

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий
Министерства здравоохранения
Кыргызской Республики
Бекбоев К.Т. 
« 30 »  2022г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ГЕРЦЕПТИН®

Торговое наименование
Герцептин®

Международное непатентованное или группировочное наименование
Трастузумаб

Лекарственная форма
Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Состав
Один флакон с лиофилизатом для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий содержит:
действующее вещество: трастузумаб – 150 мг;
вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид – 3.36 мг, L-гистидин – 2.16 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 136.2 мг, полисорбат 20 – 0.60 мг.

Описание
Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.
Восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа
Противоопухолевое средство – моноклональные антитела.
Код АТХ: L01XC03

Фармакологические свойства
Фармакодинамика

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG₁, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2. Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 15-20% пациентов.

Общая частота выявления HER2- положительного статуса в ткани распространенного рака желудка (РРЖ) при скрининге пациентов составила 15% ИГХ (метод иммуно-гистохимической реакции) 3+ и ИГХ2+ / FISH+ (метод гибридизации *in situ*) или 22.1% при применении более широкого определения ИГХ3+ или FISH+. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать («сдушиваться») в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови.

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

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

Иммуногенность

В исследовании неоадьювантной-адьювантной терапии раннего рака молочной железы (медиана последующего наблюдения >70 месяцев) у 10.1% пациентов, получавших препарат Герцептин® внутривенно, появились антитела к трастузумабу. 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. Данные антитела не оказывали влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патологическому ответу и выживаемости без событий) и безопасность (определяемую по частоте инфузионных реакций) препарата Герцептин® при внутривенном введении. Данные по иммуногенности при применении препарата Герцептин® для лечения рака желудка отсутствуют.

Фармакокинетика

Фармакокинетика трастузумаба оценивалась на основании популяционного фармакокинетического анализа с использованием двухкамерной модели с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры. Благодаря нелинейному выведению уменьшение концентрации препарата сопровождалось увеличением общего клиренса. Линейный клиренс составил 0.127 л/день у пациентов с раком молочной железы (метастатический рак молочной железы (mPMЖ) и ранний рак молочной железы (pPMЖ)) и 0.176 л/день у пациентов с РРЖ. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментен составили 8.81 мг/день для максимальной скорости выведения (V_{max}) и 8.92 мг/л для константы Михаэлиса-Ментен (K_m). Объем распределения в центральной камере составил 2.62 л у пациентов с РМЖ и 3.63 л у пациентов с РРЖ. Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции препарата ($5^й$ – $95^й$ перцентили) и значения фармакокинетических параметров при клинически значимых концентрациях (максимальная концентрация (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min})) у пациентов с РМЖ и РРЖ при применении препарата еженедельно и каждые 3 недели представлены в таблицах 1 и 2 (в равновесном состоянии).

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

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC* (мкг.день/мл)
8мг/кг + 6мг/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	132	1109

			(6.1 – 50.3)	(84.2 – 225)	(588 – 1938)
4мг/кг + 2мг/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»

Таблица 2. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в равновесном состоянии для режимов дозирования препарата Герцептин® при внутривенном введении у пациентов с РМЖ и РРЖ (5^й – 95^й перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	C _{min,ss} (мкг/мл)	C _{max,ss} (мкг/мл)	AUC _{ss} (мкг.день/мл)	Время до достижения равновесного состояния (недели)	Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/день)
8мг/кг + 6мг/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
4мг/кг + 2мг/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 (washout time period) трастузумаба после внутривенного введения оценивался с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. По крайней мере, у 95% пациентов концентрация трастузумаба в сыворотке крови достигает значения <1 мкг/мл (что составляет около 3% от рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии (C_{min,ss}) или выведению 97% препарата) через 7 месяцев после приема последней дозы.

Циркулирующий «слушивающийся» внеклеточный домен рецептора HER2 (HER2-ECD)

Результаты поискового анализа ковариант на основании информации в подгруппах пациентов позволяют предполагать, что у пациентов с высокой концентрацией «слушивающегося» рецептора HER2-ECD в плазме крови нелинейный клиренс трастузумаба выше (более низкий показатель K_m, P <0.001).

Наблюдалась корреляция между «слушивающимся» с клетки антигеном и активностью сывороточной глутамат оксалоацетат трансаминазы (СГОТ)/ аспаратаминотрансферазы (АСТ); воздействие «слушивающегося» с клетки антигена на клиренс может частично объясняться активностью СГОТ/АСТ.

Исходные концентрации «слушивающегося» HER2-ECD, наблюдавшиеся у пациентов с метастатическим раком желудка, были сопоставимы с таковыми у пациентов с метастатическим и ранним раком молочной железы; явного влияния на клиренс трастузумаба не отмечалось.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Пожилой возраст

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

Почечная недостаточность

По данным популяционного фармакокинетического анализа почечная недостаточность не влияет на распределение трастузумаба.

Показания

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин[®], при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Распространенный рак желудка

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

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к трастузумабу, любому компоненту препарата или белку мыши.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом.

Пациенты на ранних стадиях РМЖ с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей лечения, застойной сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по NYHA), ФВЛЖ <55%, кардиомиопатией, аритмией, требующей лечения, клинически значимыми пороками сердца, неконтролируемой артериальной гипертензией, гемодинамически значимым перикардialным выпотом (эффективность и безопасность препарата у данных групп пациентов не изучены); одновременное применение препарата с антрациклинами в составе адъювантной терапии у пациентов с ранними стадиями РМЖ.

С осторожностью

Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания легких или метастазы в легкие, предшествующая терапия кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50%, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Неизвестно, влияет ли Герцептин® на репродуктивную способность. Результаты исследований у животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Контрацепция

Женщинам детородного потенциала во время лечения препаратом Герцептин® и в течение 7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если женщина получает терапию препаратом Герцептин® во время беременности или беременность у нее наступила в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата, пациентке желательно находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей (см. также раздел «Противопоказания»).

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выводится ли трастузумаб с грудным молоком у человека. Поскольку иммуноглобулины G (IgG) у человека выводятся с грудным молоком и возможность негативного влияния на грудного ребенка неизвестна, вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин® (см. также раздел «Противопоказания»).

Способ применения и дозы

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

Препарат Герцептин® должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

Перед применением препарата Герцептин® необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначенной пациенту («лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий», а не «раствор для подкожного введения»).

Герцептин® в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» не предназначен для подкожного введения и должен применяться только внутривенно.

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения и, наоборот, при введении один раз в 3 недели изучался в клиническом исследовании.

Чтобы не допустить ошибочного введения препарата Кадсила® (трастузумаб эмтанзин) вместо препарата Герцептин® (трастузумаб), перед приготовлением раствора для инфузии и его введением пациенту, необходимо проверить этикетку на флаконе.

Герцептин® в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Внимание!

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

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

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению раствора