

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, болезненность в области печени; редко – желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эритема, сыпь, отек лица¹, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенный синдром; часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит; нечасто – крапивница; неизвестно – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, мышечная скованность¹, миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – заболевание почек; неизвестно – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – воспаление молочной железы/мастит.

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

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – ушиб.

† – нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

¹ – нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями. Точное процентное количество не установлено.

* – нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

Дисфункция сердца

Застойная сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов) является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин® и ассоциировалась с фатальным исходом. У пациентов, получавших препарат Герцептин®, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галоп» или снижение фракции выброса левого желудочка.

В 3 базовых клинических исследованиях применения препарата Герцептин® в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (а именно, симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин®) и получавших препарат Герцептин®, последовательно, после терапии таксанами (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших Герцептин® совместно с таксанами (2.0%).

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

При применении препарата Герцептин® в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6% пациентов при медиане наблюдения 12 месяцев и у 0.8% пациентов при медиане наблюдения 8 лет. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 4.6%.

Тяжелая ЗСН была обратима в 71.4% случаев (обратимость определялась как минимум двумя последовательными повышениями показателя ФВЛЖ $\geq 50\%$ после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79.5% случаев. Приблизительно 17% явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин®.

В базовых клинических исследованиях при метастатическом РМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении препарата Герцептин® в сочетании с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% для монотерапии паклитакселом. Для монотерапии препаратом Герцептин® частота составила 6%-9%. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих Герцептин® одновременно с антрациклинами/циклофосфамидом (27%), что значительно выше, чем для терапии антрациклинами/циклофосфамидом (7%-10%). В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ЗСН составила 2.2% у пациентов, получавших препарат Герцептин® и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79%) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ЗСН.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40% пациентов, получающих Герцептин®, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т.е. во время 1, 2 и 3-ей инфузии, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя следующие симптомы: озноб, лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс-синдром, сыпь, тошнота, рвота и головная боль.

Частота инфузионных реакций всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того вводился ли Герцептин® совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии.

Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузий препарата Герцептин®, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

В отдельных случаях наблюдались анафилактоидные реакции.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникали фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

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

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот

В целом переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения и, наоборот, у пациентов с ранними стадиями HER2- положительного РМЖ переносился хорошо. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода на другую лекарственную форму. Нежелательные явления 4 или 5 степени тяжести не сообщались.

Передозировка

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® у человека не проводились.

В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин® и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось.

В случаях, когда препарат Герцептин® применялся в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика вышеуказанных препаратов не изменялась.

Концентрации паклитаксела и доксорубина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубина (7-дезоксидигидродоксорубинон). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны. В присутствии паклитаксела и доксорубина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось.

Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба. Однако были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

Особые указания

В медицинской документации пациента следует указывать торговое наименование и номер серии препарата.

Информация, представленная в данной инструкции, относится исключительно к препарату Герцептин®. Терапия препаратом Герцептин® должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний.

Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

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

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

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

Дисфункция сердца

Общие указания

Пациенты, получающие Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), имеют повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (II-IV функциональный класс по NYHA) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Эти явления могут привести к смертельному исходу. Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <55%.

Пациенты, которым планируется назначение препарата Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ) и эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Мониторирование может позволить выявить пациентов с возникшими нарушениями функции сердца. Исходно проведенное кардиологическое обследование должно повторяться каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата.

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

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, препарат Герцептин® может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин®. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациентов следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, за исключением случаев, когда лечащий врач считает, что польза для конкретного пациента превосходит риск.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась.

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.