**УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя

РГУ «Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан»

от «\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_\_\_\_

**ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], 600 мг/5 мл, раствор для инъекций

**2. Качественный и количественный состав**

2.1 Общее описание

Трастузумаб - гуманизированное моноклональное антитело IgGl, полученное с помощью культуры клеточной суспензии млекопитающих (яичников китайского хомячка), очищенное методом аффинной и ионообменной хроматографии, включая специфические методы инактивации и удаления вирусов.

2.2 Качественный и количественный состав

Один флакон содержит

*активное вещество* – трастузумаб, 600 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Раствор для инъекций.

[ОПИСАНИЕ СОГЛАСНО НД РК]

**4. Клинические данные**

**4.1 Показания к применению**

Рак молочной железы

*Метастатический рак молочной железы*

Препарат [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*

Препарат [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) (см. раздел 5.1)
* 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 препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли >2 см в диаметре (см. разделы 4.4 и 5.1).

Препарат [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 (см. разделы 4.4 и 5.1).

**4.2 Режим дозирования и способ применения**

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала терапии является обязательным (см. разделы 4.4 и 5.1). Лечение препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должен начинать только врач, имеющий опыт проведения цитотоксической химиотерапии (см. раздел 4.4); введение препарата должно проводиться только квалифицированным медицинским работником.

Перед введением препарата важно проверить маркировку и убедиться, что пациенту вводится надлежащая лекарственная форма препарата (для внутривенного введения или подкожного введения фиксированной дозы) в соответствии с назначением. Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения не предназначен для внутривенного введения и должен применяться только в виде подкожных инъекций.

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот при режиме введения один раз в 3 недели был изучен в исследовании М022982 (см. раздел 4.8).

В целях предотвращения ошибочного применения важно ознакомиться с информацией, указанной на этикетке флакона и убедиться, что приготовленный и вводимый препарат - [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] (трастузумаб), а не другой препарат содержащий трастузумаб (трастузумаб эмтанзин или трастузумаб дерукстекан).

**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.

В базовом исследовании (BO22227) препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения применяли в неоадъювантном/адъювантном режиме у пациентов с ранним раком молочной железы. Режим предоперационной химиотерапии состоял из доцетаксела (75 мг/м2) с последующей химиотерапией по схеме FEC (5-фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид) в стандартной дозировке.

Информацию о дозировании в случае комбинированной химиотерапии см. в разделе 5.1.

*Продолжительность 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 (см. раздел 5.1).

*Снижение дозы*

В клинических исследованиях дозу препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] не снижали. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной индуцированной химиотерапией, терапия препаратом может быть продолжена, в течение этого времени пациенты должны находиться под тщательным наблюдением во избежание осложнений нейтропении. По поводу информации о снижении или задержке дозы паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы следует обратиться к общим характеристикам лекарственных препаратов.

Если фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) падает на ≥10 пунктов от исходного уровня и ниже значения 50%, лечение необходимо приостановить и провести повторную оценку ФВЛЖ приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при развитии симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], за исключением случаев, когда польза от терапии для конкретного пациента превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и последующего наблюдения.

*Пропуск дозы*

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.

**Особые группы пациентов**

Специальные фармакокинетические исследования по применению препарата у пожилых пациентов и у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводились. В популяционном фармакокинетическом анализе было продемонстрировано, что возраст и нарушение функции почек не оказывают влияния на распределение трастузумаба.

*Дети*

Данные о применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у детей отсутствуют.

**Способ применения**

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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

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.

**4.3 Противопоказания**

* гиперчувствительность к трастузумабу, мышиным белкам, гиалуронидазе или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1
* тяжелая одышка в состоянии покоя, вызванная осложнениями прогрессирующего злокачественного новообразования или требующая поддерживающей терапии кислородом.

**4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении**

Отслеживаемость

С целью улучшения отслеживаемости применения биологических лекарственных препаратов в медицинской документации пациента следует четко указывать торговое наименование и номер серии вводимого препарата.

Определение HER2-статуса должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить надлежащий контроль качества процедур тестирования (см. раздел 5.1).

В настоящее время данные о повторном лечении пациентов, которые уже получали трастузумаб в адъювантном режиме, отсутствуют.

Дисфункция сердца

*Общая информация*

Пациенты, получающие препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], подвержены повышенному риску развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (II-IV функциональный класс по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации [NYHA]) или бессимптомной дисфункции сердца. Подобные явления наблюдались у пациентов, получавших терапию трастузумабом в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии антрациклин-содержащими препаратами (доксорубицином или эпирубицином). Тяжесть этих явлений может варьировать от умеренной до тяжелой степени и приводить к летальному исходу (см. раздел 4.8). Помимо этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском (например, артериальная гипертензия, документально подтвержденная ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность, ФВЛЖ <55%, пожилой возраст).

Все кандидаты на получение терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], в особенности те, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, перед началом лечения должны пройти кардиологическое обследование, включая сбор анамнеза и физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и/или радионуклидную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Проведение мониторинга может помочь выявить пациентов, у которых развивается дисфункция сердца. Кардиологическое обследование следует повторять каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания, на протяжении 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. Решение о назначении лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] должно быть основано на тщательной оценке соотношения «риск-польза».

По результатам популяционного фармакокинетического анализа всех имеющихся данных, трастузумаб может оставаться в крови до 7 месяцев после завершения терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] (см. раздел 5.2). Пациенты, получающие антрациклины после завершения лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], могут быть подвержены повышенному риску дисфункции сердца. По возможности, следует избегать назначения антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца.

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования пациентов с подозрениями на сердечно-сосудистые заболевания, выявленными при скрининге перед началом лечения. У всех пациентов во время лечения следует контролировать функцию сердца (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развилась дисфункция сердца. Более частый мониторинг (например, каждые 6-8 недель) может быть целесообразен у пациентов с бессимптомной дисфункцией сердца. При продолжающемся ухудшении функции левого желудочка, но при отсутствии симптомов, следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], если клиническая польза от его применения отсутствует.

Безопасность продолжения или возобновления лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] у пациентов с дисфункцией сердца проспективно не была изучена. Если ФВЛЖ (%) падает на ≥10 пунктов от исходного уровня и ниже значения 50%, лечение необходимо приостановить и провести повторную оценку ФВЛЖ приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при развитии симптомов ЗСН необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], за исключением случаев, когда польза для конкретного пациента превосходит риски. Всех этих пациентов следует направить к кардиологу для обследования и последующего наблюдения.

В случае развития симптоматической сердечной недостаточности во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] необходимо провести стандартную медикаментозную терапию ЗСН. В базовых клинических исследованиях у большинства пациентов, у которых развилась ЗСН или бессимптомная дисфункция сердца, наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ЗСН, включавшей применение ингибиторов ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-блокаторов. При наличии клинической пользы от применения трастузумаб большинство пациентов с симптомами со стороны сердца продолжали терапию без дополнительных клинически значимых кардиальных событий.

*Метастатический рак молочной железы*

Не рекомендуется назначать препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы (мРМЖ). 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*

Кардиологическое обследование пациентов с рРМЖ следует проводить перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания, на протяжении 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ]. У пациентов, получающих антрациклин-содержащую химиотерапию, рекомендуется дальнейший контроль с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или дольше, если наблюдается продолжающееся снижение ФВЛЖ.

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 трастузумаба 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.

Независимо от используемых режимов терапии, большинство симптоматических кардиальных событий возникали в течение первых 18 месяцев лечения. В одном из 3 базовых клинических исследований, в котором медиана последующего наблюдения составила 5.5 лет (BCIRG006), наблюдалось продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных событий или снижение ФВЛЖ (до 2.37%) у пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациентов в двух группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом с дальнейшим применением таксанов, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и трастузумабом.

К факторам риска развития кардиальных событий, обнаруженным в ходе четырех крупных исследований терапии в адъювантном режиме, относились пожилой возраст (>50 лет), низкая исходная ФВЛЖ (<55%) до или после начала лечения паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 пунктов и предшествующий или сопутствующий прием антигипертензивных препаратов. У пациентов, получавших трастузумаб после завершения адъювантной химиотерапии, риск дисфункции сердца ассоциировался с более высокой кумулятивной дозой антрациклина, полученной до начала лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], и индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м2.

*Неоадъювантная и адъювантная терапия*

У пациентов с рРМЖ, которым может быть назначена неоадъювантная и адъювантная терапия, препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] следует применять совместно с антрациклинами только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами, т. е. с максимальной кумулятивной дозой доксорубицина 180 мг/м2 или эпирубицина 360 мг/м2.

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.

В настоящее время опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен данными двух исследований (МО16432 и ВО22227).

В базовом исследовании МО16432 трастузумаб применяли совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (кумулятивная доза 180 мг/м2). Частота развития симптоматической дисфункции сердца в группе пациентов, получавших трастузумаб, составила 1.7 %.

В базовом исследовании ВО22227 трастузумаб применяли совместно с неоадъювантной химиотерапией, включавшей четыре цикла эпирубицина (кумулятивная доза 300 мг/м2); при медиане последующего наблюдения более 70 месяцев частота развития сердечной недостаточности/застойной сердечной недостаточности составила 0.3% в группе пациентов, получавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для внутривенного введения и 0.7% в группе пациентов, получавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения. У пациентов с более низкой массой тела (<59 кг, наименьший квартиль массы тела) использование фиксированной дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения не ассоциировалось с повышенным риском развития кардиальных событий или со значительным снижением показателя ФВЛЖ.

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.

Несмотря на то, что 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 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, связанных с применением препарата. В случае развития подобных реакций пациентам могут быть назначены анальгетики/антипиретики (меперидин, парацетамол) или антигистаминные препараты (дифенгидрамин). Серьезные реакции, связанные с применением препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для внутривенного введения, эффективно купировались с помощью поддерживающей терапии, включая ингаляции кислорода, применение бета-адреномиметиков и глюкокортикостероидов. В редких случаях данные реакции ассоциировались с состояниями, приводившими к летальному исходу. 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 (см. раздел 4.3).

