

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ТРАСТУМАБ**  
(TRASTUMAB)

**Склад:**

діюча речовина: trastuzumab;

1 флакон з ліофілізатом містить трастузумабу 150 мг;

допоміжні речовини: L-гістидину гідрохлорид, L-гістидин,  $\alpha, \alpha$ -трегалози дигідрат, полісорбат 20.

**Лікарська форма.** Ліофілізат для концентрату для розчину для інфузій.

**Основні фізико-хімічні властивості:** препарат являє собою ліофілізат від білого до блідо-жовтого кольору. Відновлений розчин – від безбарвного до блідо-жовтого, рідина від прозорої до злегка опалесцюючої.

**Фармакотерапевтична група.** Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C03.

**Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка**

Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне каппа антитіло, яке належить до класу IgG<sub>1</sub>, що отримані з клітин яєчників китайського хом'яка. Містять мишачі гіперваріабельні ділянки варіабельної частини. Антитіло специфічно зв'язується з позаклітинним доменом рецептору 2 епідермального фактору росту людини (HER2).

Прото-онкоген HER2 (або c-erbB2) кодує трансмембранний рецептороподібний одноланцюговий білок з молекулярною масою 185 кДа, що структурно подібний до рецептору епідермального фактору росту. Гіперекспресія HER2 спостерігається в 25-30 % всіх випадків первинного раку молочної залози, і значна варіабельність спостерігається при розповсюдженному раку шлунка. Ампліфікація гену HER2 призводить до гіперекспресії білка HER2 на мембрані клітин цих пухлин, що в свою чергу викликає потужну активацію рецептору HER2.

Дослідження за участю пацієнток з раком молочної залози показали, що у хворих з пухлинною гіперекспресією HER2 тривалість виживання без ознак захворювання менша, ніж у хворих без пухлинної гіперекспресії HER2.

У дослідженнях на тваринах та дослідах в умовах *in vitro* було показано, що трастузумаб інгібує проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2. Трастузумаб є медіатором антитіло-залежної клітинної цитотоксичності. *In vitro* антитіло-залежна клітинна цитотоксичність трастузумабу переважно спрямована на пухлинні клітини з гіперекспресією HER2.

**Фармакокінетика**

Фармакокінетика трастузумабу відтворювана в інтервалі схвалених доз, а рівні препарату у плазмі крові передбачувані, особливо при довготривалому застосуванні. Розрахункова середня площа під фармакокінетичною кривою (AUC) становить 1677 мг·добу/л при щотижневому введенні та 1793 мг·добу/л при введенні кожні 3 тижні. Розрахункова медіана максимальних концентрацій дорівнює 104 мг/л та 189 мг/л, а мінімальні рівні – 64,9 мг/л та 47,3 мг/л відповідно.

Рівноважний стан досягається у хворих на рак молочної залози приблизно через 27 тижнів (190 днів або 5 періодів напіввиведення).

У пацієнтів з раком шлунка або гастроєзофагеального з'єднання розрахункова медіана рівноважної AUC становить 1213 мг·добу/л,  $C_{max}$  128 мг/л, а  $C_{min}$  27,6 мг/л.

**Розподіл.** У хворих на рак молочної залози об'єм центрального ( $V_c$ ) та периферичного ( $V_p$ ) розподілу становив 3,02 л та 2,68 л відповідно.



У пацієнтів з раком шлунка або гастроєзофагеального з'єднання об'єм центрального розподілу зазвичай становив 3,91 л.

**Виведення.** Трастузумаб розкладається у печінці та інших тканинах, таких як шкіра та м'язи. Період напіввиведення трастузумабу у хворих на рак молочної залози становить 28-38 днів. Середній період напіввиведення у хворих на рак шлунка – 26 днів.

**Вивільнені антигени у кровотоці**

**Рак молочної залози.** Вимірювані концентрації циркулюючого позаклітинного домену рецепторів HER2 (вивільненого антигену) спостерігаються у сироватці крові 64 % пацієток з раком молочної залози та гіперекспресією HER2 (до 1880 нг/мл, медіанне значення 11 нг/мл). У пацієток з більш високим початковим рівнем циркулюючих антигенів мінімальна концентрація трастузумабу з більшою вірогідністю буде менша. При щотижневому введенні препарату у більшості пацієток з підвищеними рівнями антигенів, що вивільняються з клітини, цільові концентрації трастузумабу в сироватці крові досягалися на 6 тижні. Не було помічено значної залежності між початковим рівнем антигенів, що вивільняються з клітини, та клінічною відповіддю. Дані щодо рівнів циркулюючих антигенів у хворих на рак шлунка або гастроєзофагеального з'єднання відсутні.

**Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів**

Детальні дослідження фармакокінетики не проводилися у пацієнтів літнього віку з порушенням функції нирок або печінки.

