

4136 - 2016

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**ГЕРЦЕПТИН® (HERCEPTIN®)****1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Герцептин®, 440 мг лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Международное непатентованное наименование: Трастузумаб (Trastuzumab)

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

Трастузумаб – гуманизированное моноклональное антитело IgG1, полученное с помощью культуры клеточной суспензии млекопитающих (яичника китайского хомячка) и очищенного с применением аффинной и ионообменной хроматографии, включая специальные процедуры инактивации и удаления вирусов.

2.2. Качественный и количественный состав

1 флакон содержит:

действующее вещество: трастузумаб – 440 мг;

Восстановленный раствор содержит 21 мг/мл трастузумаба.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению****Рак молочной железы**

Перед началом лечения препаратом Герцептин® необходимо установить наличие гиперэкспрессии HER2 опухолевой ткани пациента с помощью метода иммуногистохимии (уровень 3+) или молекулярной биологии (определение амплификации гена HER2 с использованием флуоресцентной гибридизации *in situ* [FISH] или хромогенной гибридизации *in situ* [CISH]), точным и валидированным методом.

Метастатический рак молочной железы

Герцептин® показан для лечения взрослых пациентов с HER2 положительным метастатическим раком молочной железы (мРМЖ):

- в качестве монотерапии для лечения пациентов, получивших не менее двух режимов химиотерапии для лечения метастатического заболевания. Предшествующая химиотерапия должна включать, по крайней мере, один антрациклин и один таксан, кроме пациентов, непригодных для такой химиотерапии. У пациентов с раком молочной железы с положительным гормонорецепторным статусом в случае неэффективности предшествующей гормонотерапии, кроме пациентов, неподходящих для гормонотерапии;

- в комбинации с паклитакселом, для лечения пациентов которые не получали химиотерапию метастатического заболевания и для пациентов неподходящих на лечение антрациклинами;

- в комбинации с доцетакселом для лечения пациентов которые не получали химиотерапию метастатического заболевания;

- в комбинации с ингибитором ароматазы для лечения пациентов в постменопаузе с метастатическим раком молочной железы с положительным гормональным статусом, ранее не получавших лечения трастузумабом.

Рак молочной железы на ранней стадии

4136 - 2016

Герцептин® показан для лечения пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы:

- после проведения хирургического вмешательства, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и (если применимо) лучевой терапии,
- после проведения адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом в комбинации с паклитакселом или доцетакселом,
- в комбинации с адъювантной химиотерапией доцетакселом и карбоплатином,
- в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной терапией препаратом Герцептин® при местнораспространенном (в том числе воспалительном) раке молочной железы или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Метастатический рак желудка или рак пищеводно-желудочного соединения

Герцептин® в комбинации с капецитабином или внутривенной формой 5-фторурацила и цисплатином показан для лечения пациентов с HER2-позитивной метастатической аденокарциномой желудка или пищеводно-желудочного соединения, которые до этого не получали противоракового лечения метастатического заболевания. Герцептин® должен применяться только у пациентов с метастатическим раком желудка с установленной опухолевой гиперэкспрессией HER2 ИГХ 3+ либо ИГХ 2+, подтвержденным положительным результатом FISH+ или усиленной серебром *in situ* гибридизации (SISH).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Важно, чтобы лечение препаратом Герцептин® было начато под наблюдением квалифицированного врача с опытом лечения онкологических пациентов.

Перед началом терапии обязательно исследование HER2 статуса (см. раздел 5).

Во избежание ошибок в применении назначенных лекарственных средств необходимо обязательно проверять этикетки на инъекционных флаконах, чтобы удостовериться в том, что приготовленный и вводимый препарат – это именно Герцептин® (трастузумаб), а не Кадсила® (трастузумаб эмтанзин).

Для обеспечения прослеживаемости биотехнологически произведенных лекарственных средств рекомендуется фиксировать торговое наименование и номер партии при каждом использовании во время лечения.

Метастатический рак молочной железы – еженедельная схема

Герцептин® должен применяться в качестве внутривенной инфузии. Не следует использовать внутривенное болюсное введение.

Ниже указаны рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы как для режима монотерапии, так и для комбинации с химиотерапией:

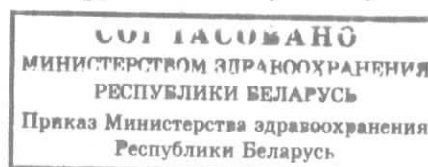
Монотерапия

Нагрузочная доза

Рекомендуемая нагрузочная доза препарата Герцептин® составляет 4 мг/кг массы тела, с введением ее в течение 90 минут в виде внутривенной инфузии.

Поддерживающие дозы

Рекомендуемая еженедельная поддерживающая доза препарата Герцептин® составляет 2 мг/кг массы тела с допустимой продолжительностью инфузии 30 минут в случае хорошей переносимости начальной дозы.



4136 - 2016

Комбинированная терапия с паклитакселом или доцетакселом

Дозы препарата Герцептин® в комбинированной терапии не отличаются от доз при проведении монотерапии. Введение паклитаксела или доцетаксела проводится на следующий день после введения первой дозы препарата Герцептин®. В последующем введение паклитаксела или доцетаксела может осуществляться с 3-недельными интервалами непосредственно после введения поддерживающих доз препарата Герцептин®, если предыдущие введения препарата хорошо переносились.

Информацию о дозах паклитаксела или доцетаксела смотрите в соответствующих общих характеристиках лекарственного препарата.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

Дозы препарата Герцептин® в комбинированной терапии не отличаются от доз при проведении монотерапии. В базовом исследовании введение препаратов Герцептин® и анастрозол осуществлялось в День 1. Ограничений по интервалам между введениями данных средств установлено не было. Информацию о дозах анастрозола смотрите в соответствующей инструкции по применению. В том случае, если пациент получал тамоксифен, его применение необходимо прервать, по крайней мере, за день до начала комбинированной терапии.

Метастатический рак молочной железы – 3-недельная схема

В качестве альтернативы еженедельному применению также рекомендована следующая 3-недельная схема как при монотерапии, так и в комбинации с паклитакселом, доцетакселом или ингибитором ароматазы.

Нагрузочная доза препарата Герцептин® составляет 8 мг/кг массы тела с последующим введением через 3 недели дозы 6 мг/кг массы тела. Введение последующих поддерживающих доз препарата Герцептин® 6 мг/кг массы тела проводится с 3-недельными интервалами. Препарат вводится инфузионно, приблизительно в течение 90 минут. В случае хорошей переносимости начальной дозы продолжительность инфузии поддерживающей дозы может составлять 30 минут.

Ранний рак молочной железы

Следующие схемы лечения препаратом Герцептин® применяются до появления рецидива или суммарно в течение 52 недель (1 год).

Еженедельное введение

При еженедельной схеме лечения нагрузочная доза составляет 4 мг/кг массы тела с последующим еженедельным введением доз 2 мг/кг массы тела.

Трехнедельное введение

При 3-недельной схеме лечения рекомендуемая нагрузочная доза препарата Герцептин® составляет 8 мг/кг массы тела. Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Герцептин® с 3-недельными интервалами составляет 6 мг/кг массы тела, с началом через 3 недели после введения начальной дозы.

В случае продолжения монотерапии препаратом Герцептин® после комбинации с химиотерапией, назначается доза 6 мг/кг с 3-недельными интервалами.

Информация об исследованиях комбинации препарата Герцептин® с химиотерапией представлена в разделе 5 клинических исследований при раннем раке молочной железы.

Распространенный рак желудка или рак пищеводно-желудочного соединения – 3-недельная схема

Нагрузочная доза составляет 8 мг/кг массы тела с последующим введением через 3 недели дозы 6 мг/кг массы тела. Введение поддерживающих доз препарата Герцептин®, составляющих 6 мг/кг массы тела, повторяют с 3-недельными интервалами. Препарат вводится

инфузионно, приблизительно в течение 90 минут. В случае хорошей переносимости начальной дозы продолжительность инфузии поддерживающей дозы может составлять 30 минут.

Рак молочной железы (ранний или метастатический), метастатический рак желудка или рак пищеводно-желудочного соединения

Длительность применения

Пациентов с метастатическим раком молочной железы или распространенным раком желудка и раком пищеводно-желудочного соединения следует лечить препаратом Герцептин® до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты с ранним раком молочной железы должны получать лечение в течение 1 года или до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что произойдет раньше). Не рекомендуется продолжать лечение раннего рака молочной железы более 1 года (см. раздел 5).

Пропуск дозы

В том случае, если пропуск планового введения препарата Герцептин® составляет 1 неделю и менее, как можно скорее следует ввести стандартную поддерживающую дозу (еженедельная схема: 2 мг/кг массы тела; 3-недельная схема: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Далее вводить препарат в поддерживающей дозе через 7 дней или 21 день в соответствии с еженедельным режимом или режимом каждые 3 недели, соответственно.

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

Коррекция дозы

При возникновении инфузионной реакции следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата и тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов (см. раздел 4.4). В ходе проведения клинических исследований уменьшение дозы не проводилось. Лечение препаратом Герцептин® может быть продолжено в фазах обратимой, индуцированной химиотерапией, миелосуппрессии, однако пациенты должны находиться под тщательным наблюдением в данный период во избежание осложнений нейтропении. По поводу информации об уменьшении дозы или продлении интервалов при проведении химиотерапии следует обращаться к специальным инструкциям.

Если фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) снижается на 10 % или более в сравнении с исходным уровнем или падает ниже 50 %, лечение препаратом Герцептин® следует приостановить и повторно оценить ФВЛЖ не позднее, чем, приблизительно, через 3 недели. Если за время лечения ФВЛЖ не улучшилась или она продолжает снижаться, либо если развилась клинически значимая сердечная недостаточность, следует незамедлительно отменить Герцептин®, за исключением отдельных случаев, когда польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Пожилые пациенты

Согласно имеющимся данным, биодоступность препарата Герцептин® не зависит от возраста (см. раздел 5.2).

В ходе клинических исследований у пациентов ≥ 65 лет уменьшение дозы препарата не проводилось.

