**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Инструкция по медицинскому применению**

**лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

**Торговое наименование**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]

**Международное непатентованное название**

Трастузумаб

**Лекарственная форма, дозировка**

Раствор для инъекций,600 мг/5 мл

**Фармакотерапевтическая группа**

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

Код АТХ L01FD01

**Показания к применению**

Рак молочной железы

*Метастатический рак молочной железы*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]

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

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

*Ранний рак молочной железы*

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным ранним раком молочной железы (рРМЖ):

* после хирургического вмешательства, химиотерапии (неоадъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо)
* в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом
* в комбинации с адъювантной химиотерапией доцетакселом и карбоплатином
* в комбинации с неоадъювантной химиотерапией и последующей адъювантной терапией [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли >2 см в диаметре.

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует применять только у пациентов с метастатическим или ранним раком молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, установленных с использованием точных и валидированных тестов.

**Перечень сведений, необходимых до начала применения**

***Противопоказания***

* гиперчувствительность к трастузумабу, мышиным белкам, гиалуронидазе или к любому из вспомогательных веществ
* тяжелая одышка в состоянии покоя, вызванная осложнениями прогрессирующего злокачественного новообразования или требующая поддерживающей терапии кислородом.

***Необходимые меры предосторожности при применении***

Дисфункция сердца

Пациенты, получающие препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] подвержены повышенному риску развития застойной сердечной недостаточности (II-IV функциональный класс по NYHA) или бессимптомной дисфункции сердца.

Пациенты, получающие антрациклины после завершения лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], могут быть подвержены повышенному риску дисфункции сердца.

*Метастатический рак молочной железы (мРМЖ)*

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

*Ранний рак молочной железы (рРМЖ)*

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

*Адъювантная терапия*

Не рекомендуется назначать препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в комбинации с антрациклинами в адъювантном режиме терапии.

У пациентов с рРМЖ наблюдалось увеличение частоты симптоматических и бессимптомных кардиальных событий при применении трастузумаба (в лекарственной форме для внутривенного введения) после антрациклин-содержащей химиотерапии по сравнению с частотой нежелательных явлений, возникающих при применении трастузумаба с доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда); кардиальные события носили более выраженный характер при совместном применении трастузумаба (в лекарственной форме для внутривенного введения) и таксанов, чем при последовательном применении.

*Неоадъювантная и адъювантная терапия*

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

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

Реакции, связанные с применением препарата

При использовании препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения развиваются реакции, связанные с применением препарата. Для снижения риска возникновения подобных реакций может быть использована премедикация.

В клиническом исследовании с применением препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения не сообщалось о развитии серьезных реакций, связанных с применением препарата (включая одышку, артериальную гипотензию, бронхообструктивный синдром, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения крови кислородом и расстройство дыхания); при применении препарата следует соблюдать осторожность, так как данные реакции ассоциировались с применением препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для внутривенного введения.

Пациенты с одышкой в состоянии покоя, вызванной осложнениями прогрессирующего злокачественного новообразования и сопутствующими заболеваниями, могут подвергаться повышенному риску развития летальных реакций, связанных с применением препарата. Следовательно, терапия препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у данных пациентов противопоказана.

Нарушения со стороны легких

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения, так как при применении лекарственной формы препарата для внутривенного введения в пострегистрационном периоде сообщалось о развитии тяжелых нарушений со стороны легких. В редких случаях данные явления сопровождались летальным исходом и представляли собой проявления инфузионной реакции или были отсроченными.

Сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, расстройство дыхания, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с интерстициальной болезнью легких, включают предшествующую или сопутствующую антинеопластическую терапию, ассоциированную с развитием ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин и лучевая терапия).

Пациенты с одышкой в состоянии покоя по причине осложнений вследствие прогрессирования злокачественного новообразования и сопутствующих заболеваний могут быть подвержены повышенному риску развития нарушений со стороны легких. Следовательно, терапия препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у данных пациентов противопоказана. Следует соблюдать осторожность из-за риска развития пневмонита, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами.

***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

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

*Влияние трастузумаба на фармакокинетику других антинеопластических препаратов*

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что действие паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6-α-гидроксил-паклитаксела (POH) и доксорубицинола (DOL)) в присутствии трастузумаба не изменяется.

Трастузумаб может повышать суммарную концентрацию одного из метаболитов доксорубицина (7-дезокси-13-дигидродоксорубицинон, D7D). Биологическая активность D7D и клиническое значение повышения его концентрации неизвестны.

Совместное введение трастузумабане оказывает влияния на фармакокинетикудоцетаксела после однократного введения.

Совместное применение цисплатина или цисплатина в комбинации с трастузумабомне оказывает влияния на биологическую активность метаболитов капецитабина (например, 5-ФУ). Однако совместное применение с трастузумабом приводило к повышению концентраций капецитабина и увеличению периода его полувыведения. Совместное применение капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабомне оказывает влияния на фармакокинетикуцисплатина.

Трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетикукарбоплатина.

*Влияние антинеопластических препаратов на фармакокинетику трастузумаба*

Свидетельств о влиянии на фармакокинетикутрастузумаба при совместном применении с доцетакселом не обнаружено.

Явного эффекта от совместного применения паклитаксела на фармакокинетикутрастузумаба выявлено не было. Влияния доксорубицина и паклитаксела на фармакокинетикутрастузумабане выявлено.

Карбоплатин не оказывает влияния на фармакокинетикутрастузумаба.

Совместное применение анастрозола не оказывает влияние на фармакокинетикутрастузумаба.

***Специальные предупреждения***

*Применение в педиатрии*

Данные о применении трастузумабау детей отсутствуют.