Такі фактори, як вік пацієнта та рівень креатиніну у сироватці крові, не впливали на фармакологічний розподіл трастузумабу.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

#### **Рак молочної залози**

##### **Метастатичний рак молочної залози**

Лікування дорослих хворих з метастатичним раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

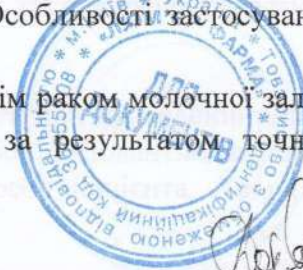
- як монотерапія для пацієнтів, які вже одержали щонайменше дві схеми хіміотерапії з приводу метастатичної стадії захворювання (попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним); а також для пацієнтів з позитивним гормональним рецепторним статусом, у яких гормональна терапія була неефективною, за винятком випадків, коли призначення цих препаратів є недоречним;
- у комбінації з паклітакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання і яким призначення антрациклінів не показано;
- у комбінації з доцетакселом для пацієнтів, які ще не одержували хіміотерапію з приводу метастатичної стадії захворювання;
- у комбінації з інгібітором ароматази для пацієнтів у постменопаузі з метастатичним раком молочної залози з гормонопозитивним рецепторним статусом, які ще не одержували лікування трастузумабом.

##### **Ранній рак молочної залози**

Лікування дорослих хворих з раннім раком молочної залози з пухлинною гіперекспресією HER2:

- після проведення хірургічного втручання; завершення хіміотерапії (неoad'ювантної чи ад'ювантної) та (якщо це може бути застосовано) променевої терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- у комбінації з паклітакселом або доцетакселом після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом;
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, до складу якої входить доцетаксел і карбоплатин;
- у комбінації із неoad'ювантною хіміотерапією із подальшим застосуванням препарату Трастумаб для ад'ювантної терапії місцевопоширеного (в тому числі запального) раку молочної залози або пухлин >2 см у діаметрі (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакодинаміка»).

Препарат слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним або раннім раком молочної залози із пухлинною гіперекспресією HER2 або ампліфікацією гена HER2 за результатом точного і валідованого аналізу.



## **Розповсюджений рак шлунка або рак гастроєзофагеального з'єднання**

Трастумаб у комбінації з капецитабіном чи внутрішньовенним 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка чи гастроєзофагеального з'єднання, які раніше не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання. Препарат слід застосовувати лише у пацієнтів з метастатичним раком шлунка із пухлинною гіперекспресією HER2, тобто із рівнем експресії 2+, визначеним за методом імуногістохімічного аналізу (ІГХ), та позитивним результатом аналізу за методом FISH або за методом гібридизації зі сріблом *in situ* (SISH), або із рівнем експресії 3+ за результатами валідованого ІГХ аналізу.

### ***Протипоказання.***

Встановлена гіперчутливість до трастузумабу, білків клітин яєчників китайського хом'яка або будь-яких інших компонентів препарату.

Супутнє застосування антрациклінів.

Задишка у спокої, зумовлена метастазами в легенях або супутніми захворюваннями.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### ***Фармакокінетичні/фармакодинамічні взаємодії***

Спеціальні дослідження взаємодій трастузумабу з іншими лікарськими засобами у людини не проводилися. Клінічно значущих взаємодій із лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних умовах одночасно з трастузумабом, не спостерігалось.

Взаємодія між трастузумабом та паклітакселом розглядалася у дослідженні BO15935; взаємодії між цими двома препаратами виявлено не було. В дослідженні M77004 за участю жінок із HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози вивчалася фармакокінетика трастузумабу та доксорубіцину із паклітакселом із подальшим щотижневим введенням паклітакселу. Взаємодії між трастузумабом, доксорубіцином та паклітакселом (або їх основними метаболітами) виявлено не було. Не було помічено взаємодії між трастузумабом та доцетакселом в непорівняльному дослідженні JP16003 у жінок японської національності з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози. У дослідженні JP19959, що являло собою піддослідження BO18255 (ToGA) за участю чоловіків та жінок японської національності з розповсюдженим раком шлунка, вивчалася фармакокінетика капецитабіну та цисплатину при застосуванні із трастузумабом чи без нього. Результати цього невеликого піддослідження свідчать про те, що фармакокінетика капецитабіну (та його метаболітів) не змінювалася при супутньому застосуванні цисплатину або цисплатину та трастузумабу. Дані також свідчать, що фармакокінетика цисплатину не змінювалася при супутньому застосуванні капецитабіну або капецитабіну із трастузумабом. Фармакокінетика трастузумабу в дослідженні не розглядалася.

### ***Особливості застосування.***

#### ***Інфузійні реакції***

Серйозні інфузійні побічні реакції, у тому числі задишка, артеріальна гіпотензія, утруднене або свистяче дихання, бронхоспазм, надшлуночкова тахіаритмія, знижене насичення киснем та дихальна недостатність рідко відзначалися у пацієнтів у період застосування трастузумабу. Вказані явища можуть бути проявами інфузійних реакцій та мати відстрочений початок.