Применение у детей и подростков

Применение и безопасность препарата Герцептин® у детей и подростков ≤ 18 лет не изучались.

4136 - 2016

Пропуск приема дозы

Если пациент пропустил прием дозы препарата Герцептин в течение не более одной недели, то обычная поддерживающая доза (недельная схема лечения: 2 мг/кг массы тела; 3-недельная схема лечения: 6 мг/кг массы тела) должна быть принята как можно скорее (не следует ждать следующего планового цикла лечения). Последующие поддерживающие дозы препарата Герцептин должны приниматься в соответствии с недельной или 3-недельной схемой лечения через 7 или 21 день.

Если пациент пропустил прием дозы препарата Герцептин в течение более одной недели, следует повторно ввести начальную дозу в течение примерно 90 минут как можно скорее (недельная схема лечения: 4 мг/кг массы тела; 3-недельная схема лечения: 8 мг/кг массы тела). Последующие поддерживающие дозы препарата Герцептин (недельная схема лечения: 2 мг/кг; 3-недельная схема лечения: 6 мг/кг) должны быть введены в соответствии с недельной или 3-недельной схемой лечения через 7 или 21 день.

4.3. Противопоказания

Герцептин® противопоказан пациентам с установленной гиперчувствительностью к трастузумабу, белкам клеток яичника китайского хомячка (СНО), вспомогательным веществам или компонентам растворителя.

При метастатическом раке молочной железы или адъювантном лечении не следует применять Герцептин® и антрациклины одновременно. В случае неоадъювантного лечения одновременное применение препарата Герцептин® и антрациклинов должно проводиться с осторожностью и только у пациентов, не получавших химиотерапии.

Герцептин® противопоказан пациентам с одышкой в состоянии покоя вследствие распространенности онкологического процесса или сопутствующих заболеваний.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В целях улучшения возможности отслеживания биологических препаратов торговое название препарата Герцептин® должно быть четко записано в карте пациента. Замена на другое биологическое лекарственное средство требует согласия врача, назначающего препарат. Сведения в данной инструкции по применению касаются исключительно препарата Герцептин®.

Герцептин® для многократного применения (бензиловый спирт)

Бензиловый спирт (консервант, входящий в состав бактериостатической воды для инъекций) вызывал токсические реакции у новорожденных и детей до 3 лет, включая проблемы с дыханием («гаспинг-синдром»). У пациентов с установленной гиперчувствительностью к бензиловому спирту, Герцептин® 440 мг следует восстанавливать исключительно водой для инъекций, из флакона необходимо извлекать только разовую дозу, неиспользованный остаток препарата необходимо утилизировать.

Инфузионные реакции

Во время лечения препаратом Герцептин® наблюдались инфузионные реакции, в отдельных случаях тяжелые (типичные симптомы: одышка, гипотония, тошнота, высокая температура, бронхоспазм, тахикардия, крапивница, кожная сыпь и другие). Эти нежелательные реакции могут появляться как в рамках реакции, обусловленной инфузиями, так и в виде отсроченных реакций. Для снижения риска появления инфузионных реакций может быть назначена премедикация.

Необходимо наблюдать пациентов на предмет развития инфузионных реакций. Прерывание инфузии может способствовать ослаблению подобных симптомов. Инфузия может быть продолжена после их затихания. Данные симптомы могут быть купированы анальгетиками/антипиретиками, такими как петидин или парацетамол, или антигистаминными средствами, такими как дифенгидрамин. Тяжелые реакции успешно поддавались контролю симп-

томатической терапией, например, кислородом, бета-агонистами и кортикостероидами. В редких случаях данные реакции сопряжены с возможным летальным клиническим исходом. Пациенты с одышкой в состоянии покоя вследствие распространенности онкологического процесса или сопутствующих заболеваний подвержены большему риску летальных инфузионных реакций. Следовательно, данная категория пациентов не должна получать лечение препаратом Герцептин® (см. раздел 4.3).

Иногда представляет сложность клинически дифференцировать инфузионные реакции от реакций гиперчувствительности.

Кардиотоксичность

Общие факторы, которые необходимо учитывать

У пациентов, получающих лечение препаратом Герцептин®, существует повышенный риск развития приобретенной сердечной недостаточности функциональных классов II-IV по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов (NYHA) либо бессимптомных нарушений функции сердца. Данный факт имел место при проведении монотерапии препаратом Герцептин® или в комбинации с таксанами, после терапии антрациклинами (доксорубицином или эпирубицином). Степень тяжести сердечной недостаточности может варьировать от умеренной до тяжелой и привести к летальному исходу (см. раздел 4.8). Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с повышенным кардиальным риском (например, с гипертензией, установленной ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, диастолической дисфункцией, у пациентов пожилого возраста).

Не следует применять Герцептин® и антрациклины одновременно при метастатическом раке молочной железы или при адъювантной схеме лечения. При неоадъювантной схеме лечения одновременное применение препарата Герцептин® и антрациклинов должно проводиться с осторожностью и только у пациентов, не получавших ранее химиотерапии (см. раздел 4.3). Максимальная кумулятивная доза в случае низкодозовой терапии антрациклинами не должна превышать 180 мг/м² (доксорубицин) или 360 мг/м² (эпирубицин). В том случае, если пациенты получали лечение одновременно низкодозовыми антрациклинами и препаратом Герцептин® по неоадъювантной схеме, в послеоперационном периоде дополнительная цитотоксическая терапия применяться не должна. Клинический опыт применения неоадъювантной-адъювантной схемы лечения ограничен в отношении пациентов старше 65 лет.

Большинство кардиальных симптомов в виде побочных эффектов проявилось в течение первых 18 месяцев, вне зависимости от применяемой схемы лечения. В целом, их частота не возросла по прошествии 3 лет. В большинстве случаев дисфункции левого желудочка улучшение наступило после прерывания терапии препаратом Герцептин® и/или назначения кардиотропных лекарственных средств.

Основываясь на популяционном фармакокинетическом анализе доступных данных (см. раздел 5.2) трастузумаб может находиться в кровеносной системе вплоть до 7 месяцев после прекращения терапии препаратом Герцептин® внутривенно или подкожно. Пациенты, получающие антрациклины после окончания лечения препаратом Герцептин®, также, возможно, находятся в группе риска проявления кардиотоксичности.

Если это возможно, следует избегать назначения антрациклин-содержащей терапии в течение 7 месяцев после прекращения лечения препаратом Герцептин®.

До начала лечения препаратом Герцептин®, особенно в случае предшествующего лечения антрациклинами, пациенты должны пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA). Мониторинг с целью раннего выявления пациентов с дисфункцией сердца должен выполняться в виде оценки исходного состояния сердца, каждые 3 месяца во время лечения и каждые 6 месяцев после окончания лечения, до 24 месяцев после последнего введения препарата Герцептин®. Пациентам, получающим антрациклин-содержащую химиотерапию, рекомендован дальнейший ежегодный мониторинг, до 5 лет с момента последнего введения препарата Герцептин® или дольше, в

случае, если наблюдается постоянное уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

Если ФВЛЖ снижается на 10 % или более в сравнении с исходным уровнем или падает ниже 50 %, лечение препаратом Герцептин® следует приостановить и повторно оценить ФВЛЖ не позднее, чем приблизительно через 3 недели. Если за время лечения фракция выброса левого желудочка не улучшилась или она продолжает снижаться, либо если развилась клинически значимая сердечная недостаточность, следует незамедлительно отменить Герцептин®, за исключением отдельных случаев, когда польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением. Пациенты с бессимптомной дисфункцией сердца подлежат более частой оценке (например, каждые 6-8 недель). Если наблюдается постоянное снижение функции левого желудочка, однако остается бессимптомным, врачу следует рассмотреть возможность прекращения лечения, если клиническая польза от применения препарата Герцептин® не является очевидной.

Безопасность возобновления или продолжения лечения препаратом Герцептин® у пациентов с дисфункцией сердца проспективно изучена не была. Если на фоне терапии препаратом Герцептин® развиваются симптомы сердечной недостаточности, ее лечение следует проводить стандартными препаратами. Следует серьезным образом рассмотреть необходимость прекращения введения препарата Герцептин® у пациентов с клинически значимой сердечной недостаточностью, если только польза для пациента не превышает риски. В ходе базовых исследований состояние большинства пациентов с сердечной недостаточностью улучшилось после применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БАР) и бета-блокаторов.

Адьювантное и неоадьювантное лечение

Пациенты с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей медикаментозной поддержки, застойной сердечной недостаточностью, существующей или в анамнезе (класс II-IV ФК, NYHA), другой кардиомиопатией, сердечной аритмией, требующей лечения, клинически значимым клапанным пороком сердца, резистентной гипертензией (допускалось наличие контролируемой стандартными медикаментозными средствами) и гемодинамическим стабильным экссудативным перикардитом были исключены из клинических исследований препарата Герцептин® при адьювантном лечении рака молочной железы.

У пациентов с ранним раком молочной железы наблюдалось увеличение частоты симптомов кардиологических событий и их бессимптомных форм при введении препарата Герцептин®, которому предшествовала антрациклин-содержащая терапия, в сравнении с неантрациклиновой схемой лечения, доцетакселом или карбоплатином. Частота была выше при одновременном применении препарата Герцептин® с таксанами, в сравнении с их последовательным применением. Вне зависимости от применяемой схемы лечения, большинство симптомов кардиологических событий было отмечено в первые 18 месяцев.

Факторами риска возникновения кардиологических событий были пожилой возраст (>50 лет), низкий исходный уровень и уменьшение ФВЛЖ (<55 %), низкие показатели ФВЛЖ до или после начала лечения паклитакселом, препаратом Герцептин®, и предшествующее или одновременное применение антигипертензивных лекарственных средств. У пациентов, получавших Герцептин® по завершении адьювантной химиотерапии, риск дисфункции сердца был сопряжен с более высокой кумулятивной дозой антрациклина, введенной до начала лечения препаратом Герцептин®, и высоким индексом массы тела (ИМТ >25кг/м²).