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 (см. раздел 4.8). В редких случаях данные явления сопровождались летальным исходом и представляли собой проявления инфузионной реакции или были отсроченными. Кроме того, 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 (см. раздел 4.3). Следует соблюдать осторожность из-за риска развития пневмонита, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами.

**4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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

*Влияние трастузумаба на фармакокинетику других антинеопластических препаратов*

Фармакокинетические данные, полученные в исследованиях ВО15935 и М77004 с участием пациенток с HER2-позитивным мРМЖ свидетельствуют о том, что действие паклитаксела и доксорубицина (а также их основных метаболитов 6-α-гидроксил-паклитаксела (POH) и доксорубицинола (DOL)) в присутствии трастузумаба (нагрузочная внутривенная доза 8 мг/кг или 4 мг/кг, затем введение дозы 6 мг/кг один раз в 3 недели или 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно, соответственно) не изменяется.

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

Данные неконтролируемого исследования JP16003 с применением трастузумаба (нагрузочная доза 4 мг/кг внутривенно и 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и доцетаксела (60 мг/м2 внутривенно) с участием пациенток из Японии с НЕR2-позитивным мРМЖ позволяют предположить, что совместное введение трастузумаба не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела после однократного введения.

Исследование JP19959 представляло собой подисследование исследования BO18255 (ToGA) по изучению фармакокинетических параметров капецитабина и цисплатина, применяемых совместно с трастузумабом или отдельно от него, в котором участвовали пациенты мужского и женского пола из Японии с распространенным раком желудка. Результаты подисследования продемонстрировали, что совместное применение цисплатина или цисплатина в комбинации с трастузумабом не 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. Данные также свидетельствуют о том, что совместное применение капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом не оказывает влияния на фармакокинетику цисплатина.

Фармакокинетические данные, полученные в ходе исследования H4613g/GO01305 с участием пациентов с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER2-позитивным раком свидетельствуют о том, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

*Влияние антинеопластических препаратов на фармакокинетику трастузумаба*

При сравнении смоделированных сывороточных концентраций трастузумаба после монотерапии трастузумабом (нагрузочная доза 4 мг/кг и 2 мг/кг один раз в неделю внутривенно) и наблюдаемых сывороточных концентраций препарата у пациенток с HER2-позитивным мРМЖ из Японии (исследование JP16003) свидетельств о влиянии на фармакокинетику трастузумаба при совместном применении с доцетакселом не обнаружено.

Сравнение фармакокинетических данных, полученных в ходе двух исследований II фазы (BO15935 и M77004) и одного исследования III фазы (H0648g), в которых пациенты получали трастузумаб в комбинации с паклитакселом, и данных, полученных в ходе двух исследований II фазы с применением трастузумаба в качестве монотерапии (WO16229 и MO16982) у женщин с HER2-позитивным мРМЖ, демонстрирует вариабельность индивидуальных и средних минимальных сывороточных концентраций трастузумаба как в пределах одного исследования, так и в разных исследованиях, однако явного эффекта от совместного применения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба выявлено не было. Сравнение фармакокинетических параметров трастузумаба в исследовании M77004, в котором пациентки с HER2-позитивным мРМЖ получали трастузумаб, паклитаксел и доксорубицин, с фармакокинетическими параметрами трастузумаба в исследованиях с применением трастузумаба в монотерапии (H0649g) или в комбинации с антрациклином и циклофосфамидом или паклитакселом (исследование H0648g), не продемонстрировало влияния доксорубицина и паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Фармакокинетические данные, полученные в исследовании H4613g/GO01305 свидетельствуют о том, что карбоплатин не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба.

Совместное применение анастрозола не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба.

**4.6 Фертильность, беременность и лактация**

*Женщины с детородным потенциалом/контрацепция*

Женщинам с детородным потенциалом во время лечения препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] и в течение 7 месяцев после его завершения необходимо использовать эффективные методы контрацепции (см. раздел 5.2).

*Беременность*

Исследования репродуктивной токсичности у яванских макак с использованием доз, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения 2 мг/кг у человека, свидетельств снижения фертильности или негативного воздействия на плод не выявили. Наблюдался плацентарный перенос трастузумаба на ранних (20-50 дни беременности) и поздних (120-150 дни беременности) этапах развития плода.

Неизвестно, влияет ли трастузумаб на репродуктивную функцию. Учитывая тот факт, что исследования репродуктивной токсичности у животных не всегда позволяют корректно спрогнозировать ответ на терапию препаратом у людей, следует избегать применения препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] во время беременности, если только возможная польза для матери не превышает потенциальный риск для плода.

В пострегистрационный период у беременных женщин, получавших препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ], отмечались случаи нарушения развития и/или функции почек у плода на фоне олигогидрамниона, в некоторых случаях ассоциированные с фатальной легочной гипоплазией плода. В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности негативного воздействия на плод. Если беременная женщина получает терапию препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] или если у женщины беременность наступила во время лечения или в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата, рекомендуется тщательное наблюдение с участием специалистов различных профилей.

*Кормление грудью*

Исследование с использованием доз, в 25 раз превышающих еженедельную поддерживающую дозу трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения 2 мг/кг у человека, у лактирующих яванских макак продемонстрировало, что трастузумаб выделяется с грудным молоком. Наличие трастузумаба в сыворотке новорожденных макак не ассоциировалось с какими-либо неблагоприятным воздействием на их рост или развитие с момента рождения до одномесячного возраста. Неизвестно, выделяется ли трастузумаб с грудным молоком у человека. Поскольку человеческий IgG1 секретируется в грудное молоко, а потенциальный вред для младенца неизвестен, грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после приема последней дозы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ].

*Фертильность*

Данные о влиянии препарата на фертильность отсутствуют.

**4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и** **потенциально опасными механизмами**

Препарат [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или механизмами (см. раздел 4.8). Во время терапии препаратом [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] могут отмечаться головокружение и сонливость (см. раздел 4.8). В случае возникновения симптомов, связанных с применением препарата (см. раздел 4.4), пациентам не рекомендуется управлять транспортными средствами и механизмами до полного разрешения симптомов.

**4.8 Нежелательные реакции**

Резюме профиля безопасности

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, зарегистрированными при применении трастузумаба (лекарственные формы для внутривенного и подкожного введения), являются: дисфункция сердца, реакции, связанные с применением препарата, гематотоксичность (в частности нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Профиль безопасности трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения (оценивался у 298 и 297 пациентов, получавших терапию трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно) согласно данным базового исследования при рРМЖ был сопоставим с известным профилем безопасности препарата в лекарственной форме для внутривенного введения.

Тяжелые нежелательные явления (степень ≥3 согласно Общим критериям терминологии нежелательных явлений Национального онкологического института (NCI CTCAE), версия 3.0) в равной степени характерны для обеих лекарственных форм трастузумаба (52.3% и 53.5% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно).

Некоторые нежелательные явления/реакции были зарегистрированы с более высокой частотой при применении лекарственной формы для подкожного введения:

* Серьезные нежелательные явления (большинство из которых были выявлены в результате госпитализации пациентов в стационар или продления срока госпитализации): 14.1% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного введения по сравнению с 21.5% при применении препарата в лекарственной форме для подкожного введения. Разница в частоте возникновения серьезных нежелательных явлений между лекарственными формами препарата, главным образом, была обусловлена инфекциями с нейтропенией и без таковой (4.4% по сравнению с 8.1%) и кардиальными нарушениями (0.7% по сравнению с 1.7%);
* Послеоперационные раневые инфекции (тяжелые и/или серьезные): 1.7% и 3.0% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно;
* Реакции, связанные с применением препарата: 37.2% и 47.8% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно;
* Артериальная гипертензия: 4.7% и 9.8% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно.

Табличное резюме нежелательных реакций при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного введения

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). В каждой группе частота нежелательных реакций представлена в порядке снижения степени тяжести.

В Таблице 1 представлены нежелательные реакции, которые были зарегистрированы при применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях и в пострегистрационный период.

Значительная доля перечисленных реакций была зарегистрирована в базовых клинических исследованиях. Кроме того, в Таблицу 1 включены реакции, встречавшиеся в пострегистрационном периоде.

**Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для внутривенного введения в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией в базовых клинических исследованиях (N=8386) и в пострегистрационный период**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Системно-органный класс** | **Нежелательная реакция** | **Частота** |
| Инфекции и инвазии | Инфекции | Очень часто |
| Назофарингит | Очень часто |
| Нейтропенический сепсис | Часто |
| Цистит | Часто |
| Грипп | Часто |
| Синусит | Часто |
| Кожные инфекции | Часто |
| Ринит | Часто |
| Инфекции верхних дыхательных путей | Часто |
| Инфекции мочевыводящих путей | Часто |
| Фарингит | Часто |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | Прогрессирование злокачественного новообразования | Неизвестно |
| Прогрессирование новообразования | Неизвестно |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Фебрильная нейтропения | Очень часто |
| Анемия | Очень часто |
| Нейтропения | Очень часто |
| Снижение количества лейкоцитов/лейкопения | Очень часто |
| Тромбоцитопения | Очень часто |
| Гипопротромбинемия | Неизвестно |
| Иммунная тромбоцитопения | Неизвестно |
| Нарушения со стороны иммунной системы | Гиперчувствительность | Часто |
| +Анафилактическая реакция | Редко |
| +Анафилактический шок | Редко |
| Нарушения метаболизма и питания | Снижение массы тела/потеря веса | Очень часто |
| Анорексия | Очень часто |
| Синдром лизиса опухоли | Неизвестно |
| Гиперкалиемия | Неизвестно |
| Психические нарушения | Бессонница | Очень часто |
| Тревога | Часто |
| Депрессия | Часто |
| Нарушения со стороны нервной системы | 1Тремор | Очень часто |
| Головокружение | Очень часто |
| Головная боль | Очень часто |
| Парестезии | Очень часто |
| Дисгевзия | Очень часто |
| Периферическая нейропатия | Часто |
| Мышечный гипертонус | Часто |
| Сонливость | Часто |
| Нарушения со стороны органа зрения | Конъюнктивит | Очень часто |
| Повышенное слезоотделение | Очень часто |
| Сухость глаз | Часто |
| Отек диска зрительного нерва | Неизвестно |
| Кровоизлияние в сетчатку | Неизвестно |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта | Глухота | Нечасто |
| Нарушения со стороны сердца | 1Снижение артериального давления | Очень часто |
| 1Повышение артериального давления | Очень часто |
| 1Нарушение сердечного ритма | Очень часто |
| 1Трепетание (предсердий или желудочков) | Очень часто |
| Снижение фракции выброса\* | Очень часто |
| +Сердечная недостаточность (застойная) | Часто |
| +1Суправентрикулярная тахиаритмия | Часто |
| Кардиомиопатия | Часто |
| 1 Пальпитация | Часто |
| Перикардиальный выпот | Нечасто |
| Кардиогенный шок | Неизвестно |
| Ритм «галопа» | Неизвестно |
| Нарушения со стороны сосудов | Приливы | Очень часто |
| +1Артериальная гипотензия | Часто |
| Вазодилатация | Часто |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | +Одышка | Очень часто |
| Кашель | Очень часто |
| Носовое кровотечение | Очень часто |
| Ринорея | Очень часто |
| +Пневмония | Часто |
| Бронхиальная астма | Часто |
| Нарушение функции легких | Часто |
| +Плевральный выпот | Часто |
| +1Бронхообструктивный синдром | Нечасто |
| Пневмонит | Нечасто |
| +Легочный фиброз | Неизвестно |
| +Расстройство дыхания | Неизвестно |
| +Дыхательная недостаточность | Неизвестно |
| +Инфильтрация легких | Неизвестно |
| +Острый отек легких | Неизвестно |
| +Острый респираторный дистресс-синдром | Неизвестно |
| +Бронхоспазм | Неизвестно |
| +Гипоксия | Неизвестно |
| +Снижение насыщения крови кислородом | Неизвестно |
| Отек гортани | Неизвестно |
| Ортопноэ | Неизвестно |
| Отек легкого | Неизвестно |
| Интерстициальная болезнь легких | Неизвестно |
| Желудочно-кишечные нарушения | Диарея | Очень часто |
| Рвота | Очень часто |
| Тошнота | Очень часто |
| 1Отек губ | Очень часто |
| Боли в животе | Очень часто |
| Диспепсия | Очень часто |
| Запор | Очень часто |
| Стоматит | Очень часто |
| Геморрой | Часто |
| Сухость во рту | Часто |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Гепатоцеллюлярные повреждения | Часто |
| Гепатит | Часто |
| Болезненность в области печени | Часто |
| Желтуха | Редко |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей | Эритема | Очень часто |
| Сыпь | Очень часто |
| 1Отек лица | Очень часто |
| Алопеция | Очень часто |
| Нарушение структуры ногтей | Очень часто |
| Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии | Очень часто |
| Акне | Часто |
| Сухость кожи | Часто |
| Экхимоз | Часто |
| Гипергидроз | Часто |
| Макуло-папулезная сыпь | Часто |
| Зуд | Часто |
| Онихоклазия | Часто |
| Дерматит | Часто |
| Крапивница | Нечасто |
| Ангионевротический отек | Неизвестно |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Артралгия | Очень часто |
| 1Мышечная скованность | Очень часто |
| Миалгия | Очень часто |
| Артрит | Часто |
| Боли в спине | Часто |
| Боли в костях | Часто |
| Мышечные спазмы | Часто |
| Боли в области шеи | Часто |
| Боли в конечностях | Часто |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | Нарушение функции почек | Часто |
| Мембранозный гломерулонефрит | Неизвестно |
| Гломерулонефропатия | Неизвестно |
| Почечная недостаточность | Неизвестно |
| Беременность, послеродовый период и перинатальные состояния | Олигогидрамнион | Неизвестно |
| Гипоплазия почки | Неизвестно |
| Гипоплазия легкого | Неизвестно |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез | Воспаление молочной железы/мастит | Часто |
| Общие нарушения и реакции в месте введения | Астения | Очень часто |
| Боли в груди | Очень часто |
| Озноб | Очень часто |
| Утомляемость | Очень часто |
| Гриппоподобный синдром | Очень часто |
| Инфузионные реакции | Очень часто |
| Боли | Очень часто |
| Пирексия | Очень часто |
| Мукозит | Очень часто |
| Периферический отек | Очень часто |
| Недомогание | Часто |
| Отеки | Часто |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Ушиб | Часто |

+Нежелательные реакции, зарегистрированные в связи с летальным исходом.

1Нежелательные реакции, которые в основном ассоциировались с реакциями, связанными с применением препарата. Отдельные сведения о частоте данных реакций отсутствуют.

\*Наблюдались после приема антрациклинов и во время комбинированной терапии с таксанами.

Описание отдельных нежелательных реакций

*Дисфункция сердца*

Застойная сердечная недостаточность (II-IV функциональный класс по NYHA) является частой нежелательной реакцией при применении трастузумаба, ассоциированной с летальным исходом. У пациентов, получавших лечение трастузумабом, наблюдались следующие признаки и симптомы дисфункции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм галопа-S3 или снижение фракции выброса желудочков (см. раздел 4.4).

В 3 базовых клинических исследованиях с применением трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения в комбинации с химиотерапией в адъювантном режиме при рРМЖ частота дисфункции сердца 3/4 степени (симптоматическая застойная сердечная недостаточность) была сопоставима у пациентов, получавших только химиотерапию (без трастузумаба), и у пациентов, получавших таксаны и препарат трастузумаба последовательно (0.3-0.4%). Дисфункция сердца чаще наблюдалась у пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами (2.0%). Опыт совместного применения трастузумаба с низкодозовыми режимами терапии на основе антрациклинов в неоадъювантном режиме ограничен (см. раздел 4.4).

При применении трастузумаба в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6% пациентов при медиане последующего наблюдения 12 месяцев. В исследовании ВО16348 при медиане последующего наблюдения 8 лет частота тяжелой ЗСН (III и IV функциональный класс по NYHA) в группе терапии трастузумаба в течение одного года составила 0.8%, а частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка – 4.6%.

Обратимость тяжелой ЗСН наблюдалась у 71.4% пациентов, получавших лечение трастузумабом (обратимость: по меньшей мере два последовательных показателя ФВЛЖ ≥50% после события). Обратимость легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка наблюдалась у 79.5% пациентов. Приблизительно 17% событий, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии трастузумабом.

В базовых клинических исследованиях при мРМЖ частота дисфункции сердца при применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% при монотерапии паклитакселом. При монотерапии трастузумабом этот показатель составил 6%-9%. Дисфункция сердца чаще отмечалась у пациентов, получавших трастузумаб совместно с антрациклинами/циклофосфамидом (27%), что значительно чаще чем при терапии только антрациклинами/циклофосфамидом (7%-10%). В дополнительном проспективном исследовании с мониторингом функции сердца частота симптоматической ЗСН составила 2.2% у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. В данных исследованиях у большинства пациентов (79%) с развившейся дисфункцией сердца после получения стандартной терапии ЗСН наблюдалось улучшение состояния.

*Реакции, связанные с применением препарата/гиперчувствительность*

В клинических исследованиях с применением трастузумаба наблюдались реакции, связанные с применением препарата/реакции гиперчувствительности, такие как озноб и/или лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, бронхообструктивный синдром, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения крови кислородом, расстройство дыхания, сыпь, тошнота, рвота и головная боль (см. раздел 4.4). Частота реакций, связанных с применением препарата всех степеней в различных исследованиях варьировала в зависимости от показания, методологии сбора данных, а также от применения совместно с химиотерапией или в качестве монотерапии.

В отдельных случаях наблюдались анафилактические реакции.

*Гематотоксичность*

Очень часто развивались фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота развития 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 трастузумаба ассоциируется развитие тяжелых нежелательных реакций со стороны легких, в том числе с летальным исходом. Данные реакции включают (но не ограничиваются): легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, расстройство дыхания, острый отек легких и дыхательную недостаточность (см. раздел 4.4).

Описание отдельных нежелательных реакций при подкожном введении

*Реакции, связанные с применением препарата*

В базовом исследовании частота нежелательных реакций всех степеней, связанных с применением трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, составила 37.2% и 47.8%, соответственно; тяжелые реакции 3 степени были зарегистрированы в фазе лечения у 2.0% и 1.7% пациентов, соответственно; тяжелые реакции 4 или 5 степени не наблюдались. Все тяжелые реакции, связанные с применением трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения, развивались при совместном применении препарата с химиотерапией. Наиболее частой тяжелой реакцией была лекарственная гиперчувствительность.

К системным реакциям относились гиперчувствительность, артериальная гипотензия, тахикардия, кашель и одышка. Местные реакции включали эритему, зуд, отек, сыпь и боль в месте инъекции.

*Инфекции*

Частота тяжелых инфекций (степень ≥3 в соответствии с NCI CTCAE) составила 5% и 7.1% в группах приема трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, соответственно.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых были выявлены в результате госпитализации пациентов в стационар или продления срока госпитализации) составила 4.4% при применении препарата в лекарственной форме для внутривенного введения и 8.1% при применении препарата в лекарственной форме для подкожного введения. Различие между лекарственными формами препарата наблюдалось в основном в фазе адъювантной терапии (монотерапии) и, главным образом, было обусловлено развитием послеоперационных раневых инфекций, а также развитием инфекций дыхательных путей, острого пиелонефрита и сепсиса. Данные явления разрешились в среднем в течение 13 дней при применении трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения и в среднем в течение 17 дней при применении трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения.

