

Содержимое флакона со 150 мг препарата Герцептин® растворяют в 7.2 мл *стерильной воды для инъекций*.

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

1. Стерильным шприцем медленно ввести 7.2 мл стерильной воды для инъекций во флакон со 150 мг препарата Герцептин®, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.

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

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или светло-желтого цвета жидкость.

Условия хранения приготовленного раствора

Флакон со 150 мг препарата используется только однократно.

Раствор препарата Герцептин® физически и химически стабилен в течение **24 ч при температуре 2-8°C после растворения стерильной водой для инъекций. Не замораживать!**

Приготовление раствора для инфузии следует осуществлять непосредственно после растворения лиофилизата. В исключительных случаях раствор после растворения лиофилизата может храниться не более 24 ч при температуре 2-8°C, если растворение лиофилизата проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, растворявший лиофилизат.

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

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

масса тела (кг) x доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)

Объем (мл) = -----

21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)

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

масса тела (кг) x доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)

Объем (мл) = -----

21 (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)

Из флакона с растворившимся лиофилизатом следует набрать соответствующий объем, используя стерильные иглу и шприц, и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления.

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

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с

бытовыми отходами. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и расходных материалов:

- Иглы и шприцы нельзя использовать повторно.
- Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Утилизацию препарата Герцептин® и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Стандартный режим дозирования

Во время каждого введения трастузумаба необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий).

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции. Возобновление инфузии возможно после исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США). Следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин® в случае развития тяжелых или жизнеугрожающих инфузионных реакций.

Метастатический рак молочной железы

Еженедельное введение

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

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

Альтернативное введение - через 3 недели

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

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

Применение в комбинации с паклитакселем или доцетакселем

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

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

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

Ранние стадии рака молочной железы

Еженедельное введение

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

Введение через 3 недели

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

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

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

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

Паклитаксел:

80 мг/м² в виде длительной внутривенной (в/в) инфузии, еженедельно, в течение 12 недель или

175 мг/м² в виде длительной в/в инфузии, каждые 3 недели в течение 4 циклов (в день 1 каждого цикла);

Доцетаксел:

100 мг/м² в виде в/в инфузии в течение 1 ч, каждые 3 недели, в течение 4 циклов (начиная в день 2 в цикле 1, далее в день 1 в каждый последующий цикл);

Герцептин®:

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

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

Применение в комбинации с доцетакселом и карбоплатином

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

доцетаксел в дозе 75 мг/м² в виде в/в инфузии в течение 1 ч, за которым следовал карбоплатин в дозе для достижения целевой AUC – 6 мг/мл/мин, в виде в/в инфузии, в течение 30-60 мин;

Герцептин®:

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

Неoadъювантная-адъювантная терапия

Герцептин® вводился согласно режиму каждые 3 недели в комбинации с неoadъювантной химиотерапией (10 циклов):

доксорубицин 60 мг/м² и паклитаксел 150 мг/м², каждые 3 недели, в течение 3 циклов;

далее паклитаксел 175 мг/м², каждые 3 недели, в течение 4 циклов;

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

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

Распространенный рак желудка

Введение через 3 недели

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

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

Метастатический и ранние стадии РМЖ и РРЖ

Продолжительность терапии

Лечение препаратом Герцептин® у пациентов с метастатическим РМЖ или РРЖ проводится до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин® в течение 1 года или до рецидива заболевания или развития неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что произойдет быстрее). Лечение препаратом Герцептин® пациентов с ранними стадиями РМЖ свыше одного года не рекомендуется.

Пропуск в плановом введении

Если пропуск в плановом введении трастузумаба составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в обычной поддерживающей дозе (еженедельный режим: 2 мг/кг массы тела; режим каждые 3 недели: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Далее вводить препарат в поддерживающей дозе через 7 дней или 21 день в соответствии с еженедельным режимом или режимом каждые 3 недели, соответственно.

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

Коррекция дозы

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

При *снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %)* на ≥ 10 единиц от исходной **и** ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при появлении симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин®, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого возраста

Снижение дозы препарата Герцептин® у пациентов ≥ 65 лет не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Изменение дозы препарата Герцептин® у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек не требуется. В связи с ограниченными данными дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек не представляется возможным.

Пациенты с печеночной недостаточностью

В связи с отсутствием данных дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с нарушением функции печени не представляется возможным.

Побочное действие

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

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: 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 ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении препарата Герцептин[®] как в монотерапии, так и в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и при постмаркетинговом использовании.

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

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции, назофарингит; часто – нейтропенический сепсис, цистит, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, фарингит.

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

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; неизвестно – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности; редко – анафилактические реакции[†], анафилактический шок[†].

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия.

Нарушения психики: очень часто – бессонница; часто – тревога, депрессия.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – тремор¹, головокружение, головные боли, парестезии, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий); часто – периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость.

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

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – снижение и повышение артериального давления (АД)¹, нарушение сердечного ритма¹, трепетание (предсердий или желудочков)¹, снижение фракции выброса левого желудочка*, «приливы»; часто – сердечная недостаточность (застойная)[†], суправентрикулярная тахикардия^{†1}, кардиомиопатия, сердцебиение¹, артериальная гипотензия^{†1}, вазодилатация; нечасто – перикардиальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, ритм «галопа».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – одышка[†], кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто – пневмония[†], бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот[†]; нечасто – хрипы в легких^{†1}, пневмонит; неизвестно – легочный фиброз[†], дыхательная недостаточность[†], инфильтрация легких[†], острый отек легких[†], острый респираторный дистресс-синдром[†], бронхоспазм[†], гипоксия[†], снижение насыщения гемоглобина кислородом[†], отек гортани, ортопноэ, отек легкого, интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ¹, боли в животе, диспепсия, запор, стоматит; часто – геморрой, сухость во рту.