За цими симптомами потрібно ретельно спостерігати і попередити пацієнтів про необхідність негайно повідомляти про них. У разі появи таких реакцій інфузію препарату Трастумаб слід припинити та спостерігати за пацієнтом, поки симптоми не минуть. Реакції тяжкого ступеня успішно лікували за допомогою симптоматичної терапії, зокрема застосування кисню, бета-агоністів та кортикостероїдів (див. розділ «Побічні реакції»). В рідкісних випадках ці реакції асоціювалися з потенційно летальними клінічними наслідками. Ризик розвитку летальних інфузійних реакцій підвищений у пацієнтів із задишкою у спокої, спричиненою метастазами в легенях або супутніми захворюваннями, тому таким пацієнтам не слід застосовувати трастузумаб (див. розділ «Протипоказання»).

#### ***Кардіотоксичність***

Трастузумаб може виявляти кардіотоксичний вплив. Це слід враховувати при проведенні ретельної оцінки користі і ризику до початку лікування трастузумабом. При виборі ад'ювантної терапії слід враховувати різні профілі безпеки схем лікування з огляду на потреби пацієнта. Хворі, яким



планується призначення препарату Трастумаб, повинні пройти ретельний моніторинг кардіотоксичності, оскільки серцева недостатність середнього або тяжкого ступеня на фоні застосування трастузумабу може призводити до смерті (див. розділ «Побічні реакції»).

Ризик кардіотоксичності найбільший при застосуванні трастузумабу у комбінації з антрациклінами. Тому комбінацію трастузумабу і антрациклінів застосовувати не слід (див. розділ «Протипоказання»).

Однак серцева недостатність (II-IV функціональний клас за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації [NYHA]) також відзначалася у пацієнтів, які отримували трастузумаб в режимі монотерапії, зокрема після застосування антрациклінів (доксорубіцину або епірубіцину). Частота симптоматичних та безсимптомних побічних реакцій з боку серця додатково зростає при застосуванні трастузумабу у комбінації з хіміотерапією після терапії, що включала антрацикліни. В ході аналізу сукупних даних двох додаткових досліджень NCCTG N9831 та NSAPB B-31 побічні ефекти 3-5 ступеня з боку серця спостерігалися у 3,8 % пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом у комбінації з паклітакселом (АЦ→П+Г). При послідовному застосуванні препаратів (АЦ→П→Г) частота таких реакцій становила 2 %, а у пацієнтів, які отримували лише паклітаксел, – 1,3 %. У дослідженні BCIRG 006, в якому середня тривалість подальшого спостереження становила 5,5 року, постійне зростання кумулятивної частоти симптоматичних явищ з боку серця або змін фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) відзначалося у 2,37 % пацієнтів, яким вводили трастузумаб супутньо із таксаном після терапії антрациклінами, та приблизно у 1 % пацієнтів у двох групах схем порівняння (антрациклін + циклофосфамід із подальшим застосуванням відповідно таксану та карбоплатину і таксану та трастузумабу). Отже, профіль кардіологічної безпеки схеми ДКарБГ подібний до профілю безпеки схеми із послідовним застосуванням трастузумабу.

Більшість симптоматичних побічних реакцій з боку серця виникали в перші 18 місяців прийому препарату, незалежно від схеми лікування. Зростання кумулятивної частоти після 3 років не відзначалося. В більшості випадків стан функції лівого шлуночка покращувався після припинення терапії трастузумабом та/або початку застосування кардіологічного препарату.

Оскільки період напіввиведення трастузумабу становить приблизно 4-5 тижнів, трастузумаб може залишатися у кровообігу до 20-25 тижнів після припинення лікування. Хворим, які приймають антрацикліни після завершення терапії трастузумабом, може загрожувати більш високий ризик кардіотоксичності. Лікарям слід по можливості уникати застосування антрациклінів протягом 25 тижнів після припинення терапії трастузумабом. Якщо застосовують антрацикліни, необхідно ретельно контролювати серцеву функцію пацієнтів.

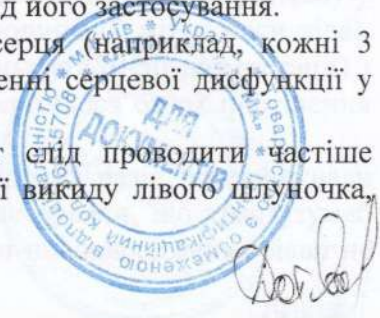
Пацієнтки із ранніми стадіями раку молочної залози та нижченаведеними порушеннями були виключені із дослідження HERA. Тому даних щодо співвідношення користі і ризику для таких хворих немає і застосування трастузумабу таким пацієнтам не рекомендується.

- документально зафіксована хронічна серцева недостатність в анамнезі;
- неконтрольовані аритмії високого ризику;
- стенокардія, що вимагає медикаментозного лікування;
- клінічно значущі захворювання клапанів серця;
- наявність на ЕКГ ознак трансмурального інфаркту;
- погано контрольована артеріальна гіпертензія.

Всі пацієнти, яким планується призначення трастузумабу, особливо ті, які раніше одержували препарати антрациклінового ряду та циклофосфамід (АЦ), повинні спочатку пройти ретельне кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу, фізикальний огляд, ЕКГ та ехокардіографію або радіоізотопну вентрикулографію. Це також стосується пацієнтів із симптоматичними хворобами серця, наявністю в анамнезі артеріальної гіпертензії або документально зафіксованої коронарної хвороби серця та пацієнток із ранніми стадіями раку молочної залози, ФВЛШ (фракція викиду лівого шлуночка) у яких становить 55 % або менше. Перш ніж починати лікування трастузумабом, необхідно ретельно зіставити можливу користь і ризик від його застосування.