*Женщины с детородным потенциалом/контрацепция*

Женщинам с детородным потенциалом во время лечения трастузумабом и в течение 7 месяцев после его завершения необходимо использовать эффективные методы контрацепции.

*Во время беременности или лактации*

Следует избегать применения препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] во время беременности, если только возможная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами. Во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] могут отмечаться головокружение и сонливость. В случае возникновения симптомов, связанных с применением препарата, пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами до полного разрешения симптомов.

**Рекомендации по применению**

***Режим дозирования***

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

***Метод и путь введения***

Дозу препарата 600 мг следует вводить только в качестве подкожной инъекции продолжительностью 2-5 минут один раз в три недели. Инъекции следует выполнять попеременно в левое и правое бедро. Новые инъекции следует выполнять на расстоянии как минимум 2.5 см от места введения предыдущей инъекции; инъекции нельзя выполнять в участках, где имеются покраснения, синяки, места с нежной кожей или с уплотнениями. Во время курса лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения другие лекарственные средства, которые также вводятся подкожно, рекомендуется вводить в другие участки тела. Пациенты должны находиться под наблюдением в течение 6 часов после первой инъекции и в течение 2 часов после последующих инъекций на предмет развития признаков или симптомов реакций в месте введения.

Перед введением препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует проверить визуально на предмет отсутствия механических примесей или изменения цвета.

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] предназначен только для однократного применения.

После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 28 дней при температуре 2-8 °С и в течение 6 часов (суммарное время во флаконе и шприце) при комнатной температуре (не выше 30 °С) при рассеянном дневном освещении.

Поскольку препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не содержит антимикробных консервантов, с микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используется немедленно, то подготовку к введению следует осуществлять в контролируемых и валидированных асептических условиях. После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу, использованную для переноса раствора, на защитный колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества лекарственного препарата. Игла для проведения подкожной инъекции устанавливается непосредственно перед самой инъекцией, после чего объем раствора в шприце доводится до 5 мл.

***Длительность лечения***

Лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у пациентов с мРМЖ следует продолжать до прогрессирования заболевания. Пациенты с рРМЖ должны получать терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в течение 1 года или до рецидива заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше; продолжать терапию у пациентов с рРМЖ более одного года не рекомендуется.

***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

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

***Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата***

При пропуске дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] для подкожного введения рекомендуется ввести следующую (т. е. пропущенную) дозу 600 мг как можно быстрее. Интервал между двумя дозами препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] для подкожного введения должен составлять не менее 3 недель.

***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

При наличии вопросов по применению препарата, обратитесь к лечащему врачу.

**Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10000 до <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных).

*Очень часто*

* инфекции, назофарингит
* фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, снижение количества лейкоцитов/лейкопения, тромбоцитопения
* снижение массы тела/потеря веса, анорексия
* бессонница
* тремор, головокружение, головная боль, парестезии, дисгевзия
* конъюнктивит, повышенное слезоотделение
* снижение артериального давления, повышение артериального давления, нарушение сердечного ритма, трепетание (предсердий или желудочков), снижение фракции выброса
* приливы
* одышка, кашель, носовое кровотечение, ринорея
* диарея, рвота, тошнота, отек губ, боли в животе, диспепсия, запор, стоматит
* эритема, сыпь, отек лица, алопеция, нарушение структуры ногтей, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
* артралгия, мышечная скованность, миалгия
* астения, боли в груди, озноб, утомляемость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, пирексия, мукозит, периферический отек

*Часто*

* нейтропенический сепсис, цистит, грипп, синусит, кожные инфекции, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, фарингит
* гиперчувствительность
* тревога, депрессия
* периферическая нейропатия, мышечныйгипертонус, сонливость
* сухость глаз
* сердечная недостаточность (застойная), суправентрикулярнаятахиаритмия, кардиомиопатия, пальпитация
* артериальная гипотензия, вазодилатация
* пневмония, бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот
* геморрой, сухость во рту
* гепатоцеллюлярные повреждения, гепатит, болезненность в области печени
* акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит
* артрит, боли в спине, боли в костях, мышечные спазмы, боли в области шеи, боли в конечностях
* нарушение функции почек
* воспаление молочной железы/мастит
* недомогание, отеки
* ушиб

*Нечасто*

* глухота
* перикардиальный выпот
* бронхообструктивный синдром, пневмонит
* крапивница

*Редко*

* анафилактическая реакция, анафилактический шок
* желтуха

*Неизвестно*

* прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования
* гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения
* синдром лизиса опухоли, гиперкалиемия
* отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку
* кардиогенный шок, ритм «галопа»
* легочный фиброз, расстройство дыхания, дыхательная недостаточность, инфильтрация легких, острый отек легких, острый респираторный дистресс-синдром, бронхоспазм, гипоксия, снижение насыщения крови кислородом, отек гортани, ортопноэ, отек легкого, интерстициальная болезнь легких
* ангионевротический отек
* мембранозныйгломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность
* олигогидрамнион, гипоплазия почки, гипоплазия легкого.

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов**

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

<http://www.ndda.kz>

**Дополнительные сведения**

***Состав лекарственного препарата***

Один флакон содержит

*активное вещество –* трастузумаб, 600 мг,

*вспомогательные вещества:* Xxxxxx

***Описание внешнего вида, запаха, вкуса***

СОГЛАСНО НД РК

**Форма выпуска и упаковка**

[Описание упаковки согласно НД РК]

**Срок хранения**

СОГЛАСНО НД РК

Не применять по истечении срока годности.

***Условия хранения***

СОГЛАСНО НД РК

Хранить в недоступном для детей месте!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Сведения о производителе**

Xxxxxx

**Держатель регистрационного удостоверения**

xxxxxx

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

xxxxxx