Реакции со стороны легких

калия -

вании препарата Герцептин® на постмаркетинговом этапе (см. раздел 4.8). Данные события иногда приводили к летальному исходу и могут являться симптомами как инфузионной ре-

4136 - 2016

акции, так и реакции замедленного типа. Кроме того, были зарегистрированы случаи интерстициальной болезни легких, а также инфильтратов легких, острого респираторного дистресс-синдрома, пневмонии, пневмонита, плеврального выпота, респираторного дистресса, острого отека легких и дыхательной недостаточности.

Факторы риска, ассоциированные с интерстициальной болезнью легких, включают предшествующее или одновременное применение противоопухолевой терапии, ассоциированной с интерстициальной болезнью легких, например, терапии таксанами, гемцитабином, винорелбином и лучевой терапии. Пациенты с одышкой в состоянии покоя по причине осложнений вследствие прогрессирования онкологического процесса и сопутствующих заболеваний, могут находиться в группе повышенного риска возникновения легочных событий. Следовательно, таким пациентам не следует назначать препарат Герцептин®.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетическое/фармакодинамическое взаимодействие

Формального изучения взаимодействия препарата Герцептин® с другими лекарственными средствами на людях не проводилось. Имеющего клиническое значение взаимодействия между препаратом Герцептин® и лекарственными средствами сопутствующей терапии, которые применялись в клинических испытаниях, не наблюдалось.

В ходе исследований, в которых Герцептин® вводился в терапевтических дозах в сочетании с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика ни этих лекарственных средств, ни трастузумаба не изменялась.

Концентрации паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6-α-гидрокси-паклитаксела (РОН) и доксорубицинола (DOL)) в присутствии трастузумаба не изменялись. В то же время трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубицина [7-деокси-13-дигидро-доксорубицинона (D7D)]. Биологическая активность D7D и клинический эффект от повышения этого метаболита не выяснены. В присутствии паклитаксела и доксорубицина никаких изменений концентрации трастузумаба не наблюдалось.

Результаты одного небольшого субисследования взаимодействия лекарственных средств по оценке фармакокинетики капецитабина и цисплатина при их использовании с трастузумабом и без него показывают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина [(например, 5-фторурацила (5-FU)) при одновременном применении цисплатина или цисплатина с трастузумабом не изменялась. В то же время были отмечены более высокие концентрации и более продолжительный период полураспада самого капецитабина в сочетании с трастузумабом. Данные свидетельствуют также о том, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в сочетании с трастузумабом.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом Герцептин® и в течение 7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции (см. раздел 5.2).

Беременность

Герцептин® не следует применять во время беременности, если только возможная польза для матери не превышает возможный риск для плода.

В постмаркетинговый период у беременных женщин, получающих Герцептин®, были зарегистрированы случаи нарушения развития почек плода (например, гипоплазия почек) и/или функции в сочетании с олигогидрамнионом, некоторые из них были сопряжены с летальной легочной гипоплазией у плода. Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные методы контрацепции во время применения препарата Герцептин® и в

4136 - 2016

течение, по меньшей мере, 7 месяцев после завершения лечения (см. раздел 5.2). Беременные должны быть проинформированы о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная получает терапию препаратом Герцептин® или в случае наступления беременности во время лечения, или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей.

Лекарственный препарат оказывает негативный фармакологический эффект на беременность и/или плод и новорожденного ребенка.

Кормление грудью

Исследование, проведенное у лактирующих яванских макаков, с использованием доз до 25 раз превышающих недельную поддерживающую дозу для человека, 2 мг/кг препарата Герцептин® для внутривенного введения, продемонстрировало, что трастузумаб выделяется с молоком. Присутствие трастузумаба в сыворотке детенышей обезьян не было связано с каким-либо неблагоприятным воздействием на их рост или развитие от момента рождения до месячного возраста. Неизвестно, выделяется ли трастузумаб с молоком человека. Тем не менее, так как человеческий IgG попадает из сыворотки в грудное молоко, а потенциальный вред неизвестен, женщинам не следует кормить грудью во время терапии препаратом Герцептин®.

Фертильность

Испытания репродуктивной токсичности проводились на яванских макаках в дозах до 25 раз превышающих недельную поддерживающую дозу для человека, 2 мг/кг препарата Герцептин® для внутривенного введения, и не выявили признаков нарушения фертильности или вреда для плода. Наблюдался плацентарный перенос трастузумаба во время раннего (20-50-е дни беременности) и позднего (120-150-е дни беременности) периода развития плода. Тем не менее результаты исследований у животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

4.7. Влияние на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами

Герцептин® может оказывать незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами (см. раздел 4.8). Во время лечения препаратом Герцептин® могут возникнуть головокружение и сонливость. Пациентам с симптомами, связанными с применением препарата (см. раздел 4.4), должны быть предупреждены о необходимости не управлять транспортными средствами и не работать с механизмами, пока симптомы не ослабеют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, возникающими во время лечения препаратом Герцептин®, являются кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематологическая токсичность (особенно нейтропения), инфекции и нежелательные реакции со стороны легких.

Застойная сердечная недостаточность класса II-IV ФК по классификации NYHA (сердечная недостаточность) является частой нежелательной реакцией во время лечения препаратом Герцептин® и, в некоторых случаях, может привести к летальному исходу (см. раздел 4.4).

У приблизительно 49–54 % (у пациентов с метастатическим раком молочной железы) и 18–54 % (у пациентов с ранним раком молочной железы), проходящих лечение препаратом Герцептин®, проявляются инфузионные реакции разного рода. Тем не менее, большинство инфузионных нежелательных реакций протекают в легкой и средней степени тяжести (в соответствии с критериями NCI-CTC) и проявляются, главным образом, при первых введениях,

4136 - 2016

особенно во время первых трех инфузий с уменьшающейся частотой при последующих инфузиях. Реакции включают в себя, кроме прочего, озноб, лихорадку, тошноту, крапивницу, сыпь, одышку, бронхоспазм, тахикардию и гипотензию (см. также 4.4).

Серьезные анафилактические реакции, требующие немедленного дополнительного медицинского вмешательства, возникают очень редко, обычно при проведении первой или второй инфузии препарата Герцептин® (см. раздел 4.4).

Очень часто наблюдаются лейкопения, фебрильная нейтропения, анемия и тромбоцитопения. К частым побочным эффектам относится нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна.

Серьезные нежелательные реакции со стороны легких при лечении препаратом Герцептин® возникают редко, однако в некоторых случаях они ассоциировались с летальным исходом. К ним относятся инфильтраты легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легкого и дыхательная недостаточность (см. раздел 4.4).

Список нежелательных реакций

Частота нежелательных реакций представлена в соответствии с классификацией Медицинского словаря по нормативно-правовой деятельности (MedDRA): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при проведении монотерапии препаратом Герцептин® в виде внутривенной инфузии или в комбинации с химиотерапией в рамках базовых клинических испытаний и в пострегистрационный период.

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

Инфекции и паразитарные инвазии

Очень часто: инфекции (24 %), назофарингит (17 %).

Часто: цистит, грипп, фарингит, инфекции кожи, синусит, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, нейтропенический сепсис.

Частота неизвестна: менингит, бронхит.

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

Частота неизвестна: прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: нейтропения (47 %), анемия (28 %), фебрильная нейтропения (23 %), тромбоцитопения (16 %), лейкопения (15 %).

Частота неизвестна: гипопротромбинемия, лейкоз, иммунная тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

Часто: гиперчувствительность.

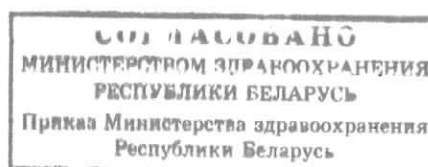
Редко: анафилактическая реакция, анафилактический шок.

Нарушения метаболизма и питания

Очень часто: анорексия (46 %), снижение массы тела (23 %), уменьшение аппетита (20 %), увеличение массы тела (15 %).

Частота неизвестна: гиперкалиемия, синдром лизиса опухоли.

4136 - 2016

Психические нарушения*Очень часто:* бессонница (11 %).*Часто:* депрессия, тревога.*Частота неизвестна:* летаргия, паранеопластическая мозжечковая дегенерация.**Нарушения со стороны нервной системы***Очень часто:* парестезии (50 %), головная боль (25 %), головокружение (21 %), дисгевзия (искажение вкусовых восприятий) (19 %), гипостезия (11 %), [§]тремор.*Часто:* нарушение вкуса, мышечный гипертонус, периферическая нейропатия, сонливость, оглушенность.*Частота неизвестна:* летаргия, кома, цереброваскулярные нарушения.**Нарушения со стороны органа зрения***Очень часто:* конъюнктивит (38 %), повышенное слезоотделение (21 %).*Часто:* сухость глаз.*Частота неизвестна:* отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку, выпадение бровей и/или ресниц.**Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта***Нечасто:* глухота.**Нарушения со стороны сердца****Очень часто:* снижение фракции выброса левого желудочка (11 %), [§]трепетание предсердий, [§]нарушение сердечного ритма.*Часто:* [§]суправентрикулярная тахикардия, застойная сердечная недостаточность, кардиомиопатия, [§]сердцебиение.*Нечасто:* перикардальный выпот.*Частота неизвестна:* кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм галопа, тахикардия. (в немецком варианте тоже тахикардия, но суправентрикулярная тахикардия это вид тахикардии...странно)**Нарушения со стороны сосудов***Очень часто:* приливы (17 %), лимфостаз (11 %).*Часто:* [§]гипотензия, [§]гипертензия, вазодилатация.**Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***Очень часто:* носовое кровотечение (18 %), ринорея (18 %), кашель (16 %), орофарингеальная дисфагия (15 %), одышка (14 %).*Часто:* астма, нарушения со стороны легких, экссудативный плеврит, пневмония.*Нечасто:* пневмонит, [§]удушье.*Частота неизвестна:* интерстициальная болезнь легких, включая инфильтрацию легких, легочный фиброз, дыхательная недостаточность, остановка дыхания, острый отек легких, бронхоспазм, отек гортани, одышка в положении лежа, одышка при физической нагрузке, икота, острый респираторный дистресс-синдром, снижение насыщения гемоглобина кислородом, гипоксия, дыхание Чейна-Стокса.**Желудочно-кишечные нарушения***Очень часто:* тошнота (78 %), диарея (50 %), рвота (50 %), стоматит (40 %), запор (27 %), боль в животе (20 %), диспепсия (14 %), [§]отек губ.*Часто:* сухость во рту, геморрой.*Нечасто:* панкреатит.*Частота неизвестна:* гастрит.