У ході лікування трастузумабом необхідно контролювати функцію серця (наприклад, кожні 3 місяці). Моніторинг функції серця може допомогти у ранньому виявленні серцевої дисфункції у пацієнта.

За наявності безсимптомного порушення функції серця моніторинг слід проводити частіше (наприклад кожні 6-8 тижнів). За наявності стійкого зниження фракції викиду лівого шлуночка,



навіть за відсутності клінічних симптомів, необхідно розглянути доцільність переривання терапії трастузумабом за умови, що у конкретної пацієнтки вона не дає явних клінічних переваг.

При лікуванні ранніх стадій раку молочної залози, якщо ФВЛШ знижується на 10 або більше відсоткових пунктів від початкового значення та становить менше 50 %, терапію трастузумабом слід зупинити і провести повторне дослідження фракції викиду лівого шлуночка через 3 тижні. Якщо ФВЛШ за цей час не покращується або, навпаки, ще погіршується, застосування трастузумабу слід припинити, якщо тільки користь від його застосування для конкретної пацієнтки не перевищує ризик.

З появою симптомів серцевої недостатності в ході терапії трастузумабом необхідно призначити стандартну терапію. У разі клінічно значущої серцевої недостатності слід припинити застосування трастузумабу, якщо тільки користь від його застосування для конкретної пацієнтки не перевищує ризик.

Безпека поновлення або подовження лікування для пацієнтів, у яких розвинулася кардіотоксичність, проспективно не вивчалася. Однак стан більшості пацієнтів, у яких розвинулася серцева недостатність у базових дослідженнях, покращився при застосуванні стандартної медикаментозної терапії, що зазвичай включала сечогінні засоби, серцеві глікозиди та/або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ). Більшість пацієнок з кардіальними симптомами, у яких лікування трастузумабом ефективне, продовжували щоденну терапію трастузумабом без подальшої появи побічних реакцій з боку серця.

#### *Реакції з боку легенів*

Побічні реакції тяжкого ступеня з боку легенів спостерігалися на фоні застосування трастузумабу у постмаркетинговий період (див. розділ «Побічні реакції»); інколи ці явища мали летальний наслідок. Окрім того, відзначалися випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність. Вказані явища можуть бути проявами інфузійних реакцій та мати відстрочений початок. У хворих, які страждають на задишку у спокої, зумовленою метастазами у легенях або супутніми захворюваннями загрожує підвищений ризик легеневих реакцій; тому їх не слід лікувати трастузумабом (див. розділ «Протипоказання»).

Фактори ризику інтерстиціальної хвороби легень включають попереднє або супутнє застосування інших антинеопластичних засобів, здатних призводити до розвитку інтерстиціальної хвороби легень, таких як таксани, гемцитабін, вінорелбін та променева терапія.

*Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності.* Надходження препарату у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Препарат не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» за наявності такої.

#### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Застосування трастузумабу під час вагітності слід уникати, якщо тільки потенційні переваги терапії для вагітної не перевищують потенційного ризику для плода.

У післяреєстраційний період були зареєстровані випадки порушення розвитку нирок плода та/або їх функцій, що супроводжувалися олігогідрамніоном. Деякі випадки асоціювалися з летальною гіпоплазією легень плода, якщо жінка одержувала трастузумаб у період вагітності. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування трастузумабом і щонайменше протягом 6 місяців після закінчення лікування цим препаратом. Жінок, які завагітніли, слід проінформувати про можливість шкідливого впливу на плід. Якщо вагітна жінка отримує лікування трастузумабом, рекомендується ретельне спостереження лікарів різних спеціальностей.

Невідомо, чи може трастузумаб вплинути на репродуктивність при застосуванні вагітним.

Були проведені дослідження впливу на репродуктивність у тварин при застосуванні трастузумабу у дозах, які до 25 разів перевищували тижневу підтримуючу дозу для людини (2 мг/кг маси тіла). Спостерігалася трансплацентарна передача трастузумабу протягом раннього (20-50 дні гестації) і пізнього (120-150 дні гестації) періоду розвитку плода. Однак не спостерігалося ознак порушення фертильності або негативного впливу на плід.

Дослідження на тваринах при застосуванні трастузумабу у дозах, які до 25 разів перевищували тижневу підтримуючу дозу для людини (2 мг/кг маси тіла), продемонстрували, що трастузумаб секретується в грудне молоко. Наявність трастузумабу в сироватці крові новонароджених мав не

асоціювалася з будь-яким негативним впливом на їх ріст чи розвиток від народження до віку 1 місяць. Однак оскільки IgG людини секретуються в грудне молоко, а можлива шкідлива дія на дитину невідома, під час лікування трастузумабом слід уникати годування груддю.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Дослідження впливу препарату на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими механізмами не проводилися. Невідомо, чи впливає трастузумаб на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами, хоча його фармакологічна активність та побічні реакції, зареєстровані на даний час, вказують на те, що це малоймовірно.

