как отсутствие инвазивных опухолевых клеток в молочной железе, составил 40.7% (95% ДИ: 34.7, 46.9) в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и 45.4% (95% ДИ: 39.2%, 51.7%) в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (разница 4.7% в пользу группы подкожной формы). Нижняя граница одностороннего 97.5% доверительного интервала для разницы в показателях pCR составила 4.0, установив не меньшую эффективность препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в отношении комбинированной первичной конечной точки.

**Таблица 12. Обобщенные данные по полному патоморфологическому ответу (pCR)**

	Герцептин в/в (N=263)	Герцептин п/к (N=260)
pCR (отсутствие инвазивных опухолевых клеток в ткани молочной железы)	107 (40.7%)	118 (45.4%)
Пациенты с отсутствием клинического ответа	156 (59.3%)	142 (54.6%)
Точный 95% ДИ для pCR*	(34.7; 46.9)	(39.2; 51.7)
Разница pCR (п/к минус в/в)	4.70	
Нижняя граница одностороннего 97.5% ДИ для разницы pCR**	-4.0	

\*Доверительный интервал для одновыборочного биномиального критерия с использованием метода Пирсона-Клоппера

\*\*В данном расчете использовалась поправка на непрерывность Андерсона и Хоука (1986)

Анализ более длительного периода последующего наблюдения с медианой более 40 месяцев подтвердил не меньшую эффективность препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с препаратом Герцептин для внутривенного введения со сравнимыми результатами бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (OS) (уровень 3-х летней EFS составил 73% в группе внутривенной формы и 76% – в группе подкожной формы, уровни 3-х летней OS – 90% в группе внутривенной формы и 92% в группе подкожной формы).

Информацию о комбинированной первичной конечной точке не меньшей эффективности в отношении ФК, равновесное значение  $C_{trough}$  трастузумаба в момент окончания лечебного Цикла 7, см. в разделе 5.2 «Фармакокинетические свойства». Сравнительный профиль безопасности см. в разделе 4.8.

Окончательный анализ с медианой продолжительности последующего наблюдения более 70 месяцев продемонстрировал аналогичные результаты по показателям EFS и OS у пациентов, которые получали препарат Герцептин в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения. Частота 6-летней EFS составила 65% в обеих группах (ITT-популяция: ОР=0.98 [95% ДИ: 0.74; 1.29]) и частота 6-летней OS - 84% в обеих группах (ITT-популяция: ОР=0.94 [95% ДИ: 0.61; 1.45]).

Исследование MO28048 по изучению безопасности и переносимости препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в качестве адьювантной терапии у пациентов с HER2-позитивным pPMЖ, которые были зачислены в когорту для получения препарата Герцептин подкожно в виде раствора для инъекций во флаконах (N=1868, включая 20 пациентов, получавших неоадьювантную терапию) или в когорту для получения препарата Герцептин подкожно через систему для автоматического введения (N=710, включая 21 пациента, получавшего неоадьювантную терапию), завершилось без выявления новых сигналов безопасности. Результаты соответствовали известному профилю безопасности препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения и для подкожного введения. Кроме того, лечение пациентов с низкой массой тела препаратом Герцептин для подкожного введения в фиксированной дозе в адьювантном режиме при pPMЖ не ассоциировалось с повышенным риском в отношении безопасности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений по сравнению с пациентами с большей массой тела. Окончательные результаты из исследования BO2227 при медиане продолжительности последующего наблюдения более 70 месяцев также соответствовали известному профилю безопасности препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, новые сигналы безопасности не выявлены.

#### Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило требование обязательного предоставления результатов исследований применения препарата Герцептин во всех

подгруппах детской популяции в отношении рака молочной железы (см. информацию о применении у детей в разделе 4.2).

## 5.2 Фармакокинетические свойства

В исследовании фазы III BO22227 фармакокинетику трастузумаба, вводимого подкожно в фиксированной дозе 600 мг каждые 3 недели, сравнивали с таковой при внутривенном введении (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели). Показатели фармакокинетики комбинированной первичной конечной точки  $C_{trough}$  перед введением следующей дозы Цикла 8, свидетельствуют о достижении не меньшей эффективности применения препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения с учетом массы тела.