4136 - 2016

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: гепатоцеллюлярные повреждения, гепатит, болезненность в области печени.

Редко: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень часто: алопеция (94 %), ладонно-подошвенный синдром (26 %), сыпь (24 %), эритема (23 %), нарушение структуры ногтей (17 %), поражение ногтей (11 %), [§]отек лица.

Часто: акне, дерматит, сухость кожи, подкожное кровоизлияние, гипергидроз, макулопапулезная сыпь, зуд, онихоклазия.

Нечасто: крапивница.

Частота неизвестна: ангионевротический отек, онихорексис, синдром Стивенса-Джонсона.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень часто: миалгия (35 %), артралгия (28 %), [§]мышечная скованность.

Часто: артрит, боли в спине, боль в костях, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях, костно-мышечные боли.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: заболевание почек.

Частота неизвестна: мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность, дизурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Часто: мастит, боль в груди.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: инфузионные реакции (74 %), слабость (53 %), астения (51 %), гриппоподобный синдром (23 %), воспаление слизистой оболочки (23 %), периферический отек (17 %), озноб (15 %), боли (12 %), лихорадка (12 %), боль в груди (11 %).

Часто: отек, недомогание.

[§] – частота представляет собой сумму инцидентов нескольких слагаемых. Процентное соотношение для каждой нежелательной реакции не доступно.

Иммуногенность

В исследовании (BO22227) неоадьювантной-адьювантной терапии с медианой последующего наблюдения >70 месяцев у 10,1 % пациентов (30/296) были обнаружены антитела к трастузумабу (связанные с началом лечения или увеличением исходных показателей антител к трастузумабу на фоне терапии). Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены по сравнению с исходным уровнем у 2 из 30 пациентов, получавших препарат Герцептин® для внутривенного введения. Клиническая значимость этих антител неизвестна. Однако эти антитела к трастузумабу не оказали явного негативного воздействия на фармакокинетику и эффективность (определенную по полному морфологическому ответу (cPR)) или безопасность (определенную по частоте инфузионных реакций) трастузумаба.

*** Долгосрочное кардиологическое наблюдение при раннем раке молочной железы**

После достижения медианы последующего наблюдения 8 лет в исследовании BO16348, частота тяжелой хронической сердечной недостаточности (класс III и IV ФК, NYHA) после проведения терапии препаратом Герцептин® длительностью 1 год (комбинированный анализ двух терапевтических групп с препаратом Герцептин®) составляла 0,8 %, а частота легкой с симптомами и асимптомной дисфункции левого желудочка составила 4,6 %.

Обратимость тяжелой хронической сердечной недостаточности (определенной как последовательные, не менее двух, значения ФВЛЖ ≥ 50 % после события) была доказана для

4136 - 2016

71,4 % соответствующих пациентов. Обратимость легкой с симптомами и асимптомной дисфункции левого желудочка была продемонстрирована для 79,5 % соответствующих пациентов. Приблизительно 17 % пациентов с сердечной дисфункцией пришлось на период после окончания лечения препаратом Герцептин®.

Объединенный анализ исследования В-31, проведенного в рамках Национального проекта адъювантного хирургического лечения рака молочной железы и кишечника (NSABP), и исследования N9831, проведенного Северной центральной группой по лечению рака (NCCTG), при средней продолжительности последующих наблюдений, равной 8,1 годам, показал, что в группе АС→РН (доксорубицин и циклофосфамид плюс паклитаксел и трастузумаб) частота новых расстройств сердечной деятельности с учетом индивидуальных особенностей пациента, зарегистрированных по фракции выброса левого желудочка, в сравнении с анализом в группе АС→РН после последующих наблюдений средней продолжительностью 2,0 года, осталась неизменной: у 18,5 % пациентов группы АС→РН было зарегистрировано снижение фракции выброса левого желудочка на ≥ 10 % до уровня ниже 50 %. Обратимость дисфункции левого желудочка наблюдалась у 64,5 % пациентов в группе АС→РН, страдавших симптоматической приобретенной сердечной недостаточностью и при последнем дополнительном обследовании не обнаруживших этих симптомов, а также у 90,3 % пациентов, у которых проявилось полное или частичное восстановление фракции выброса левого желудочка.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Республика Беларусь

220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

В клинических испытаниях у человека случаев передозировки выявлено не было. Отдельные случаи превышения дозы 10 мг/кг массы тела не изучались.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Противоопухолевые средства, моноклональные антитела.

Код АТХ: L01XC03

Механизм действия

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело (IgG₁ каппа), получаемое из клеток яичника китайского хомячка, содержащее мышиные гипервариабельные участки вариабельной области. Антитело специфически связывается с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2).

Протоонкоген HER2 (или c-erbB2) кодирует трансмембранный рецептороподобный од-

ноцепочечный белок массой 185 кДа, структурно подобный рецептору эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 наблюдается в 15-20 % случаев первичного рака молочной железы, у пациентов с распространенным раком желудка наблюдается большой разброс. Общая доля HER2-позитивности рака желудка на поздних стадиях, наблюдаемая в рамках скрининга в исследовании BO18255 и определенная методом иммуногистохимии (ИГХ 3+) или методом иммуногистохимии/флуоресцентной гибридизации *in situ* (ИГХ 2+/FISH+), составляет 15 %. При использовании более широкого определения, при котором для HER2-позитивности достаточно ИГХ 3+ или FISH+, эта доля составляет 22.1 %. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на поверхности данных опухолевых клеток и, соответственно, к постоянной активации HER2.

Фармакодинамика

Исследования показали, что пациенты с раком молочной железы, у которых отмечена гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с пациентками без гиперэкспрессии HER2.

Как *in vitro*, так и на животных, трастузумаб ингибирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2. Трастузумаб является медиатором антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ). *In vitro* было продемонстрировано, что опосредованная трастузумабом АЗКЦ преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Определение гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при раке молочной железы

Герцептин® следует применять только для лечения пациентов с выявленной гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2. Гиперэкспрессия HER2 должна быть диагностирована с помощью оценки фиксированных опухолевых блоков методом иммуногистохимии (ИГХ) (см. раздел 4.2). Амплификация гена HER2 определяется с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) или хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) в фиксированных блоках опухолевой ткани. Показанием для назначения препарата Герцептин® является выраженная гиперэкспрессия HER2 по результату ИГХ 3+ или положительный результат FISH или CISH.

Для достижения точных и воспроизводимых результатов тестирование должно быть выполнено в специализированных лабораториях, которые в состоянии обеспечить валидность процедуры тестирования.

Для оценки окрашивания ИГХ рекомендована следующая балльная система:

Балльная оценка интенсивности окрашивания	Тип окрашивания	Оценка гиперэкспрессии HER2
0	Окрашивание не наблюдается или наблюдается окрашивание мембран <10 % опухолевых клеток.	Отрицательная
1+	Слабое/едва заметное окрашивание мембран >10 % опухолевых клеток. В клетках мембраны окрашены лишь частично.	Отрицательная
2+	Полное окрашивание мембран >10 % опухолевых клеток от слабого до умеренного.	Сомнительная
3+	Полное окрашивание мембран >10 % опухолевых клеток от умеренного до сильного.	Положительная

В целом, FISH считается положительным, если соотношение количества копий гена HER2 в опухолевой клетке к количеству копий хромосомы 17 больше или равно 2, или, если присутствует более 4 копий гена HER2 в опухолевой клетке, если не применяется проверка хромосомы 17.

В целом, результат тестирования CISH считается положительным, если присутствует более 5 копий гена HER2 в ядре в более чем 50 % опухолевых клеток.

За полной информацией о проведении анализа и оценке его результата обращайтесь к инструкции по применению утвержденных методик FISH и CISH.

Определение гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при метастатиче-

ском раке желудка или раке гастроэзофагеального перехода 6136 - 2016

Для определения гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 должны использоваться только достоверные и валидированные методики. В качестве первого метода тестирования рекомендуется ИГХ. В случае необходимости дополнительного определения статуса амплификации гена HER2, должна быть использована усиленная серебром гибридизация *in situ* (SISH) либо технология FISH. Для достижения точных и воспроизводимых результатов тестирование должно выполняться в специализированных лабораториях, способных обеспечить валидацию процедуры тестирования. За полной информацией о проведении анализа и оценке его результата обращайтесь к инструкции по применению утвержденных методик FISH и SISH.

В исследовании ToGA включались пациенты с HER2-положительным статусом, определенным как ИГХ 3+ либо FISH-позитивный. По результатам клинических исследований положительный эффект применения препарата был отмечен только у пациентов с наиболее высоким уровнем белковой гиперэкспрессии HER2, оцененном как ИГХ 3+ или как ИГХ 2+ и положительный результат FISH.

В сравнительном исследовании методов (исследование D008548) наблюдался высокий уровень соответствия (95 %) между методами SISH и FISH при определении амплификации гена HER2 у пациентов с раком желудка.

Герцептин® следует применять только у пациентов с выраженной гиперэкспрессией HER2, т.е. ИГХ 3+ или ИГХ 2+ и положительным результатом FISH или SISH.

Амплификация гена HER2 должна быть определена методом гибридизации *in situ*, например, FISH или SISH фиксированных опухолевых блоков.