Пацієнтам, які зазнали інфузійних реакцій, слід порадити не сідати за кермо або не працювати з іншими механізмами, поки симптоми остаточно не минуть.

### **Спосіб застосування та дози.**

Терапію препаратом Трастумаб слід починати під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних хворих.

Тестування на пухлинну експресію HER2 до початку лікування препаратом Трастумаб є обов'язковим (див. розділ «Показання»).

Препарат Трастумаб слід вводити тільки внутрішньовенно краплинно. **Вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно не можна!**

Далі наведені початкові та підтримуючі дози, рекомендовані при монотерапії та при застосуванні препарату у комбінації із хіміотерапією.

#### Метастатичний рак молочної залози – однотижнева схема

##### Монотерапія

*Навантажувальна доза:* 4 мг/кг маси тіла у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної краплинної інфузії. Під час кожного введення трастузумабу необхідно ретельно спостерігати за пацієнтом щодо появи ознобу, лихоманки та інших інфузійних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи інфузійних реакцій інфузію переривають. Після зникнення симптомів інфузію можна відновити.

*Підтримуючі дози:* 2 мг/кг маси тіла на тиждень. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, то препарат можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії. Під час кожного введення трастузумабу необхідно ретельно спостерігати за пацієнтом щодо появи ознобу, лихоманки та інших інфузійних реакцій (див. розділ «Побічні реакції»). У разі появи інфузійних реакцій інфузію переривають. Після зникнення симптомів інфузію можна відновити.

##### Комбінована терапія з паклітакселом або доцетакселом

У разі комбінованої терапії препарат Трастумаб вводять у тих самих дозах, що і при монотерапії. Паклітаксел або доцетаксел вводять наступного дня після першої інфузії препарату Трастумаб. В подальшому паклітаксел або доцетаксел можна вводити з 3-тижневими інтервалами одразу після введення підтримуючої дози препарату Трастумаб, якщо його попереднє введення переносилося добре. Дози паклітакселу або доцетакселу вказані в інструкціях для медичного застосування цих препаратів.

##### Застосування у комбінації з інгібіторами ароматази

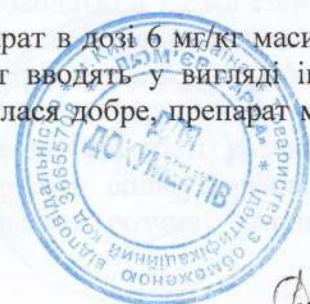
У разі комбінованої терапії препарат Трастумаб вводять у тих самих дозах, що і при монотерапії. У базовому дослідженні трастузумаб та анастрозол застосовували в один день. Обмежень щодо відносного часу введення при супутньому застосуванні препаратів не було. Дози анастрозолу вказані в його інструкції про його медичне застосування. Якщо пацієнтка отримує тамоксифен, його прийом слід припинити щонайменше за день до початку комбінованої терапії.

##### Метастатичний рак молочної залози – застосування один раз на 3 тижні

Як альтернатива щотижневому застосуванню при монотерапії, а також у разі комбінації препарату Трастумаб із паклітакселом, доцетакселом або інгібітором ароматази рекомендується введення препарату один раз на 3 тижні.

*Навантажувальна доза:* 8 мг/кг маси тіла, через 3 тижні ввести препарат в дозі 6 мг/кг маси тіла; далі *підтримуюча доза:* 6 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні. Препарат вводять у вигляді інфузії протягом приблизно 90 хвилин. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, препарат можна вводити у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

##### Ранні стадії раку молочної залози



При нижченаведених схемах препарат Трастумаб застосовують до виникнення рецидиву хвороби або протягом 52 тижнів. Відсутній досвід застосування трастузумабу за схваленими схемами протягом іншого терміну.

#### Щотижневе введення

При щотижневому застосуванні початкова доза становить 4 мг/кг маси тіла; в подальшому вводять по 2 мг/кг маси тіла щотижня.

#### Застосування один раз на 3 тижні

*Навантажувальна доза:* 8 мг/кг маси тіла.

*Підтримуюча доза:* 6 мг/кг маси тіла; першу підтримуючу дозу вводять через 3 тижні після початкової дози.

Якщо Трастумаб після комбінації із хіміотерапією продовжують застосовувати як монотерапію, препарат вводять по 6 мг/кг маси тіла з 3-тижневими інтервалами.

#### Розповсюджений рак шлунка або рак гастроєзофагеального з'єднання — застосування один раз на 3 тижні

*Навантажувальна доза:* 8 мг/кг маси тіла; через 3 тижні препарат вводять у дозі 6 мг/кг маси тіла.

*Підтримуюча доза:* 6 мг/кг маси тіла, повторюючи введення препарату з 3-тижневими інтервалами. Препарат вводять у вигляді інфузії протягом приблизно 90 хвилин. Якщо навантажувальна доза переносилася добре, підтримуючу дозу можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії.