В исследовании в неоадьювантной фазе лечения среднее значение  $C_{trough}$  перед введением следующей дозы Цикла 8 было выше в группе препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения (78.7 мкг/мл) по сравнению с группой препарата Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения (57.8 мкг/мл). В адьювантной фазе терапии средние значения  $C_{trough}$  перед введением следующей дозы Цикла 13 составили 90.4 мкг/мл и 62.1 мкг/мл, соответственно. По данным из исследования BO22227 равновесное состояние при внутривенном введении препарата было достигнуто в Цикле 8. При применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения концентрации достигали приблизительно равновесного состояния после Цикла 7 (до введения в Цикле 8) с незначительным увеличением концентрации (<15%) вплоть до Цикла 13. Среднее значение  $C_{trough}$  перед применением подкожной формы в Цикле 18 составило 90.7 мкг/мл было схожим с показателем в Цикле 13, что может свидетельствовать об отсутствии дальнейшего повышения концентрации после Цикла 13.

Медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) после применения подкожной формы препарата составила приблизительно 3 дня с высокой индивидуальной вариабельностью (диапазон 1-14 дней). Среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) препарата Герцептин было, как и ожидалось, более низким при введении подкожной формы препарата (149 мкг/мл), чем при применении формы для внутривенного введения (значение на момент окончания инфузии: 221 мкг/мл).

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-21}$ ) после Цикла 7 было приблизительно на 10% выше при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с применением препарата для внутривенного введения, при этом среднее значение  $AUC$  составило 2268 мкг/мл×сут и 2056 мкг/мл×сут, соответственно. Показатель  $AUC_{0-21}$  после Цикла 12 был приблизительно на 20% выше при применении препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения, при этом среднее значение  $AUC$  составило 2610 мкг/мл×сут и 2179 мкг/мл×сут, соответственно. В связи с выраженным влиянием массы тела на клиренс трастузумаба и с использованием фиксированной дозы для подкожного введения, разница в экспозиции между подкожной и внутривенной лекарственной формой зависит от массы тела: у пациентов с массой тела <51 кг среднее равновесное значение  $AUC$  трастузумаба было примерно на 80% выше при подкожном введении, чем при внутривенном введении, тогда как при массе тела >90 кг значение  $AUC$  было на 20% ниже после подкожного введения по сравнению с внутривенным введением.

Модель популяционной фармакокинетики с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры была построена с использованием обобщенных данных о лекарственных формах для подкожного и внутривенного введения, полученных в ходе исследования фазы III BO22227, для описания наблюдаемых фармакокинетических концентраций после внутривенного и подкожного введения препарата Герцептин у

пациентов с рРМЖ. Расчетная биодоступность трастузумаба при подкожном введении составляла 77.1%, расчетная константа скорости всасывания первого порядка – 0.4 день<sup>-1</sup>. Линейный клиренс составил 0.111 л/сутки и объем распределения в центральной камере ( $V_c$ ) – 2.91 л. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментена составили 11.9 мг/сутки для максимальной скорости ( $V_{max}$ ) и 33.9 мкг/мл для константы ( $K_m$ ). Масса тела и сывороточная аланинаминотрансфераза (АЛТ) продемонстрировали статистически значимое влияние на фармакокинетику, однако моделирование продемонстрировало, что коррекция дозы у пациентов с рРМЖ не требуется. Прогнозируемые значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (медиана 5-й – 95-й перцентили) для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения у пациентов с рРМЖ представлены в Таблице 13.