*Артериальная гипертензия*

По результатам базового исследования ВО22227 отмечено, что частота артериальной гипертензии всех степеней более чем в два раза выше у пациентов при применении трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с применением трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения (9.8% по сравнению с 4.7%, соответственно), при этом доля тяжелых событий (степень ≥3 в соответствии с NCI СТСАЕ) была выше среди пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения (2.0%) по сравнению с <1% в группе пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для внутривенного введения.

*Иммуногенность*

В исследовании неоадъювантной и адъювантной терапии рРМЖ (ВО22227) с медианой последующего наблюдения более 70 месяцев у 10.1% (30/296) пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для внутривенного введения, и у 15.9% (47/295) пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения, образовывались антитела к трастузумабу. По сравнению с исходным уровнем нейтрализующие антитела к трастузумабу обнаруживались у 2 из 30 пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для внутривенного введения, и у 3 из 47 пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения. У 21.0% пациентов, получавших трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения, антитела вырабатывались к вспомогательному веществу гиалуронидазе (rHuPH20).

Клиническая значимость образования данных антител не установлена. Наличие антител к трастузумабу не оказывает отрицательного влияния на фармакокинетику, эффективность (определяемую по частоте полного патоморфологического ответа [pCR] и бессобытийной выживаемости [EFS]) и безопасность, определяемую по частоте реакций, связанных с применением трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения.

Переход с лекарственной формы препарата [ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения (в обоих направлениях)

Первичной целью исследования МО22982 по изучению перехода с лекарственной формы трастузумаба для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения (в обоих направлениях) являлась оценка преимущества внутривенного или подкожного способа введения трастузумаба с точки зрения пациента. В данном исследовании 2 когорты (одна когорта пациентов, получавшая трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения [п/к] и вторая - для внутривенного введения [в/в]) оценивались с использованием сравнительного перекрестного дизайна с участием 488 пациентов, рандомизированных для применения одной из двух различных схем лечения препаратом Герцептин в течение трех недель (в/в [Циклы 1-4] → п/к [Циклы 5-8] или п/к [Циклы 1- 4] → в/в [Циклы 5-8]). Пациенты ранее не получали (20.3%) или получали терапию трастузумабом в лекарственной форме для внутривенного введения (79.7%). Для схемы в/в → п/к (для обеих когорт, т.е. п/к трастузумаб в виде раствора для инъекций во флаконах и в виде системы для автоматического введения) частота нежелательных явлений (все степени) до перехода (Циклы 1-4) и после перехода (Циклы 5-8) составила 53.8% и 56.4%, соответственно; для схемы п/к → в/в (для обеих когорт), частота нежелательных явлений (всех степеней) до перехода и после перехода составила 65.4% и 48.7%, соответственно. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и случаев прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода (циклы 1-4) на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода (циклы 5-8) на другую лекарственную форму. О нежелательных явлениях 4 или 5 степени тяжести не сообщалось.

**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях

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

<http://www.ndda.kz>

**4.9 Передозировка**

Введение однократных доз до 960 мг трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения к развитию нежелательных эффектов не приводило.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**5.1 Фармакодинамические свойства**

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

Код АТХ L01FD01

[ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ] в лекарственной форме для подкожного введения содержит рекомбинантную человеческую гиалуронидазу (rHuPH20), фермент, используемый для повышения дисперсии и абсорбции совместно назначаемых препаратов, вводимых подкожно.

Трастузумаб – рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело подкласса IgG1, действующее против рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы в 20-30% случаев. Исследования указывают на то, что у пациентов с раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 характерно снижение показателя выживаемости без признаков заболевания по сравнению с пациентами без гиперэкспрессии HER2. Внеклеточный домен рецептора (ЕСD, p105) может попадать в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови.

*Механизм действия*

Трастузумаб обладает высоким сродством и специфичностью к субдомену IV, расположенному в околомембранном регионе внеклеточного домена HER2. Связывание трастузумаба с HER2 приводит к ингибированию лиганд-независимых сигнальных путей HER2 и предотвращает протеолитическое расщепление его внеклеточного домена, являющегося механизмом активации HER2. Благодаря этому трастузумаб ингибирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2, что было продемонстрированно в исследованиях *in vitro* и в исследованиях у животных. Кроме того, трастузумаб является сильнодействующим медиатором антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (АЗКЦ). *In vitro* трастузумаб-опосредованная АЗКЦ преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2, чем на опухолевые клетки без гиперэкспрессии HER2.

Выявление гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2

*Выявление гиперэкспрессии HER2 или амплификации гена HER2 при раке молочной железы*

Трастузумаб следует назначать только пациентам с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, установленными с помощью точного и валидированного теста. Гиперэкспрессия HER2 должна быть установлена с помощью метода иммуногистохимической оценки (ИГХ) фиксированных образцов опухолевой ткани (см. раздел 4.4). Амплификация гена HER2 должна быть установлена с помощью флуоресцентной (FISH) или хромогенной (CISH) *in situ* гибридизации фиксированных образцов опухолевой ткани. Пациентам может быть назначена терапия трастузумабом при наличии у них выраженной гиперэкспрессии HER2, оцененной как 3+ балла, согласно критериям оценки маркера SCORE, или при положительном результате FISH или CISH.

Для обеспечения точных и воспроизводимых результатов тестирование должно проводиться в специализированной лаборатории, которая может обеспечить валидацию процедур тестирования.

Рекомендуемая балльная система для оценки окрашенных образцов методом ИГХ представлена в Таблице 2:

**Таблица 2. Рекомендуемая балльная система для оценки окрашенных образцов методом ИГХ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Балл** | **Окрашенный образец** | **Оценка гиперэкспрессии HER2** |
| 0 | Окрашивание не наблюдается либо мембранное окрашивание наблюдается в <10% опухолевых клеток | Отрицательная |
| 1+ | Слабое/едва различимое окрашивание мембран наблюдается в >10% опухолевых клеток. Окрашена только часть клеточной мембраны. | Отрицательная |
| 2+ | Полное окрашивание мембраны (от слабого до умеренно интенсивного) наблюдается в >10% опухолевых клеток. | Неоднозначная |
| 3+ | Полное интенсивное окрашивание мембран наблюдается в >10% опухолевых клеток. | Положительная |

Как правило, результат FISH считается положительным, если соотношение числа копий гена HER2 в опухолевой клетке к числу копий хромосомы 17 больше или равно 2 или, если обнаружено более 4 копий гена HER2 в опухолевой клетке, если хромосома 17 не используется в качестве контроля.

Как правило, результат CISH считается положительным, если обнаружено более 5 копий гена HER2 на одно ядро в более чем 50% опухолевых клеток.

Подробные инструкции по проведению процедуры тестирования и интерпретации его результатов см. в руководствах по проведению валидированных анализов FISH и CISH. Следует также руководствоваться официальными рекомендациями по HER2-тестированию.

Оценку экспрессии белка или гена HER2 любыми другими методами следует выполнять только в лабораториях, которые могут обеспечить адекватную актуальную оценку с помощью валидированных методов. Такие методики должны быть достаточно точными и достоверными для подтверждения гиперэкспрессии HER2 с возможностью дифференцирования умеренной (2+ балла) и выраженной (3+ балла) степени гиперэкспрессии HER2.

*Клиническая эффективность и безопасность*

*Метастатический рак молочной железы*

*Лекарственная форма препарата для внутривенного введения*

В клинических исследованиях трастузумаб применялся в качестве монотерапии для лечения пациентов с мРМЖ с опухолевой гиперэкспрессией HER2, которые получили один или несколько режимов химиотерапии по поводу метастатического заболевания (трастузумаб применялся как единственное лекарственное средство), оказавшихся неэффективными.

Трастузумаб также применялся в комбинации с паклитакселом или доцетакселом для лечения пациентов, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатического заболевания. Пациентам, ранее получавшим адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов, назначали лечение паклитакселом (в дозе 175 мг/м2, инфузия в течение 3 часов) совместно с трастузумабом или без него. В базовом исследовании с применением доцетаксела (в дозе 100 мг/м2, инфузия в течение 1 часа) совместно с трастузумабом или без него 60% пациентов получили предшествующую адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов. Пациенты получали терапию трастузумабом до прогрессирования заболевания.

Эффективность терапии трастузумаба в комбинации с паклитакселом у пациентов, ранее не получавших адъювантную терапию на основе антрациклинов, не изучалась. Тем не менее, комбинация трастузумаба и доцетаксела была эффективна у пациентов вне зависимости от того, получали ли они ранее адъювантную химиотерапию на основе антрациклинов или нет.

Для определения гиперэкспрессии HER2 у пациентов, удовлетворяющих критериям включения в базовые клинические исследования с применением трастузумаба в качестве монотерапии и в комбинации с паклитакселом использовался метод иммуногистохимической (ИГХ) оценки фиксированных образцов опухолевой ткани молочной железы с использованием мышиных моноклональных антител СВ11 и 4D5. Ткани были фиксированы в формалине или в фиксаторе Боуэна. Оценка проводилась в центральной лаборатории с использованием балльной шкалы от 0 до 3+. Пациенты с результатами окрашивания образцов опухолевой ткани 2+ или 3+ балла были включены в исследование, пациенты с результатами 0 или 1+ баллов из исследования были исключены. Более 70% пациентов, включенных в исследование, имели гиперэкспрессию, оцененную как 3+ балла. Полученные данные позволяют говорить о более значительной эффективности лечения у пациентов с более высоким уровнем гиперэкспрессии HER2 (3+ балла).