#### Тривалість лікування

У клінічних дослідженнях пацієнтки з метастатичним раком молочної залози, пацієнти з розповсюдженим раком шлунка або раком гастроєзофагеального з'єднання отримували лікування трастузумабом до прогресування захворювання. У пацієнток з ранніми стадіями раку молочної залози тривалість лікування має становити 1 рік або до рецидиву захворювання. Відсутній досвід лікування за схваленими схемами лікування протягом іншого терміну.

#### Пропущені дози

Якщо пропуск в плановому введенні трастузумабу становив 7 днів або менше, необхідно якомога скоріше (не чекаючи наступного планового циклу) ввести препарат у стандартній підтримуючій дозі (щотижнева схема дозування: 2 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 3-тижнева схема дозування: 6 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні). Подальші підтримуючі дози трастузумабу (2 мг/кг маси тіла у разі щотижневого застосування, 6 мг/кг маси тіла при введенні 1 раз на 3 тижні) слід вводити відповідно до встановленого графіка.

Якщо перерва у введенні препарату становила більше 7 днів, необхідно знову ввести навантажувальну дозу трастузумабу у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної краплинної інфузії (щотижнева схема дозування: 4 мг/кг маси тіла 1 раз на тиждень; 3-тижнева схема дозування: 8 мг/кг маси тіла 1 раз на 3 тижні). Подальші підтримуючі дози трастузумабу (2 мг/кг маси тіла у разі щотижневого застосування, 6 мг/кг маси тіла при введенні 1 раз на 3 тижні) слід вводити відповідно до встановленого графіка.

#### Зниження дози

У ході клінічних досліджень дозу трастузумабу не знижували. У період виникнення оборотної мієлосупресії, спричиненої хіміотерапією, хворі можуть продовжувати лікування трастузумабом за умови уважного контролю за ускладненнями, що виникли внаслідок нейтропенії.

При цьому потрібно дотримуватися особливих вказівок щодо зменшення дози або відстрочення хіміотерапії.

#### Особливі вказівки з дозування

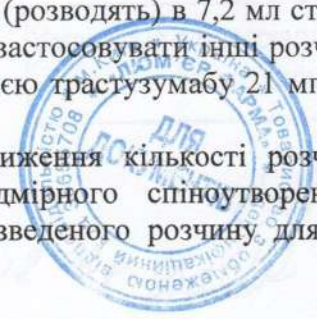
*Пацієнти літнього віку:* дані свідчать про відсутність зміни біодоступності трастузумабу залежно від віку (див. розділ «Фармакокінетика в особливих групах пацієнтів»). У ході клінічних досліджень дозу трастузумабу хворим літнього віку не знижували.

*Діти:* безпека і ефективність трастузумабу для дітей не вивчалися.

#### Правила приготування і зберігання розчину

Вміст одного флакона зі 150 мг препарату Трастумаб відновлюють (розводять) в 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій (не постачається разом з препаратом). Не можна застосовувати інші розчинники. У результаті отримують разову дозу об'ємом 7,4 мл з концентрацією трастузумабу 21 мг/мл і pH приблизно 6,0.

Щоб запобігти утворенню будь-якого осаду та подальшого зниження кількості розчиненого препарату Трастумаб, потрібно уникати струшування та надмірного спіноутворення при відновленні (розведенні) препарату Трастумаб і приготуванні розведеного розчину для інфузії. Також слід уникати швидкого впорскування зі шприца.



#### *Інструкція щодо приготування концентрату*

Стерильним шприцом повільно ввести 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон з препаратом Трастумаб, направляючи струмінь безпосередньо на ліофілізат. Для розчинення обережно обертати флакон коливальними рухами. Не струшувати!

При відновленні (розведенні) препарату нерідко утворюється невелика кількість піни. З метою уникнення цього необхідно дати розчину постояти близько 5 хвилин. Приготований концентрат має бути прозорим і безбарвним або мати блідо-жовтий колір. Розчин практично не містить видимих часточок.

Концентрат фізично і хімічно стабільний протягом 48 годин при температурі 2-8 °С (не заморожувати) після відновлення (розведення) за допомогою стерильної води для ін'єкцій. З мікробіологічної точки зору розчин концентрату повинен бути далі розведений негайно, якщо розведення концентрату відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Невикористаний відновлений (розведений) розчин, приготування якого відбувалося в неконтрольованих і невалідованих асептичних умовах слід знищити.

#### *Інструкція з подальшого розведення препарату*

Об'єм відновленого (розведеного) розчину, необхідний для введення навантажувальної дози трастузумабу, що дорівнює 4 мг/кг маси тіла, або підтримуючої дози, що дорівнює 2 мг/кг, визначається за такою формулою:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримуюча доза)}}{21 \text{ (мг/мл) (це концентрація приготовленого розчину)}}$$

Об'єм розчину, необхідний для введення навантажувальної дози трастузумабу, що дорівнює 8 мг/кг маси тіла, або підтримуючої дози, що дорівнює 6 мг/кг, визначається за такою формулою:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{необхідна доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримуюча доза)}}{21 \text{ (мг/мл) (це концентрація приготовленого розчину)}}$$

З флакона з відновленим (розведеним) розчином слід набрати відповідний об'єм і ввести його в інфузійний пакет з 250 мл 0,9 % розчину хлориду натрію. 5 % розчин глюкози використовувати не можна (див. розділ «Несумісність»). Потім інфузійний пакет слід обережно перевернути для перемішування розчину без піноутворення. Препарати, призначені для парентерального введення, слід попередньо оглянути щодо механічних домішок і зміни забарвлення.