Рекомендуемая балльная система оценки типа окрашивания ИГХ представлена далее:

Балльная оценка	Хирургический препарат – Тип окрашивания	Биоптат – Тип окрашивания	Оценка гиперэкспрессии HER2
0	Нет окрашивания, реактивность или реактивность мембраны <10 % опухолевых клеток.	Нет реакции или реакция со стороны мембраны любых опухолевых клеток.	Отрицательная
1+	Легкая/едва заметная реактивность мембраны ≥10 % опухолевых клеток, реакция клеток только со стороны мембраны	Кластер опухолевых клеток со слабой/едва заметной реакцией со стороны мембраны вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток.	Отрицательная
2+	Полная базолатеральная реактивность мембраны ≥10 % опухолевых клеток от слабой до умеренной	Кластер опухолевых клеток с полной базолатеральной или латеральной реакцией мембраны, от слабой до умеренной, вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток.	Сомнительная
3+	Выраженное полное, базолатеральное или латеральное окрашивание мембраны ≥10 % опухолевых клеток	Кластер опухолевых клеток с выраженной полной базолатеральной или латеральной реакцией мембраны, вне зависимости от процентного количества окрашенных клеток.	Положительная

В целом, результаты методик FISH или SISH считаются положительными, если соотношение количества копий гена HER2 в опухолевой клетке к количеству копий хромосомы 17 больше или равно 2.

Экспрессия HER2 выявляется, в основном, при кишечном гистологическом подтипе. В отличие от рака молочной железы метод иммуногистохимического окрашивания при раке желудка, в основном, несостоятелен.

HER2 может быть обнаружен как свободная молекула в плазме (слушивание). Тем не менее, уровень экспрессии HER2 в плазме крови не соотносится с клиническим течением заболевания. Доступных данных о процессе слушивания при раке желудка нет.

Клинические данные

Метастатический рак молочной железы

Монолечение препаратом Герцептин® применялась в клинических исследованиях у пациентов с метастатическим раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2, и резистентных к одной или более схемам химиотерапии метастатического процесса (только Герцептин®).

Герцептин® также применялся в комбинации с паклитакселом или доцетакселом для лечения пациентов, ранее не получавших химиотерапию метастатического рака молочной железы. Пациенты, ранее получавшие антрациклин-содержащую адъювантную химиотерапию, получали паклитаксел (инфузия 175 мг/м² в течение 3 часов) с препаратом Герцептин® или без него. В базовых исследованиях доцетаксела (инфузия 100 мг/м² в течение 1 часа) с препаратом Герцептин® или без него, 60 % пациентов получали ранее антрациклин-содержащую адъювантную химиотерапию. Пациенты проходили лечение препаратом Герцептин® до прогрессирования заболевания.

Эффективность комбинации Герцептин® и паклитаксел у пациентов, не получающих адъювантную антрациклиновую терапию, не исследовалась. Тем не менее, комбинация Герцептин® и доцетаксел была эффективной у всех пациентов, вне зависимости от того, получали они адъювантную антрациклиновую терапию или нет.

Выявление гиперэкспрессии HER2 для включения пациентов в базовое исследование (монолечение препаратом Герцептин® и комбинация Герцептин® и паклитаксел), основанное на иммуногистохимическом окрашивании HER2 в фиксированном материале опухолей рака молочной железы, проводилось с использованием мышиных моноклональных антител CB11 и 4D5. Данные ткани фиксировались в формалине или смеси Буэна. Данный клинический тест был выполнен в центральной лаборатории с использованием шкалы от 0 до 3+. Пациенты с результатами окрашивания 2+ или 3+ были включены в исследование, в то время как пациенты с результатами 0 или 1+ исключались. Более 70 % включенных пациентов показали результат 3+. Данные показывают, что положительный эффект был выше среди пациентов с большими уровнями гиперэкспрессии HER2 (3+).

В базовом исследовании доцетаксела с препаратом Герцептин® или без него основным методом определения гиперэкспрессии HER2 был иммуногистохимический. Небольшая часть пациентов подвергалась тестированию методом FISH. В данном исследовании у 87 % включенных пациентов имела место гиперэкспрессия ИГХ 3+, у 95 % - ИГХ 3+ и/или FISH-положительный.

Комбинированная терапия препаратом Герцептин® и паклитакселом или доцетакселом:

Следующая таблица кратко описывает результаты эффективности из исследований монолечения и комбинированной терапии (с паклитакселом или доцетакселом):

Параметр	Комбинированная терапия				Монолечение
	Герцептин® + паклитаксел ¹ n=68	Паклитаксел ¹ n=77	Герцептин® + доцетаксел ² n=92	Доцетаксел ² n=94	Герцептин® ¹ n=172
Средняя продолжительность ответа (месяцев) (95% доверительный интервал)	8.3 (7.3-8.8)	4.6 (3.7-7.4)	11.7 (9.3-15.0)	5.7 (4.6-7.6)	9.1 (5.6-10.3)
Среднее ТТР (месяцев) (95 % доверительный интервал)	7.1 (6.2-12.0)	3.0 (2.0-4.4)	11.7 (9.2-13.5)	6.1 (5.4-7.2)	3.2 (2.6-3.5)
Средняя выживаемость (месяцев) (95 % доверительный интервал)	24.8 (18.6-33.7)	17.9 (11.2-23.8)	31.2 (27.3-40.8)	22.7 (19.1-30.8)	16.4 (12.3-ND)
Частота ответа (%) (95 % доверительный интервал)	49 % (36-61)	17 % (9-27)	61 % (50-71)	34 % (25-45)	18 % (13-25)

TTP - время до прогрессирования заболевания; ND - неопределяемо или еще не достигнуто.

¹ подгруппа пациентов с ИГХ 3+.

² полная популяция для анализа (начавшие лечение).

НД РБ

Комбинированное лечение Герцептин® и анастрозол:

4136 - 2016

Герцептин® изучался в комбинации с анастрозолом в качестве терапии первой линии пациенток в постменопаузе с метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2, гормон-рецептор-положительных (например, эстроген-рецептор-положительных, [ER], и/или прогестерон-рецептор-положительных, [PR]), ранее не получавших химиотерапии по поводу метастатического процесса. Пациенты с метастазами в головной мозг также были исключены. Показатель выживаемости без прогрессирования значительно улучшился в группе Герцептин® и анастрозол в сравнении с монотерапией анастрозолом (4,8 месяцев по сравнению с 2,4 месяцами, $p=0.0016$). Следующие показатели также улучшились при добавлении препарата Герцептин®: общий ответ (16,5 % по сравнению с 6,7 %), уровень клинического ответа (42,7 % в сравнении с 27,9 %) и время до прогрессирования (4,8 месяца по сравнению с 2,4 месяцами). В двух группах не было отмечено различий во времени до ответа и длительности ответа. Медиана общей выживаемости у пациентов в группе комбинированной терапии увеличилась на 4,6 месяцев. Различия не являлись статистически значимыми. Тем не менее, следует учитывать, что более половины пациентов в группе монотерапии анастрозолом перешли на Герцептин®-содержащую схему лечения после прогрессирования заболевания. Выживаемость в группе Герцептин® и анастрозол составила 52 % в течение не менее 2 лет в сравнении с 45 % пациентов, получавших только анастрозол в начале лечения (различия не являются статистически достоверными).

Ранний рак молочной железы

Изучение адъювантной схемы лечения препаратом Герцептин® проводилось в рамках четырех мультицентровых рандомизированных исследований фазы III:

Исследование BO16348 (HERA) было направлено на сравнение лечения препаратом Герцептин® в течение года или 2 лет по трехнедельной схеме с наблюдением пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы после оперативного вмешательства, проведенной химиотерапии и (если применимо) лучевой терапии. Кроме того, сравнивалось двухгодичное и годичное лечение препаратом Герцептин®. Пациентам, которым назначался Герцептин®, вводилась начальная нагрузочная доза 8 мг/кг массы тела с последующим введением 6 мг/кг массы тела 1 раз в три недели в течение года или двух лет.

В исследовании BO16348 (HERA) были включены пациенты с HER2-положительным ранним раком молочной железы, имевшие операбельную первичную инвазивную аденокарциному молочной железы с положительными подмышечными лимфоузлами или отрицательными лимфоузлами и размерами опухолей не менее 1 см в диаметре.

Краткие результаты эффективности исследования BO16348 (HERA) приведены ниже:

Результаты эффективности (исследование BO16348/HERA) применения препарата Герцептин® (в течение 1 года) по сравнению с отсутствием лечения: результаты по окончании медианы наблюдения 12 месяцев* и 8 лет**

Показатель	Медиана наблюдения 12 месяцев		Медиана наблюдения 8 лет	
	Без препарата Герцептин®, только наблюдение n=1693	Герцептин®, 1 год n=1693	Без препарата Герцептин®, только наблюдение n=1697***	Герцептин®, 1 год n=1702***
Выживаемость без признаков заболевания				
- Количество пациен- тов с событиями	219 (12.9 %)	127 (7.5 %)	570 (33.6 %)	471 (27.7 %)
- Количество пациен- тов без событий	1474 (87.1 %)	1566 (92.5 %)	1127 (66.4 %)	1231 (72.3 %)

р против наблюдения	<0.0001	<0.0001
Относительный риск против наблюдения	0.54	0.76
4 1 3 6 - 2 0 1 6		
Выживаемость без рецидива		
- Количество пациентов с событиями	208 (12.3 %)	113 (6.7 %)
- Количество пациентов без событий	1485 (87.7 %)	1580 (93.3 %)
р против наблюдения	<0.0001	<0.0001
Относительный риск против наблюдения	0.51	0.73
Выживаемость без распространения заболевания в другие органы		
- Количество пациентов с событиями	184 (10.9 %)	99 (5.8 %)
- Количество пациентов без событий	1508 (89.1 %)	1594 (94.6 %)
р против наблюдения	<0.0001	<0.0001
Относительный риск против наблюдения	0.50	0.76
Общая выживаемость (случаи смерти)		
- Количество пациентов с событиями	40 (2.4 %)	31 (1.8 %)
- Количество пациентов без событий	1653 (97.65 %)	1662 (98.2 %)
р против наблюдения	0.24	0.0005
Относительный риск против наблюдения	0.75	0.76

* Первичная конечная точка: выживаемость без признаков заболевания по истечении 1 года по сравнению с группой наблюдения находилась в рамках предопределенных статистических границ.