ИГХ исследование являлся основным методом определения гиперэкспрессии HER2 в базовых исследованиях применения доцетаксела с/без трастузумаб. У малой части пациентов для тестирования использовался метод флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH). У 87% пациентов, включенных в данное исследование, наблюдалась гиперэкспрессия HER2 (ИГХЗ+), у 95% - ИГХЗ+ и/или положительный результат FISH.

*Еженедельное дозирование при метастатическом раке молочной железы*

Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии обобщены в Таблице 3:

**Таблица 3. Результаты исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Монотерапия** | **Комбинированная терапия** | | | |
|  | **трастузумаб 1**  **N=172** | **трастузумаб плюс паклитаксел2**  **N=68** | **Паклитаксел2**  **N=77** | **трастузумаб плюс доцетаксел3**  **N=92** | **Доцетаксел3**  **N=94** |
| **Частота ответа (95% ДИ)** | 18%  (13-25) | 49%  (36- 61) | 17%  (9-27) | 61%  (50-71) | 34%  (25-45) |
| **Медиана продолжительности ответа (месяцы)**  **(95% ДИ)** | 9.1  (5.6-10.3) | 8.3  (7.3-8.8) | 4.6  (3.7-7.4) | 11.7  (9.3–15.0) | 5.7  (4.6-7.6) |
| **Медиана TTP (месяцы)**  **(95% ДИ)** | 3.2  (2.6-3.5) | 7.1  (6.2-12.0) | 3.0  (2.0-4.4) | 11.7  (9.2-13.5) | 6.1  (5.4-7.2) |
| **Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)** | 16.4  (12.3-ne) | 24.8  (18.6-33.7) | 17.9  (11.2-23.8) | 31.2  (27.3-40.8) | 22.74  (19.1-30.8) |

TTP – время до прогрессирования; «ne» означает, что значение не может быть оценено или не было достигнуто

1. Исследование H0649g: подгруппа пациентов с ИГХЗ+

2. Исследование H0648g: подгруппа пациентов с ИГХЗ+

3. Исследование М77001: полная выборка пациентов для анализа (ITT-популяция), результаты за 24 месяца

*Комбинированная терапия трастузумаба и анастрозолом*

Было изучено применение трастузумаба в комбинации с анастрозолом в качестве терапии первой линии мРМЖ у пациентов в постменопаузе с опухолевой гиперэкспрессией HER2 с положительным гормон-рецепторным статусом (эстрогеновый и/или прогестероновый). Показатель выживаемости без прогрессирования заболевания был вдвое выше в группе терапии трастузумабом в комбинации с анастрозолом по сравнению с группой, получавшей анастрозол (4.8 месяца по сравнению с 2.4 месяца). Применение комбинированной терапии привело к улучшению других показателей: общий ответ (16.5% по сравнению с 6.7%), частота клинической эффективности (42.7% по сравнению с 27.9%), время до прогрессирования (4.8 месяца по сравнению с 2.4 месяца). Разницы показателей «время до ответа» и «продолжительность ответа» между группами не зарегистрировано. Медиана общей выживаемости увеличилась на 4.6 месяца в группе пациентов, получавших комбинированную терапию. Разница не была статистически значимой, однако после прогрессирования заболевания более половины пациентов из группы монотерапии анастрозолом перешли на режим терапии, содержащий трастузумаб.

*Трехнедельное дозирование при метастатическом раке молочной железы*

Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии обобщены в Таблице 4:

**Таблица 4. Результаты несравнительных исследований эффективности монотерапии и комбинированной терапии**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Параметр** | **Монотерапия** | | **Комбинированная терапия** | |
|  | **трастузумаб 1**  **N=105** | **трастузумаб 2**  **N=72** | **трастузумаб плюс паклитаксел3**  **N=32** | **трастузумаб плюс доцетаксел4**  **N=110** |
| **Частота ответа**  **(95% ДИ)** | 24%  (15-35) | 27%  (14-43) | 59%  (41-76) | 73%  (63-81) |
| **Медиана продолжительности ответа (месяцы)**  **(в диапазоне)** | 10.1  (2.8-35.6) | 7.9  (2.1-18.8) | 10.5  (1.8-21) | 13.4  (2.1-55.1) |
| **Медиана TTP (месяцы)**  **(95% ДИ)** | 3.4  (2.8-4.1) | 7.7  (4.2-8.3) | 12.2  (6.2-ne) | 13.6  (11-16) |
| **Медиана выживаемости (месяцы) (95% ДИ)** | ne | ne | ne | 47.3  (32-ne) |

TTP – время до прогрессирования; «ne» означает, что значение не может быть оценено или не было достигнуто

1. Исследование WО16229: нагрузочная доза 8 мг/кг, затем – 6 мг/кг по трехнедельной схеме

2. Исследование МО16982: нагрузочная доза 6 мг/кг один раз в неделю в течение трех недель, затем – 6 мг/кг по трехнедельной схеме

3. Исследование BO15935

4. Исследование MO16419

*Локализации прогрессирования*

Частота прогрессирования в печень была значительно снижена у пациентов, получавших комбинированное лечение трастузумабом и паклитакселом, по сравнению с монотерапией паклитакселом (21.8% по сравнению с 45.7%; р=0.004). У пациентов, получавших комбинированное лечение препаратом Герцептин и паклитакселом прогрессирование в центральной нервной системе отмечалось чаще, чем при монотерапии паклитакселом (12.6% по сравнению с 6.5%; р=0.377).

*Ранний рак молочной железы (адъювантный режим)*

*Лекарственная форма препарата для внутривенного введения*

Ранний рак молочной железы определялся как неметастатическая первичная инвазивная карцинома молочной железы.

Применение трастузумаба в адъювантном режиме изучено в 4 крупных мультицентровых рандомизированных исследованиях.

* Исследование ВО16348 было направлено на сравнение результатов трехнедельной терапии трастузумабом в течение одного года и двух лет и результатов наблюдений за пациентами с НЕR2-позитивным рРМЖ после проведения хирургического вмешательства, стандартной химиотерапии и лучевой терапии (если применимо). Кроме того, было проведено сравнение результатов лечения трастузумабом в течение двух лет и одного года. Начальная нагрузочная доза трастузумаба составила 8 мг/кг, с последующим введением доз 6 мг/кг каждые 3 недели в течение одного года или двух лет
* Исследования NSABP В-31 и NCCTG N9831, которые включают совместный анализ, были направлены на изучение клинической целесообразности применения комбинированной терапии трастузумабом и паклитакселом после химиотерапии по схеме АС, дополнительно в исследовании NCCTG N9831 изучалось последовательное добавление трастузумаба к химиотерапии по схеме AC→P у пациентов с НЕR2-позитивным рРМЖ после проведения хирургического вмешательства
* Исследование BCIRG 006 было направлено на изучение эффективности комбинированной терапии трастузумабом и доцетакселом после химиотерапии по схеме АС или комбинации с доцетакселом и карбоплатином у пациентов с НЕR2-позитивным рРМЖ после проведения хирургического вмешательства.

Ранний рак молочной железы в исследовании ВО16348 был ограничен операбельной, инвазивной первичной аденокарциномой молочной железы с вовлечением подмышечных лимфоузлов или отсутствием такового если размер опухоли составляет не менее 1 см в диаметре.

В совместный анализ исследований NSABP В-31 и NCCTG N9831 рРМЖ были включены только женщины с операбельным РМЖ с высокой степенью риска, который определяется как НЕR2-позитивный с вовлечением подмышечных лимфоузлов или HER2-позитивный без вовлечения подмышечных лимфоузлов с высокой степенью риска (размер опухоли >1 см, отрицательный эстроген-рецепторный статус или размер опухоли >2 см, вне зависимости от гормон-рецепторного статуса).

В исследовании BCIRG 006 HER2-позитивный рРМЖ у пациентов определялся как наличие реакции со стороны лимфоузлов, либо без вовлечения их в метастатический процесс (pNO) с высоким риском и наличие хотя бы одного из следующих факторов: размер опухоли более 2 см, отрицательный эстроген- и прогестерон-рецепторный статус, степень гистологической дифференцировки и/или степень полиморфизма ядер 2-3 или возраст <35 лет.

Результаты эффективности, полученные в исследовании ВО16348 (медиана последующих наблюдений - 12 месяцев\* и 8 лет\*\*) обобщены в Таблице 5:

**Таблица 5. Результаты эффективности, полученные в исследовании ВО16348**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Медиана последующего наблюдения  12 месяцев\* | | Медиана последующего наблюдения  8 лет\*\* | |
| Параметр | Наблюдение  N=1693 | Трастузумаб в течение 1 года  N=1693 | Наблюдение  N=1697\*\*\* | Трастузумаб в течение 1 года  N=1702\*\*\* |
| Выживаемость без признаков заболевания |  |  |  |  |
| - количество пациентов с событием | 219 (12.9%) | 127 (7.5%) | 570 (33.6%) | 471 (27.7%) |
| - количество пациентов без события | 1474 (87.1%) | 1566 (92.5%) | 1127 (66.4%) | 1231 (72.3%) |
| p-значение по сравнению с группой наблюдения | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0.54 | | 0.76 | |
| Безрецидивная выживаемость |  |  |  |  |
| - количество пациентов с событием | 208 (12.3%) | 113 (6.7%) | 506 (29.8%) | 399 (23.4%) |
| - количество пациентов без события | 1485 (87.7%) | 1580 (93.3%) | 1191 (70.2%) | 1303 (76.6%) |
| p-значение по сравнению с группой наблюдения | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0.51 | | 0.73 | |
| Отдаленная выживаемость без признаков заболевания |  |  |  |  |
| - количество пациентов с событием | 184 (10.9%) | 99 (5.8%) | 488 (28.8%) | 399 (23.4%) |
| - количество пациентов без события | 1508 (89.1%) | 1594 (94.6%) | 1209 (71.2%) | 1303 (76.6%) |
| p-значение по сравнению с группой наблюдения | <0.0001 | | <0.0001 | |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0.50 | | 0.76 | |
| Общая выживаемость (летальный исход) |  |  |  |  |
| - количество пациентов с событием | 40 (2.4%) | 31 (1.8%) | 350 (20.6%) | 278 (16.3%) |
| - количество пациентов без события | 1653 (97.6%) | 1662 (98.2%) | 1347 (79.4%) | 1424 (83.7%) |
| p-значение по сравнению с группой наблюдения | 0.24 | | 0.0005 | |
| Отношение рисков по сравнению с группой наблюдения | 0.75 | | 0.76 | |

\* Показатель «выживаемость без признаков заболевания» (DFS) (комбинированная первичная конечная точка) в течение 1 года по сравнению с наблюдением соответствовал предварительно заданной статистической границе

\*\* Итоговый анализ (с учетом перехода 52% пациентов из группы наблюдения в группу терапии трастузумабом)

\*\*\* Существует несоответствие в общем размере выборки из-за небольшого числа пациентов, которые были рандомизированы после даты завершения сбора данных для анализа с медианой последующего наблюдения 12 месяцев.