**Таблица 13. Прогнозируемые значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (медиана 5-й – 95-й перцентили) для препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с рРМЖ**

Тип первичной опухоли и режим введения	Цикл	N	$C_{min}$ (мкг/мл)	$C_{max}$ (мкг/мл)	AUC <sub>0-21</sub> (мкг×сут/мл)
Герцептин п/к в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с рРМЖ	Цикл 1	297	28.2 (14.8 - 40.9)	79.3 (56.1 - 109)	1065 (718 - 1504)
	Цикл 7 (равновесное состояние)	97	75.0 (35.1 - 123)	149 (86.1 - 214)	2337 (1258 - 3478)

#### *Элиминация трастузумаба*

Период вымывания трастузумаба после применения препарата Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения оценивали с использованием популяционной фармакокинетической модели. Результаты моделирования продемонстрировали, что по крайней мере у 95% пациентов концентрация трастузумаба в сыворотке крови достигает значения <1 мкг/мл (что составляет около 3% от рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{min,ss}$ ) или соответствует выведению 97% препарата) к 7 месяцам.

### **5.3 Данные доклинической безопасности**

#### *Препарат Герцептин в лекарственной форме для внутривенного введения*

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

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

#### *Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения*

Было проведено исследование токсичности при однократном введении доз у кроликов и 13-недельное исследование токсичности при повторном введении доз у яванских макаков. Исследование на кроликах проводилось непосредственно для изучения местнораздражающего действия. 13-недельное исследование было проведено для

подтверждения того, что изменение способа введения и использование нового вспомогательного вещества – рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (rHuPH20) – не оказывает влияния на характеристики безопасности препарата Герцептин. Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения хорошо переносился местно и системно.

Гиалуронидаза обнаружена в большинстве тканей человеческого организма. Стандартные доклинические исследования токсичности при повторном введении доз, включая конечные точки оценки фармакологической безопасности, не выявили особых рисков в результате применения рекомбинантной человеческой гиалуронидазы для людей. Исследования репродуктивной токсичности rHuPH20 выявили эмбриофетальную токсичность при высокой системной экспозиции у мышей, но не продемонстрировали тератогенного потенциала.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1 Перечень вспомогательных веществ**

Гиалуронидаза рекомбинантная человеческая (rHuPH20)

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

$\alpha,\alpha$ -трегалозы дигидрат

L-метионин

Полисорбат 20

Вода для инъекций

### **6.2 Несовместимость**

Препарат Герцептин в лекарственной форме для подкожного введения является готовым к применению раствором, который нельзя растворять или смешивать с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между препаратом Герцептин для подкожного введения и шприцами из полипропилена или поликарбоната, иглами для переноса и инъекционными иглами из нержавеющей стали и защитным колпачком Луера из полиэтилена не выявлено.

### **6.3 Срок годности**

21 месяц

Не применять по истечении срока годности.

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

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С, в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **6.5 Форма выпуска и упаковка**

По 5 мл препарата в стеклянный флакон (стекло гидролитического типа 1 ЕФ/ФСША), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона. С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

### **6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Перед введением препарат Герцептин следует проверить визуально на предмет отсутствия механических примесей или изменения цвета.

Препарат Герцептин предназначен только для однократного применения.

После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 28 дней при температуре 2-8 °С и в течение 6 часов (суммарное

время во флаконе и шприце) при комнатной температуре (не выше 30 °С) при рассеянном дневном освещении.

Поскольку препарат Герцептин не содержит antimicrobных консервантов, с микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется немедленно, то подготовку к введению следует осуществлять в контролируемых и валидированных асептических условиях. После забора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу, использованную для переноса раствора, на иглу с защитным колпачком во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Игла для выполнения подкожной инъекции устанавливается непосредственно перед самой инъекцией, после чего объем раствора в шприце доводится до 5 мл.

Любое неиспользованное количество лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

#### **6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124,  
4070 Basel Switzerland  
тел. + 41 61 688 11 11  
факс: 41 61 691 93 91  
info@roche.com

#### **7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Претензии потребителей направлять по адресу:

ТОО «Рош Казахстан»  
Республика Казахстан,  
050051, г. Алматы, проспект Достык, д. 210  
Тел: +7 (727) 321 24 24  
kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

РК-ЛС-5№022261

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 14 июля 2016 года

Дата подтверждения регистрации: 26 июля 2021 года

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного средства доступна на официальном сайте [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)