Інфузійний розчин потрібно вводити відразу ж після приготування. Якщо розведення відбувалося в асептичних умовах, розчин можна зберігати у холодильнику при температурі 2-8 °С протягом 24 годин.

Готові (розведені) інфузійні розчини препарату Трастумаб у полівінілхлоридних, поліетиленових або поліпропіленових інфузійних пакетах з 0,9 % розчином хлориду натрію фізично-хімічно стабільні протягом 24 годин при температурі не вище 30 °С. З мікробіологічної точки зору інфузійний розчин потрібно використати негайно. Якщо розчин для інфузій приготований в асептичних умовах, його можна зберігати протягом 24 годин при температурі 2-8 °С.

Невикористаний відновлений (розведений) розчин і розчин для інфузій, приготування якого відбувалося в неконтрольованих і невалідованих асептичних умовах, слід знищити.

#### *Діти.*

Безпека і ефективність дії трастузумабу для дітей не вивчалися.

#### *Передозування.*

Випадки передозування препарату невідомі. Одноразові дози більше 10 мг/кг маси тіла не вивчалися.

#### *Побічні реакції.*

Найбільш серйозні та/або найбільш часті побічні реакції в період лікування трастузумабом – це кардіотоксичність, інфузійні реакції, гематотоксичність (особливо нейтропенія) та побічні реакції з боку легень.



Серцева недостатність класу II-IV за NYHA – це побічна реакція, що часто виникає на фоні застосування трастузумабу і в деяких випадках може призводити до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

За оцінками, у 40 % пацієнтів виникають інфузійні реакції будь-якого типу при застосуванні трастузумабу. Однак більшість цих інфузійних побічних реакцій є легкого або середнього ступеня (за шкалою загальних критеріїв токсичності Національного інституту раку [NCI-CTC]) та виникають переважно на початку лікування, зокрема під час перших трьох інфузій, при подальшому застосуванні їх частота зменшується. До таких реакцій належать озноб, лихоманка, висипання, нудота та блювання, задишка та головний біль (див. розділ «Особливості застосування»).

Серйозні анафілактичні реакції, що вимагають негайного додаткового втручання, виникають дуже рідко і зазвичай під час першої чи другої інфузії трастузумабу (див. розділ «Особливості застосування»).

Фебрильна нейтропенія спостерігається дуже часто. До частих побічних реакцій належать анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та нейтропенія. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома.

Серйозні побічні реакції з боку легень у період лікування трастузумабом виникають рідко, але інколи призводять до летального наслідку. До цих явищ належать легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, порушення дихання, гострий набряк легень та дихальна недостатність (див. розділ «Особливості застосування»).

Для опису частоти ефектів побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже поширені ( $\geq 1/10$ ), поширені ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ), непоширені ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ), рідко поширені ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ), дуже рідко поширені ( $< 1/10000$ ), частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними).

*Інфекції та інвазії:* дуже поширені – назофарингіт ( $> 10\%$ ); поширені – цистит, оперізуючий лишай, інфекція, грип, синусит, шкірні інфекції, риніт, інфекції верхніх дихальних шляхів, інфекції сечовидільних шляхів, фарингіт; частота невідома – запалення підшкірної клітковини, бешиха, нейтропенічний сепсис, сепсис, менінгіт, бронхіт.

*Новоутворення доброякісні та злоякісні (в тому числі кістки та поліпи):* частота невідома – прогресуюча злоякісна неоплазія, прогресуюча неоплазія.

*З боку системи крові та лімфатичної системи:* дуже поширені – анемія ( $> 10\%$ ), тромбоцитопенія ( $> 10\%$ ); поширені – нейтропенія, лейкопенія, фебрильна нейтропенія; частота невідома – гіпопротромбінемія, лейкемія.

*З боку імунної системи:* поширені – гіперчутливість; частота невідома – анафілактичні реакції, анафілактичний шок.

*З боку обміну речовин та харчування:* дуже поширені – збільшення маси тіла ( $> 10\%$ ), втрата маси тіла ( $> 10\%$ ), знижений апетит ( $> 10\%$ ); поширені – анорексія; частота невідома – гіперкаліємія.

*З боку психіки:* дуже поширені – безсоння ( $> 10\%$ ); поширені – тривожність, депресія, порушення мислення; частота невідома – млявість, паранеопластична мозочкова дегенерація.

*З боку нервової системи:* дуже поширені – тремор ( $> 10\%$ ), запаморочення (11 %), головний біль (21 %), парестезія ( $> 10\%$ ), гіпостезія ( $> 10\%$ ); поширені – порушення смакових відчуттів, гіпертонія, периферична нейропатія, сонливість; частота невідома – парез, атаксія, набряк мозку, кома, церебрально-васкулярні порушення.