Результаты промежуточного анализа эффективности пересекли предварительно заданную статистическую границу при сравнении результатов в группе лечения трастузумабом и в группе наблюдения в течение 1 года. После достижения медианы наблюдения 12 месяцев отношение рисков (ОР) для показателя DFS составило 0.54 (95% ДИ 0.44, 0.67), что трактуется как абсолютное преимущество по показателю двухлетней выживаемости без признаков заболевания и на 7.6% (85.8% по сравнению с 78.2%) выше в группе лечения трастузумабом.

Итоговый анализ проводился по достижению медианы наблюдения 8 лет и продемонстрировал, что лечение трастузумабом в течение 1 года ассоциируется со снижением рисков на 24% по сравнению с группой наблюдения (ОР=0.76, 95% ДИ 0.67, 0.86). Это трактуется как абсолютное преимущество по показателю 8-летней выживаемости без признаков заболевания и на 6.4% выше в группе лечения трастузумабом в течение 1 года.

Данный итоговый анализ не выявил дополнительного преимущества продления лечения трастузумабом до 2 лет по сравнению с лечением трастузумаба в течение 1 года (ОР по показателю DFS в ITT-популяции в течение 2 лет по сравнению с 1 годом =0.99 (95% ДИ: 0.87, 1.13), р-значение=0.90 и ОР по показателю общей выживаемости (OS) =0.98 (0.83, 1.15); р-значение=0.78). В группе лечения препаратом в течение 2 лет возросла частота развития бессимптомной дисфункции сердца (8.1% по сравнению с 4.6% в группе лечения в течение 1 года). Пациентов, перенесших по крайней мере одно нежелательное явление 3 или 4 степени тяжести, было больше в группе лечения препаратом в течение 2 лет (20.4%) по сравнению с группой лечения в течение 1 года (16.3%).

В исследованиях NSABP В-31 и NCCTG N9831 трастузумаб применяли в комбинации с паклитакселом после химиотерапии по схеме АС.

Доксорубицин и циклофосфамид назначали совместно следующим образом:

* доксорубицин внутривенно болюсно в дозе 60 мг/м2 каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения
* циклофосфамид внутривенно в дозе 600 мг/м2 в течение 30 минут каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения.

Паклитаксел в комбинации с трастузумабом назначали следующим образом:

* паклитаксел внутривенно в дозе 80 мг/м2 в виде длительной внутривенной инфузии 1 раз в неделю в течение 12 недель

или

* паклитаксел внутривенно в дозе 175 мг/м2 в виде длительной внутривенной инфузии каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения (в день 1 каждого цикла).

Результаты эффективности по итогам объединенного анализа исследований NSABP В-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа DFS\* обобщены в Таблице 6. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 1.8 года у пациентов из группы АС→Р и 2.0 года у пациентов из группы АС→PH.

**Таблица 6. Обзор результатов эффективности** **по итогам объединенного анализа исследований NSABP В-31 и NCCTG 9831 на момент проведения окончательного анализа DFS\***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→Р  (n=1679) | АС→PH  (n=1672) | Отношение рисков по сравнению с АС→Р  (95% ДИ)  р-значение |
| Выживаемость без признаков заболевания  Количество пациентов с событием (%) | 261 (15.5) | 133 (8.0) | 0.48 (0.39, 0.59)  p<0.0001 |
| Отдаленный рецидив  Количество пациентов с событием | 193 (11.5) | 96 (5.7) | 0.47 (0.37, 0.60)  p<0.0001 |
| Летальный исход (OS):  Количество пациентов с событием | 92 (5.5) | 62 (3.7) | 0.67 (0.48, 0.92)  p=0.014\*\* |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

\*при медиане продолжительности последующего наблюдения 1.8 года у пациентов из группы АС→Р и 2.0 года у пациентов из группы АС→PH

\*\*р-значение для OS не пересекло предварительно заданную статистическую границу при сравнении схем АС→PH и АС→Р.

Для первичной конечной точки DFS добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска рецидива заболевания на 52%. Отношение рисков интерпретируется как абсолютное преимущество по показателю 3-х летней выживаемости без признаков заболевания и на 11.8% выше (87.2% по сравнению с 75.4%) в группе АС→PH (трастузумаб).

При обновлении данных по безопасности по прошествии медианы наблюдения 3.5-3.8 лет, анализ DFS повторно подтверждает преимущество, продемонстрированное в итоговом анализе DFS. Несмотря на переход пациентов из контрольной группы на прием трастузумаба, его добавление к химиотерапии паклитакселом привело к снижению риска рецидива заболевания на 52%. Добавление трастузумаба к химиотерапии паклитакселом также привело к снижению риска смерти на 37%.

Предварительный итоговый анализ OS по результатам совместного анализа исследований NSABP В-31 и NCCTG N9831 был проведен после 707 смертельных исходов (медиана последующего наблюдения составила 8.3 года в группе АС→РН). Применение схемы АС→PH привело к статистически значимому улучшению показателя OS по сравнению с применением схемы АС→Р (стратифицированное ОР=0.64; 95% ДИ [0.55, 0.74]; логранговый критерий р-значения <0.0001). К 8 годам частота выживаемости составила 86.9% в группе АС→PH и 79.4% в группе AC→P, что является абсолютным преимуществом в 7.4% (95% ДИ 4.9%, 10.0%).

Окончательные результаты OS, полученные по результатам совместного анализа исследований NSABP В-31 и NCCTG N9831, приведены в Таблице 7:

**Таблица 7. Окончательный анализ OS по результатам совместного анализа исследований NSABP В- 31 и NCCTG N9831**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→Р  (n=2032) | АС→PH  (n=2031) | р-значение по сравнению с АС→Р | Отношение рисков по сравнению с АС→Р  (95% ДИ) |
| Летальный исход (OS):  Количество пациентов с событием (%) | 418 (20.6%) | 289 (14.2%) | <0.0001 | 0.64  (0.55, 0.74) |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; Н: трастузумаб

Анализ DFS был также проведен при окончательном анализе OS по результатам совместного анализа исследований NSABP В-31 и NCCTG N9831. Обновленные результаты анализа DFS (стратифицированное ОР=0.61; 95% ДИ [0.54, 0.69]) продемонстрировали аналогичное преимущество по показателю DFS в окончательном первичном анализе DFS, несмотря на то, что 24.8% пациентов из группы АС→Р перешли в группу лечения трастузумабом. К 8 годам частота DFS составила 77.2% (95% ДИ: 75.4, 79.1) в группе АС→PH с абсолютным преимуществом в 11.8%, по сравнению с группой АС→Р.

В исследовании BCIRG 006 трастузумаб назначали либо в комбинации с доцетакселом после химиотерапии по схеме АС (АС→DH), либо в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел применяли следующим образом:

* доцетаксел в дозе 100 мг/м2 в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения (в день 2 первого цикла лечения доцетакселом, затем в день 1 каждого последующего цикла)

или

* доцетаксел в дозе 75 мг/м2 в виде внутривенной инфузии в течение 1 часа каждые 3 недели на протяжении 6 циклов лечения (в день 2 цикла 1, затем в день 1 каждого последующего цикла)

за которым последовало применение:

* карбоплатина в дозе для достижения целевой AUC=6 мг/мл/мин, которую вводили в виде внутривенной инфузии в течение 30-60 мин каждые 3 недели на протяжении, в общей сложности, 6 циклов.

Трастузумаб назначали один раз в неделю с химиотерапией и затем каждые 3 недели на протяжении, в общей сложности, 52 недель.

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования BCIRG 006, обобщены в Таблицах 8 и 9. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 2.9 года в группе АС→D, а в группах АС→DH и DCarbH - по 3.0 года.

**Таблица 8. Анализ эффективности по результатам исследования BCIRG 006, схема АС→D по сравнению со схемой АС→DH**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→D  (n=1073) | АС→DH  (n=1074) | Отношение рисков по сравнению с АС→D  (95% ДИ)  р-значение |
| Выживаемость без признаков заболевания  Количество пациентов с событием | 195 | 134 | 0.61 (0.49, 0.77)  p<0.0001 |
| Отдаленный рецидив  Количество пациентов с событием | 144 | 95 | 0.59 (0.46, 0.77)  p<0.0001 |
| Летальный исход (ОS)  Количество пациентов с событием | 80 | 49 | 0.58 (0.40, 0.83)  p=0.0024 |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел; AC→DH = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел плюс трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

**Таблица 9. Анализ эффективности по результатам исследования BCIRG 006, схема АС→D по сравнению со схемой DCarbH**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | АС→D  (n=1073) | DCarbH  (n=1074) | Отношение рисков по сравнению с АС→D  (95% ДИ) |
| Выживаемость без признаков заболевания  Количество пациентов с событием | 195 | 145 | 0.67 (0.54, 0.83)  p=0.0003 |
| Отдаленный рецидив  Количество пациентов с событием | 144 | 103 | 0.65 (0.50, 0.84)  p=0.0008 |
| Летальный исход (ОS)  Количество пациентов с событием | 80 | 56 | 0.66 (0.47, 0.93)  p=0.0182 |

AC→D = доксорубицин плюс циклофосфамид, затем – доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

В исследовании BCIRG 006 для первичной конечной точки DFS отношение рисков интерпретируется как абсолютное преимущество по показателю 3-х летней выживаемости без признаков заболевания и на 5.8% выше (86.7% по сравнению с 80.9%) в группе АС→DH (трастузумаб) и на 4.6% выше (85.5% по сравнению с 80.9%) в группе DCarbH (трастузумаб) по сравнению с группой АС→D.

В исследовании BCIRG 006 у 213 из 1075 пациентов в группе DCarbH (ТСН), у 221 из 1074 пациентов в группе АС→DH (АС→ТН) и у 217 из 1073 пациентов в группе АС→D (АС→Т) общее состояние по шкале Карновского составило ≤90 (80 или 90). В этой подгруппе пациентов не было отмечено преимущества по показателю DFS (ОР=1.16, 95% ДИ [0.73, 1.83] для схемы DCarbH (ТСН) по сравнению со схемой АС→D (АС→Т); ОР=0.97, 95% ДИ [0.60, 1.55] для схемы АС→DH (АС→ТН) по сравнению со схемой АС→D.

Кроме того, был проведен ретроспективный исследовательский анализ совокупных данных, полученных в ходе совместного анализа клинических исследований NSABP B-31/NCCTG N9831\* и BCIRG006, объединяющего события DFS и симптоматические кардиальные события; результаты обобщены в Таблице 10:

**Таблица 10. Ретроспективный исследовательский анализ результатов, полученных в ходе совместного анализа клинических исследований NSABP В-31/NСCЕG Т9831\* и BCIRG006, объединяющего события DFS и симптоматические кардиальные события**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | AC→PH  (по сравнению с AC→P)  (NSABP B-31 и NCCTG N9831)\* | AC→DH  (по сравнению с AC→D)  (BCIRG 006) | DCarbH  (по сравнению с AC→D)  (BCIRG 006) |
| Анализ первичной эффективности Отношение рисков для DFS (95% ДИ) р-значение | 0.48  (0.39, 0.59)  p<0.0001 | 0.61  (0.49, 0.77)  p< 0.0001 | 0.67  (0.54, 0.83)  p=0.0003 |
| Анализ эффективности при долгосрочном последующем наблюдении\*\* Отношения рисков для DFS (95% ДИ) р-значение | 0.61  (0.54, 0.69)  p<0.0001 | 0.72  (0.61, 0.85)  p<0.0001 | 0.77  (0.65, 0.90)  p=0.0011 |
| Ретроспективный исследовательский анализ событий DFS и симптоматических кардиальных событий Долгосрочное последующее наблюдение\*\* Отношения рисков (95% ДИ) | 0.67  (0.60, 0.75) | 0.77  (0.66, 0.90) | 0.77  (0.66, 0.90) |

А: доксорубицин; С: циклофосфамид; Р: паклитаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; Н: трастузумаб; ДИ = доверительный интервал.

\*Во время проведения окончательного анализа DFS. Медиана продолжительности последующего наблюдения составила 1.8 года в группе АС→Р и 2.0 года в группе АС→РН

\*\*Медиана долгосрочного последующего наблюдения для совместного анализа клинических исследований составила 8.3 года (диапазон: 0.1 до 12.1) в группе АС→PH и 7.9 года (диапазон: 0.0 до 12.2) в группе АС→Р; Медиана долгосрочного последующего наблюдения для клинического исследования BCIRG 006 составила 10.3 года в обеих группах АС→D (диапазон: 0.0 до 12.6) и в группе DCarbH (диапазон: 0.0 до 13.1) и 10.4 года (диапазон: 0.0 до 12.7) в группе АС→DH.

*Ранний рак молочной железы (неоадъювантный и адъювантный режим)*

*Лекарственная форма препарата для внутривенного введения*

Результаты сравнения эффективности применения комбинации «трастузумаб +химиотерапия» в адъювантном режиме и в неоадъювантном/адъювантном режиме в настоящее время отсутствуют.

Неоадъювантный-адъювантный режим лечения: дизайн многоцентрового рандомизированного исследования МО16432 был разработан с целью изучения клинической эффективности совместного применения трастузумаба и неоадъювантной химиотерапии, включающей антрациклины и таксаны, после которого следовал адъювантный курс лечения трастузумабом с общей продолжительностью лечения 1 год. В исследование были включены пациенты с впервые выявленной местно-распространенной (стадия III) или воспалительной формой рРМЖ. Пациенты с HER2-позитивными опухолями были рандомизированы для получения неоадъювантной химиотерапии совместно с неоадъювантным-адъювантным лечением трастузумабом или только неоадъювантной химиотерапии.

В исследовании МО16432 трастузумаб (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели) назначали совместно с 10 циклами неоадъювантной химиотерапии следующим образом:

* доксорубицин в дозе 60 мг/м2 и паклитаксел в дозе 150 мг/м2 каждые 3 недели на протяжении 3 циклов лечения;

за которым следовало введение

* паклитаксела в дозе 175 мг/м2 каждые 3 недели на протяжении 4 циклов лечения;

за которым следовало введение

* CMF (циклофосфан, метотрексат, фторурацил) в день 1 и день 8 каждые 4 недели на протяжении 3 циклов лечения;

за которым после хирургического вмешательства следовали

* дополнительные циклы адъювантной терапии трастузумабом (до завершения лечения продолжительностью 1 год).

Результаты эффективности, полученные в ходе исследования МО16432, обобщены в Таблице 11. Медиана продолжительности последующего наблюдения в группе применения трастузумаба составила 3.8 года.

**Таблица 11. Результаты эффективности, полученные в ходе исследования МО16432**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Химиотерапия + трастузумаб  (n=115) | Только химиотерапия  (n=116) |  |
| Бессобытийная выживаемость  Количество пациентов с событием | 46 | 59 | ОР (95% ДИ)  0.65 (0.44, 0.96) p=0.0275 |
| Общий патоморфологический полный ответ\* (95% ДИ) | 40%  (31.0, 49.6) | 20.7%  (13.7, 29.2) | p=0.0014 |
| Общая выживаемость  Количество пациентов с событием | 22 | 33 | ОР (95% ДИ)  0.59 (0.35, 1.02) p=0.0555 |

\*определяется как отсутствие инвазивной опухоли в молочной железе и в подмышечных лимфатических узлах.

При анализе показателя 3-х летней бессобытийной выживаемости было определено абсолютное преимущество терапии трастузумабом на 13% (65% по сравнению с 52%).

*Лекарственная форма препарата для подкожного введения*

Дизайн исследования ВО22227 с определением комбинированных первичных конечных точек для оценки фармакокинетики (ФК) и эффективности (Ctrough перед введением дозы в цикле 8 и pCR на момент проведения радикального хирургического вмешательства, соответственно) был разработан с целью доказательного подтверждения не меньшей эффективности терапии трастузумабом в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения. В общей сложности, 595 пациентов с HER2-позитивным, операбельным или местно-распространенным РМЖ, включая воспалительные формы, получили по 8 циклов лечения трастузумабом в лекарственной форме для внутривенного введения или трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения совместно с химиотерапией (4 цикла доцетаксела в дозе 75 мг/м2 в виде внутривенной инфузии, затем 4 цикла FEC (5-фторурацил в дозе 500 мг/м2, эпирубицин в дозе 75 мг/м2, циклофосфамид в дозе 500 мг/м2 внутривенного струйно или в виде инфузии), после чего следовало хирургическое вмешательство, и далее - на протяжении 10 дополнительных циклов в течение, в общей сложности, 1 года, терапия трастузумабом в лекарственной форме для внутривенного или подкожного введения в зависимости от исходной рандомизации.

В результате анализа комбинированной первичной конечной точки оценки эффективности, показатель pCR, определяемый как отсутствие инвазивных опухолевых клеток в молочной железе, составил 40.7% (95% ДИ: 34.7, 46.9) в группе трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения и 45.4% (95% ДИ: 39.2%, 51.7%) в группе трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения (разница 4.7% в пользу группы подкожной формы). Нижняя граница одностороннего 97.5% доверительного интервала для разницы в показателях pCR составила 4.0, установив не меньшую эффективность трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения в отношении комбинированной первичной конечной точки.

**Таблица 12. Обобщенные данные по полному патоморфологическому ответу (pCR)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | трастузумаб в/в (N=263) | трастузумаб п/к (N=260) |
| pCR (отсутствие инвазивных опухолевых клеток в ткани молочной железы) | 107 (40.7%) | 118 (45.4%) |
| Пациенты с отсутствием клинического ответа | 156 (59.3%) | 142 (54.6%) |
| Точный 95% ДИ для pCR\* | (34.7; 46.9) | (39.2; 51.7) |
| Разница pCR (п/к минус в/в) | 4.70 | |
| Нижняя граница одностороннего 97.5% ДИ для разницы pCR\*\* | -4.0 | |

\*Доверительный интервал для одновыборочного биноминального критерия с использованием метода Пирсона-Клоппера

\*\*В данном расчете использовалась поправка на непрерывность Андерсона и Хоука (1986)

Анализ более длительного периода последующего наблюдения с медианой более 40 месяцев подтвердил не меньшую эффективность трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с трастузумабом для внутривенного введения со сравнимыми результатами бессобытийной выживаемости (EFS) и общей выживаемости (ОS) (уровень 3-х летней EFS составил 73% в группе внутривенной формы и 76% – в группе подкожной формы, уровни 3-х летней ОS – 90% в группе внутривенной формы и 92% в группе подкожной формы).