** Итоговый анализ (включая переход 52 % пациентов из группы наблюдения в группу лечения препаратом Герцептин®).

*** Наблюдается расхождение общего объема выборки из-за небольшого размера групп пациентов, рандомизированных после окончания испытания для последующего наблюдения в течение 12 месяцев.

Результаты эффективности, при проведении промежуточного анализа, превысили статистические границы, определенные протоколом для сравнения групп лечения препаратом Герцептин® в течение 1 года и наблюдения. После прохождения медианы наблюдения 12 месяцев, относительный риск (ОР) для выживаемости без признаков заболевания составил 0.54 (95 % ДИ 0.44, 0.67), что трансформируется в 7.6 % (85.8 % по сравнению с 78.2 %) абсолютной пользы в группе препарата Герцептин® при анализе 2-летней выживаемости без признаков заболевания.

Итоговый анализ, выполненный по окончании медианы наблюдения 8 лет, выявил снижение риска на 24 % при лечении препаратом Герцептин® на протяжении 1 года в сравнении с группой наблюдения (ОР=0.76; 95 % ДИ 0.67; 0.86). Это трансформируется в 6.4 % абсолютной пользы в группе лечения препаратом Герцептин® при анализе 8-летней выживаемости без признаков заболевания.

В ходе данного анализа увеличение продолжительности лечения препаратом Герцептин® до 2 лет не выявило дополнительной пользы в сравнении с лечением в течение 1 года (ОР выживаемости без признаков заболевания в группе пациентов, начавших получать лечение [ITT] в течение 2 лет по сравнению с 1 годом = 0.99 [95 % ДИ: 0.87, 1.13], $p=0.90$ и ОР общей выживаемости = 0.98 [0.83, 1.15]; $p=0.78$). Частота возникновения асимптомной дисфункции сердца была выше в группе, получавшей лечение в течение 2 лет (8.1 % по сравнению с 4.6 % в группе лечения в течение года). В группе лечения в течение 2-х лет имело место большее количество побочных эффектов 3 и 4 степени (20.4 %) по сравнению с группой лечения на протяжении 1 года (16.3 %).

Проведен совместный анализ исследований NCCTG N9831 и NSABP B-31, направлен-

ных на изучение клинической пользы комбинации Герцептин® (H) с паклитакселом (P) после применения химиотерапии AC (доксорубин плюс циклофосфамид). Исследование NCCTG N9831 дополнительно изучало также применение препарата Герцептин® после AC/паклитаксел-химиотерапии у пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы в послеоперационный период.

В совместный анализ исследований NCCTG N9831 и NSABP B-31 раннего рака молочной железы были включены женщины с операбельными опухолями высокого риска, определенные как HER2-положительные и с положительными подмышечными лимфоузлами или HER2-положительные и с отрицательными подмышечными лимфоузлами с признаками высокого риска (размер опухоли превышает 1 см и ER-отрицательные или размер опухоли свыше 2 см вне зависимости от гормонального статуса).

Герцептин® применялся в комбинации с паклитакселом после AC химиотерапии. Паклитаксел вводился следующим образом:

- внутривенно 80 мг/м² в качестве непрерывной в/в инфузии, еженедельно в течение 12 недель
- или
- внутривенно 175 мг/м² в качестве непрерывной в/в инфузии, 1 раз в три недели 4 циклами (день 1 каждого цикла).

В исследованиях NCCTG 9831 и NSABP B-31 Герцептин® для внутривенного введения применялся еженедельно совместно с химиотерапией: нагрузочная доза 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной инфузии, в дальнейшем – 2 мг/кг массы тела в виде 30-минутной инфузии. Лечение препаратом Герцептин® продолжалось в течение 1 года с момента первого введения.

На момент промежуточного анализа средний период наблюдения составлял 1.8 года для группы AC→P и 2.0 года для группы AC→PH.

Сводные данные по результатам объединенного анализа исследований NCCTG 9831 и NSABP B-31 на момент окончательного анализа выживших без признаков заболевания*:

Показатель	AC→P n=1679	AC→P+H n=1672	значение p	Относительный риск
Выживаемость без признаков заболевания				
- Пациенты с событиями	261 (15.5 %)	133 (8.0 %)	<0.0001	0.48 (0.39-0.59)
- Пациенты без событий	1418 (84.5 %)	1539 (92.0 %)		
Рецидив				
- Пациенты с событиями	235 (14.0 %)	117 (7.0 %)	<0.0001	0.47 (0.37-0.58)
- Пациенты без событий	1444 (86.0 %)	1555 (93.0 %)		
Отдаленный рецидив (метастаз)				
- Пациенты с событиями	193 (11.5 %)	96 (5.7 %)	<0.0001	0.47 (0.37-0.60)
- Пациенты без событий	1486 (88.5 %)	1576 (94.3 %)		
Общая выживаемость				
- Пациенты с событиями	92 (5.5 %)	62 (3.7 %)	0.014**	0.67 (0.48-0.92)
- Пациенты без событий	1587 (94.5 %)	1610 (96.3 %)		

* При средней продолжительности последующих наблюдений, равной 1,8 лет для пациентов в подгруппе AC→P и 2,0 годам для пациентов в подгруппе AC→PH.

** Значение p для общей выживаемости не превысило заранее установленный статистический предел для сравнения между подгруппами AC→PH и AC→P.

В рамках первичной конечной точки, выживаемости без признаков заболевания, добавление препарата Герцептин® к паклитаксел-содержащей химиотерапии привело к уменьшению риска рецидива заболевания на 52 %. Что касается частоты 3-летней выживаемости без признаков заболевания, относительный риск отражает абсолютную пользу в 11,8 % (87,2 %

по сравнению с 75,4 %) в группе AC→PH (Герцептин®). 4136 - 2016

Заключительный анализ общей выживаемости, заранее запланированный в рамках объединенного анализа исследований NSABP B-31 и NCCTG N9831, был проведен после 707 летальных исходов (средняя продолжительность последующих наблюдений в группе AC→PH составляла 8,3 лет). Результатом лечения по типу AC→PH стало существенное в статистическом отношении увеличение общей выживаемости по сравнению с лечением по схеме AC→P (стратифицированное отношение рисков = 0,64; доверительный интервал 95 % [0,55, 0,74]; значение p методом лог-рангов <0,0001). Спустя 8 лет выживаемость в подгруппе AC→PH была оценена в 86,9 %, в подгруппе AC→P – в 79,4 %; это соответствует абсолютной разнице выживаемости, равной 7,4 % (при доверительном 95 % интервале – 4,9 %, 10,0 %).

Исследование BCIRG 006 изучало комбинацию Герцептин® и доцетаксел после применения AC химиотерапии или в сочетании с карбоплатином у пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы в послеоперационный период.

Включение в исследование BCIRG 006 HER2-положительного раннего рака молочной железы было ограничено пациентами с положительными лимфоузлами или пациентами высокого риска с отрицательными лимфоузлами, определенных как отсутствие пораженных лимфоузлов (pN0) и обладающие, по крайней мере, одним из следующих факторов: размер опухоли свыше 2 см, эстроген- и прогестерон-рецептор-отрицательные, степень гистологического и/или ядерного полиморфизма 2-3 или возраст моложе 35 лет.

В исследовании BCIRG 006 Герцептин® применялся в комбинации с доцетакселом после проведения AC химиотерапии (AC→DH) или в комбинации с доцетакселом и карбоплатином.

Доцетаксел применялся следующим образом:

- 100 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, 1 раз в 3 недели 4 циклами (день 2 цикла 1 доцетаксела, затем день 1 каждого последующего цикла),
или
- 75 мг/м² в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа, 1 раз в 3 недели 6 циклами (день 2 цикла 1, затем день 1 каждого последующего цикла),
с последующим введением
- карбоплатина с целевым значением AUC 6 мг/мл/мин в виде в/в инфузии в течение 30–60 минут, 1 раз в 3 недели, всего 6 циклов.

Герцептин® для в/в введения применялся еженедельно с химиотерапией: нагрузочная доза 4 мг/кг массы тела в виде 90-минутной инфузии с последующими 2 мг/кг массы тела 30-минутной инфузией.

После окончания лечения химиопрепаратами Герцептин® применялся раз в 3 недели (нагрузочная доза 8 мг/кг массы тела 90-минутной инфузией, с последующей дозой 6 мг/кг массы тела с инфузией в течение 30 минут). Лечение препаратом Герцептин® продолжалось в течение 1 года с момента первого введения.

Средняя продолжительность наблюдения составила 2,9 года в группе AC→D и 3,0 года в группах AC→DH и DCarbH.

Краткие результаты эффективности, полученные в ходе исследования BCIRG 006, приведены в следующих таблицах:

Обзор анализов эффективности AC→D по сравнению с AC→DH (исследование BCIRG 006)

Показатель	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	значение p против AC→D (логранговый тест)	Относительный риск против AC→D (95 % ДИ)
Выживаемость без признаков заболевания				
- Количество пациентов с событиями	195 (18.2 %)	134 (12.5 %)	<0.0001	0.61 (0.49-0.77)

- Количество пациентов без событий	878 (81.8 %)	940 (87.5 %)	4 136	2 016
Отдаленные метастазы				
- Количество пациентов с событиями	144 (13.4 %)	95 (8.8 %)	<0.0001	0.59 (0.46-0.77)
- Количество пациентов без событий	929 (86.6 %)	979 (91.2 %)		
Смерть (общая выживаемость)				
- Количество пациентов с событиями	80 (7.5 %)	49 (4.6 %)	0.0024	0.58 (0.40-0.83)
- Количество пациентов без событий	993 (92.5 %)	1025 (95.4 %)		

АС→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, с последующим назначением доцетаксела; АС→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, с последующим назначением комбинации доцетаксел и Герцептин®; ДИ = доверительный интервал

Обзор анализов эффективности АС→D по сравнению с DCarbH (исследование BCIRG 006)

Параметр	АС→D (n=1073)	DCarbH (n=1075)	значение p против АС→D (логранго- вый тест)	Относительный риск против АС→D (95 % ДИ)
Выживаемость без признаков заболевания				
- Количество пациентов с событиями	195 (18.2 %)	145 (13.5 %)	0.0003	0.67 (0.54-0.83)
- Количество пациентов без событий	878 (81.8 %)	930 (86.5 %)		
Отдаленные метастазы				
- Количество пациентов с событиями	144 (13.4 %)	103 (9.6 %)	0.0008	0.65 (0.50-0.84)
- Количество пациентов без событий	929 (86.6 %)	972 (90.4 %)		
Смерть (общая выживаемость)				
- Количество пациентов с событиями	80 (7.5 %)	56 (5.2 %)	0.0182	0.66 (0.47-0.93)
- Количество пациентов без событий	993 (92.5 %)	1019 (94.8 %)		

АС→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, следующие после доцетаксела; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и Герцептин®; ДИ = доверительный интервал

В отношении первичной конечной точки, выживаемости без признаков заболевания, относительный риск в исследовании BCIRG 006 отражает абсолютную пользу при 3-летней выживаемости без признаков заболевания в 5.8 % (86.7 % по сравнению с 80.9 %) в группе АС→DH (Герцептин®) и 4.6 % (85.5 % по сравнению с 80.9 %) в группе DCarbH (Герцептин®) в сравнении с АС→D.