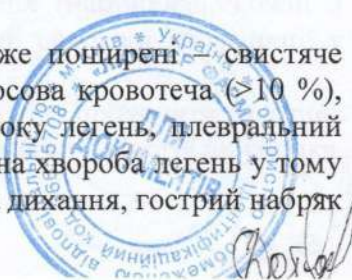
*З боку органів зору:* дуже поширені – посилене слезовиділення ( $> 10\%$ ), кон'юнктивіт ( $> 10\%$ ); поширені – сухість очей; частота невідома – набряк диска зорового нерва, крововиливи у сітківку, мадароз.

*З боку органів слуху та вестибулярного апарату:* частота невідома – глухота.

*З боку серцево-судинної системи:* дуже поширені – тріпотіння передсердь ( $> 10\%$ ), нерегулярне серцебиття ( $> 10\%$ ); поширені – застійна серцева недостатність, надшлуночкова тахіаритмія, кардіоміопатія, зниження фракції викиду, відчуття серцебиття; частота невідома – кардіогенний шок, перикардіальний випіт, перикардит, брадикардія, ритм галопу, тахікардія.

Дуже поширені – лімфедема ( $> 10\%$ ); поширені – артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, вазодилатація, припливи крові.

*З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння:* дуже поширені – свистяче дихання ( $> 10\%$ ), задишка (14 %), кашель ( $> 10\%$ ), ринорея ( $> 10\%$ ), носова кровотеча ( $> 10\%$ ), ротоглотковий біль ( $> 10\%$ ); поширені – бронхіальна астма, розлади з боку легень, плевральний випіт; частота невідома (постмаркетингові повідомлення) – інтерстиціальна хвороба легень у тому числі легеневі інфільтрати, фіброз легень, дихальна недостатність, зупинка дихання, гострий набряк



еня, гострий респіраторний дистрес, пневмонія, бронхоспазм, гіпоксія, набряк гортані, ортопное, пневмоніт, задишка при навантаженні, гикавка, гострий респіраторний дистрес-синдром, респіраторний дистрес-синдром, зниження насиченості киснем, дихання Чейна – Стокса.

З боку травної системи: дуже поширені – біль у животі (16 %), діарея (43 %), набряк губи (>10 %), нудота (67 %), блювання (50 %), диспепсія (>10 %), стоматит (>10 %), запор (>10 %); поширені – сухість у роті, геморої, панкреатит; частота невідома – гастрит.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: поширені – гепатит, чутливість печінки при пальпації; частота невідома – печінкова недостатність, гепатоцелюлярні порушення, жовтяниця.

З боку шкіри та її похідних: дуже поширені – еритема (23 %), висип (24 %), набряк обличчя (>10 %), алопеція (>10 %); поширені – акне, сухість шкіри, підшкірні крововиливи, гіпергідроз, макулопапульозний висип, ураження нігтів, свербіж; частота невідома – ангіоневротичний набряк, дерматит, кропив'янка, оніхорексис, синдром Стівенса – Джонсона.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені – артралгія (27 %), ригідність м'язів (>10 %), міалгія (27 %); поширені – артрит, біль у спині, біль у кістках, спазми м'язів, біль у шиї, біль у кінцівках, скелетно-м'язовий біль.

З боку нирок та сечовидільної системи: поширені – порушення з боку нирок; частота невідома – мембранозний гломерулонефрит, гломерулонефropатія, ниркова недостатність, дизурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: поширені – мастит, мастодинія.

Загальні розлади та розлади в місці введення: дуже поширені – астения (45 %), біль у грудній клітці (11 %), озноб (15 %), втомлюваність (35 %), симптоми грипу (12 %), інфузійні реакції (40 %), біль (12 %), лихоманка (12 %), периферичний набряк (>10 %), запалення слизових оболонок (>10 %); поширені – нездужання.

Травми, отруєння, процедурні ускладнення: частота невідома – токсичний вплив на нігті.

Вагітність, післяпологові та перинатальні розлади: частота невідома – гіпоплазія легень, гіпоплазія нирок, олігогідрамніон.

**Термін придатності.** 4 роки (з дати виготовлення препарату у формі in bulk).

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Несумісність.**

Трастузумаб не сумісний з 5 % розчином глюкози через можливу агрегацію білка.

Трастузумаб не можна змішувати або розводити разом з іншими лікарськими засобами.

Розчин трастузумабу сумісний з полівінілхлоридними, поліетиленовими та поліпропіленовими інфузійними пакетами.

**Упаковка.** По 150 мг ліофілізату для концентрату для розчину для інфузій у флаконі з безбарвного скла типу I об'ємом 15 мл, укупореному гумовою пробкою з бутилкаучуку та ламінованою фторкаучуковою плівкою, обтиснутому алюмінієвим ковпачком з відривним пластмасовим диском. По 150 мг препарату у флаконі №1 в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

ТОВ «ЛЮМ'ЄР ФАРМА», Україна (виробництво з продукції in bulk виробника Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія; Рош Діагностикс ГмбХ, Німеччина).

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Україна, 04073, м. Київ, пр-т Московський, буд. 13.

**Дата останнього перегляду.**

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

Голов узгоджено Добровольська Л.О. 20.12.16 р. [підпис]