Информацию о комбинированной первичной конечной точке не меньшей эффективности в отношении ФК, равновесное значение Ctrough трастузумаба в момент окончания лечебного Цикла 7, см. в разделе 5.2 «Фармакокинетические свойства». Сравнительный профиль безопасности см. в разделе 4.8.

Окончательный анализ с медианой продолжительности последующего наблюдения более 70 месяцев продемонстрировал аналогичные результаты по показателям EFS и OS у пациентов, которые получали трастузумаб в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения. Частота 6-летней EFS составила 65% в обеих группах (ITT-популяция: ОР=0.98 [95% ДИ: 0.74; 1.29]) и частота 6-летней ОS - 84% в обеих группах (ITT-популяция: ОР=0.94 [95% ДИ: 0.61; 1.45]).

Исследование МО28048, в котором по изучению безопасности и переносимости трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения в качестве адъювантной терапии у пациентов с HER2-позитивным рРМЖ, которые были зачислены в когорту для получения трастузумаба подкожно в виде раствора для инъекций во флаконах (N=1868, включая 20 пациентов, получавших неоадъювантную терапию) или в когорту для получения трастузумаба подкожно в виде системы для автоматического введения (N=710, включая 21 пациента, получавшего неоадъювантную терапию), завершилось без выявления новых сигналов безопасности. Результаты соответствовали известному профилю безопасности трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения и для подкожного введения. Кроме того, лечение пациентов с низкой массой тела трастузумабом для подкожного введения в фиксированной дозе в адъювантном режиме при рРМЖ не ассоциировалось с повышенным риском в отношении безопасности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений по сравнению с пациентами с бóльшей массой тела. Окончательные результаты из исследования ВО22227 при медиане продолжительности последующего наблюдения более 70 месяцев также соответствовали известному профилю безопасности трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения, новые сигналы безопасности не выявлены.

Дети

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило требование обязательного предоставления результатов исследований применения трастузумаба во всех подгруппах детской популяции в отношении рака молочной железы (см. информацию о применении у детей в разделе 4.2).

**5.2 Фармакокинетические свойства**

В исследовании III фазы ВО22227 фармакокинетику трастузумаба, вводимого подкожно в фиксированной дозе 600 мг каждые 3 недели, сравнивали с таковой при внутривенном введении (нагрузочная доза 8 мг/кг, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели). Показатели фармакокинетики комбинированной первичной конечной точки Ctrough перед введением следующей дозы Цикла 8, свидетельствуют о достижении не меньшей эффективности применения трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения с учетом массы тела.

В исследовании в неоадъювантной фазе лечения среднее значение Ctrough перед введением следующей дозы Цикла 8 было выше в группе трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения (78.7 мг/мл) по сравнению с группой трастузумаба в лекарственной форме для внутривенного введения (57.8 мг/мл). В адъювантной фазе терапии средние значения Ctrough перед введением следующей дозы Цикла 13 составили 90.4 мг/мл и 62.1 мг/мл, соответственно. По данным из исследования ВО22227 равновесное состояние при внутривенном введении препарата было достигнуто в Цикле 8. При применении трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения концентрации достигали приблизительно равновесного состояния после Цикла 7 (до введения в Цикле 8) с незначительным увеличением концентрации (<15%) вплоть до Цикла 13. Среднее значение Ctrough перед применением подкожной формы в Цикле 18 составило 90.7 мг/мл было схожим с показателем в Цикле 13, что может свидетельствовать об отсутствии дальнейшего повышения концентрации после Цикла 13.

Медиана времени достижения максимальной концентрации (Тmах) после применения подкожной формы препарата составила приблизительно 3 дня с высокой индивидуальной вариабельностью (диапазон 1-14 дней). Среднее значение максимальной концентрации (Сmах) трастузумаба было, как и ожидалось, более низким при введении подкожной формы препарата (149 мг/мл), чем при применении формы для внутривенного введения (значение на момент окончания инфузии: 221 мг/мл).

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» (AUC0-21) после Цикла 7 было приблизительно на 10% выше при применении трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с применением препарата для внутривенного введения, при этом среднее значение AUC составило 2268 мкг/мл×сут и 2056 мкг/мл×сут, соответственно. Показатель AUC0-21 после Цикла 12 был приблизительно на 20% выше при применении трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения по сравнению с лекарственной формой для внутривенного введения, при этом среднее значение AUC составило 2610 мкг/мл×сут и 2179 мкг/мл×сут, соответственно. В связи с выраженным влиянием массы тела на клиренс трастузумаба и с использованием фиксированной дозы для подкожного введения, разница в экспозиции между подкожной и внутривенной лекарственной формой зависит от массы тела: у пациентов с массой тела <51 кг среднее равновесное значение AUC трастузумаба примерно на 80% выше при подкожном введении, чем при внутривенном введении, тогда как при массе тела >90 кг значение AUC на 20% ниже после подкожного введения по сравнению с внутривенным введением.

Модель популяционной фармакокинетики с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры была построена с использованием обобщенных данных о лекарственных формах для подкожного и внутривенного введения, полученных в ходе исследования III фазы В022227, для описания наблюдаемых ФК концентраций после внутривенного и подкожного введения трастузумаба у пациентов с рРМЖ. Биодоступность трастузумаба при подкожном введении составила 77.1%, константа скорости всасывания первого порядка – 0.4 день-1. Линейный клиренс составил 0.111 л/сутки и объем распределения в центральной камере (Vс) – 2.91 л. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментена составили 11.9 мг/ сутки для максимальной скорости (Vmax) и 33.9 мг/л для константы (Km). Масса тела и сывороточная аланинаминотрансфераза (АЛТ) продемонстрировали статистически значимое влияние на ФК, однако моделирование продемонстрировало, что коррекция дозы у пациентов с рРМЖ не требуется. Прогнозируемые значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (медиана 5-й – 95-й перцентили) для трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения у пациентов с рРМЖ представлены в Таблице 13.

**Таблица 13. Прогнозируемые значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (медиана 5-й – 95-й перцентили) для трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с рРМЖ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Тип первичной опухоли и режим введения** | **Цикл** | **N** | **Cmin**  **(мкг/мл)** | **Cmax**  **(мкг/мл)** | **AUC0-21**  **(мкг/мл**×**сут)** |
| трастузумаб п/к в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с рРМЖ | Цикл 1 | 297 | 28.2  (14.8 - 40.9) | 79.3  (56.1 - 109) | 1065  (718 - 1504) |
| Цикл 7 (равновесное состояние) | 97 | 75.0  (35.1 - 123) | 149  (86.1 - 214) | 2337  (1258 - 3478) |

*Элиминация трастузумаба*

Период вымывания трастузумаба после применения трастузумаба в лекарственной форме для подкожного введения оценивали с использованием популяционной фармакокинетической модели. Результаты моделирования продемонстрировали, что, 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 (Cmin,ss) или соответствует выведению 97% препарата) к 7 месяцам.

**5.3 Данные доклинической безопасности**

*Трастузумаб в лекарственной форме для внутривенного введения*

В исследованиях продолжительностью до 6 месяцев свидетельств острой токсичности или токсичности при повторном введении доз или репродуктивной токсичности в исследованиях тератогенности, репродуктивной токсичности или поздней гестационной токсичности/трансплацентарного переноса у женщин не обнаружено. Трастузумаб не обладает генотоксическим потенциалом. Изучение трегалозы, основного вспомогательного вещества, не выявило каких-либо токсических эффектов.

Долгосрочные исследования на животных с целью установления канцерогенных свойств трастузумаба или его влияния на фертильность у самцов не проводились.

*Трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения*

Было проведено исследование токсичности при однократном введении доз у кроликов и 13-недельное исследование токсичности при повторном введении доз у яванских макак. Исследование на кроликах проводилось непосредственно для изучения местнораздражающего действия. 13-недельное исследование было проведено для подтверждения того, что изменение способа введения и использование нового вспомогательного вещества – рекомбинантной человеческой гиалуронидазы (rHuPH20) - не оказывает влияния на характеристики безопасности трастузумаба. Трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения хорошо переносился местно и системно.

Гиалуронидаза обнаружена в большинстве тканей человеческого организма. Стандартные доклинические исследования токсичности при повторном введении доз, включая конечные точки оценки фармакологической безопасности, не выявили особых рисков в результате применения рекомбинантной человеческой гиалуронидазы для людей. Исследования репродуктивной токсичности rHuPH20 выявили эмбриофетальную токсичность при высокой системной экспозиции у мышей, но не продемонстрировали тератогенного потенциала.

**6. Фармацевтические свойства**

**6.1 Перечень вспомогательных веществ**

СОГЛАСНО НД РК

**6.2 Несовместимость**

Трастузумаб в лекарственной форме для подкожного введения является готовым к применению раствором, который нельзя растворять или смешивать с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между трастузумабом для подкожного введения и шприцами из полипропилена или поликарбоната, иглами для переноса и инъекционными иглами из нержавеющей стали и защитным колпачком Луера из полиэтилена не выявлено.

**6.3 Срок годности**

СОГЛАСНО НД РК

Не применять по истечении срока годности.

**6.4 Особые меры предосторожности при хранении**

СОГЛАСНО НД РК

Хранить в недоступном для детей месте!

**6.5 Форма выпуска и упаковка**

СОГЛАСНО НД РК

**6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним**

Любое неиспользованное количество лекарственного препарата и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

**6.7 Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**7. Держатель регистрационного удостоверения**

[Заполняется на национальном уровне]

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

[Заполняется на национальном уровне]

**9. Дата первичной регистрации (подтверждения регистрации, перерегистрации)**

Дата первой регистрации: [Заполняется на национальном уровне]

Дата подтверждения регистрации:

**10. Дата пересмотра текста**

Общая характеристика лекарственного средства доступна на официальном сайте [www.ndda.kz](http://www.ndda.kz)