Что касается вторичной конечной точки, общей выживаемости, применение схемы АС→DH позволило уменьшить риск смерти на 42 % в сравнении с АС→D, у пациентов, получавших лечение схемой DCarbH, риск смерти уменьшился на 34 % в сравнении с АС→D.

В исследовании BCIRG 006, 213/1075 пациентов в группе DCarbH, 221/1074 пациентов в группе АС→DH и 217/1073 в группе АС→D имели статус по шкале Карновского ≤90 (80 или 90). Преимущества по показателю выживаемости без признаков заболевания в данной подгруппе пациентов отмечено не было (относительный риск = 1.16, 95 % ДИ [0.73, 1.83] для DCarbH против АС→D; относительный риск 0.97, 95 % ДИ [0.60, 1.55] для АС→DH против АС→D).

Неоадьювантное/адьювантное лечение

4136 - 2016

Исследование MO16432 (NOAH) изучало применение препарата Герцептин® совместно с неоадьювантной химиотерапией общим количеством 10 циклов, содержащей антрациклин и таксан [доксорубин (А) и паклитаксел (Р) плюс Герцептин® (Н), с последующим применением Р+Н, затем лечение циклофосфамидом/метотрексатом/флуорацилом (СМФ) плюс Н, с последующим использованием адьювантного лечения препаратом Герцептин® с общей продолжительностью лечения до 1 года] у пациентов с недавно диагностированным местнораспространенным (стадии III) или воспалительным HER2-позитивным раком молочной железы.

Средняя продолжительность наблюдения в группе лечения препаратом Герцептин® составляла 3,8 лет. Полная патологическая ремиссия определена как отсутствие инвазивной опухоли в молочных железах и подмышечных лимфоузлах.

Показатель	Химиотерапия + Герцептин® (n=115)	Только химиотерапия (n=116)	
Бессобытийная выживаемость			Относительный риск (95 % ДИ)
Количество пациентов с событиями	46	59	0.65 (0.44-0.96) p=0.0275
Общая полная патологическая ремиссия (95 % ДИ)	40 % (31.0, 49.6)	20.7 % (13.7, 29.2)	p=0.0014

В том, что касается первичной конечной точки, бессобытийной выживаемости, добавление препарата Герцептин® к неоадьювантной терапии с последующей адьювантной терапией этим препаратом общей длительностью 52 недели, привело к 35 %-ному снижению риска рецидива/прогрессирования заболевания (относительный риск: 0.65 [95 % ДИ: 0.44, 0.96]; p<0.0275). По истечении 3 лет 65 % пациентов в группе препарата Герцептин® и 52 % в контрольной группе событий не имели, что означает улучшение на 13 % в пользу группы препарата Герцептин®.

Метастазы в ЦНС

Исследование HERA показало отличие по распространенности метастазов в ЦНС 0.3 %, являющимся местом первичного метастазирования при рецидиве (1.2 % в группе препарата Герцептин® по сравнению с 0.9 % контрольной группы). Тем не менее, в целом, частота метастазов в ЦНС (первый и последующие рецидивы) схожа в двух терапевтических группах по окончании адьювантной химиотерапии (23 пациента в группе наблюдения по сравнению с 25 в группе препарата Герцептин®), что, возможно, говорит о приблизительно одинаковой распространенности микрометастазирования в ЦНС в двух группах лечения к концу адьювантной химиотерапии.

Согласно совместному анализу исследований NCCTG N9831 и NSAPB B-31, изолированные метастазы в головной мозг, как первые события, возникали чаще в группе препарата Герцептин®, чем в контрольной группе (12 по сравнению с 4 в исследовании N9831 и 21 в сравнении с 11 в исследовании B-31). После появления первых отдаленных метастазов пациенты в исследовании B-31 наблюдались на предмет дальнейших рецидивов. В целом, метастазы в головной мозг были диагностированы в рамках данного исследования как первое или последующее событие у 28 пациентов, получавших препарат Герцептин®, и 35 пациентов контрольной группы (относительный риск 0,79, p=0,35).

Поэтому частота возникновения метастазов в головной мозг в группе препарата Герцептин® была не выше, чем в контрольной группе. Различия в частоте возникновения метастазов в головной мозг, как первого события в контрольной группе, возможно, были связаны с более ранним рецидивом в другой системе органов.

Метастатическая аденокарцинома желудка или пищеводно-желудочного соединения

Краткие результаты эффективности из исследования BO18255 приведены в следующей таблице. Пациенты, принимавшие участие в исследовании, ранее не получали лечения метастатической аденокарциномы желудка или пищеводно-желудочного соединения. Первичной конечной точкой являлась общая выживаемость. На момент анализа, в целом, умерло 349 рандомизированных пациентов: 182 пациента (62.8 %) в контрольной группе и 167 пациентов (56.8 %) в группе лечения. Большинство смертей связано с основным онкологическим заболеванием.

В группе Герцептин® + капецитабин/5-ФУ и цисплатин общая выживаемость была значительно выше, чем в группе капецитабин/5-ФУ и цисплатин ($p=0.0046$, лог-ранговый тест). Средняя выживаемость составила 11,1 месяцев при лечении схемой капецитабин/5-ФУ и цисплатин, и 13,8 месяцев при использовании Герцептин® + капецитабин/5-ФУ и цисплатин. Риск смерти в группе препарата Герцептин® был на 26 % ниже, чем в группе капецитабин/5-ФУ (относительный риск [ОР] 0.74 95 % ДИ [0.60, 0.91]).

Ретроспективный анализ подгрупп показал, что лечение было более эффективным при лечении опухолей с более высокой концентрацией белка HER2 (ИГХ 2+/FISH+ и ИГХ 3+/вне зависимости от FISH-статуса). Средняя общая выживаемость в группе с выраженной гиперэкспрессией HER2 составляла 11.8 месяцев по сравнению с 16 месяцами (ОР 0,65 [95 % ДИ 0.5 - 0.83], а средняя выживаемость без признаков заболевания составила 5.5 месяцев по сравнению с 7.6 месяцами (ОР 0.64 [95 % ДИ 0.60, 0.91]) для капецитабина/5-ФУ и цисплатина и комбинации Герцептин® + капецитабин/5-ФУ и цисплатин, соответственно.

Краткие данные об эффективности (Исследование BO18255):

Популяция/Показатель	FR n=290	H+FR n=294	ОР (95 % ДИ)	p- показатель
Общая популяция				
Медиана общей выживаемости (месяцев)	11.1	13.8	0.74 (0.60-0.91)	0.0046
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5.5	6.7	0.71 (0.59-0.85)	0.0002
Общий уровень ответа, %	34.5 %	47.3 %	1.70 ^a (1.22, 2.38)	0.0017
ИГХ 3+ (n=287)				
Медиана общей выживаемости (месяцев)	12.5	17.9	0.59 (0.43-0.81)	н. п. ^b
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5.7 %	8.4 %	0.59 (0.45-0.78)	н. п. ^b
ИГХ 2+ и FISH+ (n=159)				
Медиана общей выживаемости (месяцев)	10.8	12.3	0.75 (0.51-1.11)	н. п. ^b
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5.0	5.7	0.73 (0.53-1.03)	н. п. ^b
Рак желудка				
Медиана общей выживаемости (месяцев)	11.1	14.6	0.76 (0.60-0.96)	н. п. ^b
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5.4	6.3	0.73 (0.60-0.90)	н. п. ^b
Рак пищеводно-желудочного перехода				
Медиана общей выживаемости (месяцев)	8.6	10.9	0.67 (0.42-1.08)	н. п. ^b
Медиана выживаемости без прогрессирования (месяцев)	5.6	7.6	0.61 (0.40-0.93)	н. п. ^b

FR: Фторпиримидин/цисплатин

H+FR: Герцептин®+фторпиримидин/цисплатин

^a Соотношение шансов.

^b p-показатель по подгруппам не приведены, так как было невозможно продемонстрировать различия между группами исследования.

5.2. Фармакокинетика

Фармакокинетика трастузумаба оценивалась на основании популяционного

фармакокинетического анализа с использованием объединенных данных 1582 субъектов из 18 исследований фаз I, II и III внутривенной формы препарата Герцептин.

Распределение

Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции препарата ($5^{\text{й}}$ – $95^{\text{й}}$ перцентили) и значения фармакокинетических параметров при клинически значимых концентрациях (максимальная концентрация (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min})) у пациентов с РМЖ и распространенным раком желудка (РРЖ) при применении препарата еженедельно или каждые 3 недели представлены в таблицах 1 и 2.

Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в цикле 1 при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и РРЖ ($5^{\text{й}}$ – $95^{\text{й}}$ перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC* (мкг·день/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/рРМЖ	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
	РРЖ	274	23.1 (6.1-50.3)	132 (84.2-225)	1109 (588-1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ/рРМЖ	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

* AUC - площадь под кривой «концентрация-время».

Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в равновесном состоянии при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и РРЖ ($5^{\text{й}}$ – $95^{\text{й}}$ перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	$C_{\text{min,ss}}$ (мкг/мл)	$C_{\text{max,ss}}$ (мкг/мл)	AUC _{ss} (мкг/день/мл)	Время до достижения равновесного состояния (недели)	Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/день)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/рРМЖ	1195	47.4 (5-115)	179 (107- 309)	1794 (673- 3618)	12	0.173- 0.283
	РРЖ	274	32.9 (6.1-88.9)	131 (72.5-251)	1338 (557- 2875)	9	0.189- 0.337
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ/рРМЖ	1195	66.1 (14.9- 142)	109 (51.0- 209)	1765 (647- 3578)	12	0.201-0.244

Отмывочный период трастузумаба

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

Циркулирующий HER2-антиген

Рак молочной железы: Измеримые концентрации циркулирующего внеклеточного до-

4 1 3 6 - 2 0 1 6

мена рецептора HER2 («слущенного антигена») были обнаружены в сыворотке 64 % пациентов раком молочной железы с HER2-гиперэкспрессией (до 1880 нг/мл; среднее значение – 11 нг/мл). Пациенты с более высокими исходными уровнями «слущенного» антигена с большей вероятностью могли иметь меньшую остаточную концентрацию трастузумаба. При еженедельной схеме дозирования большинство пациентов с повышенными уровнями «слущенного антигена» достигли целевой сывороточной концентрации трастузумаба к 6 неделе. Никакой значимой взаимосвязи между исходным «слущенным» антигеном и клиническим ответом отмечено не было.

Данных об уровне «слущенного» антигена у пациентов с раком желудка или гастроэзофагеального перехода нет.

Линейность/нелинейность

С помощью двухкомпарментной модели с параллельной линейной и нелинейной элиминацией из центрального компартмента описывали профиль «концентрация-время» трастузумаба. Ввиду нелинейной элиминации общий клиренс увеличивался с уменьшением концентраций. Линейный клиренс в случае РМЖ (МВС/ЕВС) составил 0,127 л/день, а в случае РРЖ – 0,176 л/день. Максимальный уровень элиминации (V_{max}) в случае нелинейной элиминации составил 8,81 мг/день, а константа Михаэлиса-Ментена (K_m) – 8,92 мг/л. Объем центрального компартмента у пациентов с РМЖ составил 2,62 л, а у пациентов с РРЖ – 3,63 л.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени и почек

Не было проведено детальных фармакокинетических исследований у пожилых пациентов или пациентов с нарушениями функции почек или печени. В популяционном фармакоэкономическом анализе показано, что нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Уровень сывороточного креатинина, не оказывали влияния на фармакокинетику трастузумаба.

Пациенты пожилого возраста

Не было проведено детальных фармакокинетических исследований у пожилых пациентов. Возраст пациентов не оказывал воздействия на фармакокинетику трастузумаба.

5.3. Доклинические данные

Трастузумаб хорошо переносился мышами (нецелевой вид) и яванскими макаками (целевой вид) в ходе исследований токсичности с дачей единичных доз и исследований токсичности с дачей повторных доз продолжительностью до 6 месяцев. Признаков острой или хронической токсичности обнаружено не было.

Было проведено два неклинических исследования на яванских макаках (вида *Супомолгус*) с целью выяснения кардиотоксичности препарата Герцептин®:

Действие препарата Герцептин® изучалось на животных, страдавших манифестным повреждением сердца, наступившим вследствие предварительного приема доксорубина. По окончании лечения препаратом Герцептин® изменений параметров, указывающих на некроз клеток сердечной мышцы, обнаружено не было. Результаты выявили изменения по одному параметру - расстоянию от пика Е открытия передней створки митрального клапана до межжелудочковой перегородки (EPSS), но не выявили никаких изменений по двум другим параметрам – фракции укорочения (FS) и скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда (V_{cf}), которые указывали бы на ухудшение сердечной деятельности.

В одном из исследований было проведено сравнение побочных эффектов комбинированной терапии с применением доксорубина и препарата Герцептин® на сердечную деятельность, а также на эритроциты и лейкоциты с соответствующими побочными эффектами монотерапии с использованием соответствующих лекарственных средств. Побочные эффекты комбинированной терапии имели несколько большую степень тяжести и большую про-

должительность, чем побочные эффекты монотерапии с применением доксорубина. При монотерапии с использованием препарата Герцептин® не было установлено никаких нежелательных реакций.

НД РБ

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной функции, проводимые на яванских макаках с введением дозы, до 25 раз превышающей поддерживающую дозу для человека в размере 2 мг/кг в неделю, не выявили признаков ухудшения плодovitости самок. Влияние трастузумаба на продуктивность самцов не изучалось. Исследования тератогенности и токсичности в конце беременности, а также изучение проницаемости плаценты для препарата не предоставили никаких доказательств репродуктивной токсичности.

Канцерогенность

Исследований канцерогенности с целью изучения канцерогенного потенциала препарата Герцептин® не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидина гидрохлорид
L-гистидин
 α, α -трегалозы дигидрат
полисорбат 20

6.2. Несовместимость

Не было отмечено несовместимости препарата Герцептин® и пакетов из поливинилхлорида, полиэтилена или полипропилена.

Не следует применять раствор глюкозы (5 %) в связи с агрегацией белка.

Герцептин® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами или растворять в них.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

Срок годности восстановленного раствора препарата Герцептин® 440 мг (для много-разового применения)

Восстановленный раствор лекарственного препарата Герцептин® с помощью бактериостатической воды для инъекций (входящий в комплект с лекарственным препаратом) является физически и химически стабильным в течение 28 дней при температуре 2-8 °C. Он содержит консервант и поэтому подходит для многократного применения. Любое оставшееся количество восстановленного раствора по истечении 28 дней должно быть утилизировано.

При применении пациенту с известной повышенной чувствительностью к бензиловому спирту (см. раздел 4.4) препарат следует разводить стерильной водой для инъекций, при этом из флакона необходимо отбирать только одну дозу препарата Герцептин® 440 мг. Восстановленный раствор с помощью стерильной воды для инъекций, должен быть использован незамедлительно. Остатки лекарственного препарата следует выбросить.

Восстановленный раствор не следует замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2-8 °C.

Информацию об условиях хранения готового к применению препарата см. в разделах 6.3 и 6.6.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Герцептин® 440 мг

4136 - 2016

По 440 мг трастузумаба во флаконе из бесцветного стекла I-го гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми из бутылкаучука, обкатанными колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой светло-зеленого цвета.

По 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флаконе из бесцветного стекла I-го гидролитического класса, укупоренный пробкой резиновой из бутылкаучука, обкатанными колпачками алюминиевыми с пластмассовой крышкой белого цвета.

1 флакон с лекарственным препаратом и 1 флакон с растворителем вместе с листком-вкладышем помещают в картонную пачку. С целью контроля первого вскрытия на упаковку 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

Указания по приготовлению восстановленного раствора препарата Герцептин® 440 мг (для многократного применения).

Подготовка к введению

Содержимое флакона препарата Герцептин® 440 мг восстанавливают с помощью 20 мл прилагаемой бактериостатической воды для инъекций, содержащей 1.1 % бензиловый спирт в асептических условиях. Восстановленный раствор, содержащий 21 мг/мл трастузумаба с рН около 6.0 и может быть использован для многократного применения. Следует избегать использования других растворителей.

Для приготовления одной дозы для пациентов с гиперчувствительностью к бензиловому спирту необходимо использовать воду для инъекций (нет в комплекте).

С целью предотвращения выпадения осадка и, следовательно, уменьшения количества растворенного препарата Герцептин®, следует избегать встряхивания и избыточного пенообразования во время восстановления препарата Герцептин® и приготовления разведенных растворов для инфузии. Следует избегать также быстрого введения с помощью шприца.

Инструкции по восстановлению

1. С помощью стерильного шприца медленно введите 20 мл бактериостатической воды во флакон с лекарственным препаратом Герцептин® 440 мг.
2. Медленно покачивайте флакон вращательными движениями. Не встряхивать!

Небольшое образование пены в процессе является нормальным. После восстановления необходимо дать раствору постоять около 5 минут. После растворения во флаконе не должно наблюдаться видимых частиц.

Цвет приготовленного раствора – от бесцветного до светло-желтого.

Указания по приготовлению разведенного раствора препарата Герцептин®

Объем восстановленного раствора, необходимого для лечения каждого отдельного пациента, рассчитывается следующим образом:

- на основе начальной дозы 4 мг/кг массы тела трастузумаба или еженедельных доз 2 мг/кг массы тела трастузумаба:

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

- на основе начальной дозы 8 мг/кг массы тела трастузумаба или поддерживающих доз, вводимых 1 раз в три недели 6 мг/кг массы тела трастузумаба:

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

Необходимое количество восстановленного раствора с помощью стерильных иглы и шприца должно быть извлечено из флакона с помощью стерильной иглы или шприца и до-

4136 - 2016

бавлено в пакет для инфузии, содержащий 250 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Не использовать 5 % раствор глюкозы (см. раздел 6.2). Пакет мягко вращают для перемешивания раствора, избегая образования пены. Лекарственные препараты для парентерального применения перед введением необходимо осматривать на предмет наличия механических частиц и обесцвечивания.

Указания по утилизации

Любые остатки лекарственные препарата, не использованные на момент окончания лечения или окончания срока хранения, должны быть возвращены в оригинальной упаковке на место поставки (лечащему врачу или фармацевту) для надлежащей утилизации.

6.6. Условия отпуска

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять по адресу ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова, 2, 1-й этаж, помещение 20.

Тел. + 375 740 740 9 741; факс + 375 740 740 9 742.

Email: belarus.safety@roche.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

5359/01/06/11/12/16/16

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 30.11.2001

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 05.10.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Герцептин® доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства – члена Евразийского Союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://www.rceth.by/>

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь