

Трастузумаб

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
«Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2022 ж. «19» желтоқсан
№ N059078 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫ МЕДИЦИНАЛЫҚ ҚОЛДАНУ ЖӨНІНДЕГІ НҮСҚАУЛЫҚ (ҚОСЫМША ПАРАҚ)

▼ *«Осы дәрілік препарат қосымша мониторинг жүргізуге жатады. Бұл оның қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау саласының қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакциялар туралы мәлімдеп отыруды өтінеміз».*

Саудалық атауы

Трастузумаб

Халықаралық патенттелмеген атауы

Трастузумаб

Дәрілік түрі, дозалануы

Инфузияға ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған лиофилизат, еріткішпен – инъекцияға арналған бактериостатикалық сумен жиынтықта, 440 мг

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ L01FD01

Қолданылуы

Сүт безінің обыры

Ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы бар метастаздық сүт безінің обыры:

- монотерапия түрінде, негізгі ауру себебімен химиятерапияның бір немесе одан көп курсынан кейін. Химиятерапияның алдыңғы курстарына

Трастузумаб

мұндай ем көрсетілімді емес жағдайларды қоспағанда антрациклиндер мен таксандар кіруі тиіс. Трастузумаб мұндай ем көрсетілімді емес жағдайларды қоспағанда гормональді рецепторлары оң пациенттерде сәтсіз гормональді емнен кейін қолданылады.

- негізгі ауру себебімен бұрын химиятерапия алмаған пациенттерді, сондай-ақ антрациклиндермен ем көрсетілімде емес пациенттерді емдеу үшін паклитакселмен біріктірілімде
- негізгі ауру себебімен бұрын химиятерапия алмаған пациенттерді емдеу үшін доцетакселмен біріктірілімде
- бұрын трастузумабмен емделмеген постменопаузадағы әйелдерде оң гормональді рецепторлар (эстрогенді және/немесе прогестеронді) кезінде ароматаза тежегіштерімен біріктірілімде

Ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы бар сүт безі обырының ерте сатылары:

- хирургиялық операциядан, химиятерапиядан (неoadъювантты немесе адъювантты) және сәулемен емдеуден (егер қолданылса) кейін;
- доцетакселмен немесе паклитакселмен біріктірілімде доксорубицин және циклофосфамид пайдаланумен адъювантты химиятерапиядан кейін;
- доцетакселмен немесе карбоплатинмен біріктірілімде адъювантты химиятерапия құрамында;
- артынан жергілікті таралған (қабынған түрін қоса) сүт безі обыры үшін Трастузумабпен адъювантты монотерапия жүретін неoadъювантты химиятерапия құрамында немесе ісік көлемі диаметрі бойынша 2 см-ден асып кеткен жағдайларда.

Трастузумабты метастаздық немесе ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы бар сүт безі обырының ерте сатылары немесе валидацияланған диагностика тәсілдерімен расталған HER2 ген амплификациясы бар пациенттерге ғана тағайындау керек.

Таралған асқазан обыры HER2 ісік гиперэкспрессиясымен:

- негізгі ауру себебімен бұрын ісікке қарсы ем алмаған асқазан немесе гастроэзофагеальді жалғамның таралған обыры бар пациенттерді емдеу үшін капецитабинмен немесе 5-фторурацилмен және платина препараттарымен біріктірілімде. Ісіктік HER2 гиперэкспрессиясы иммуногистохимиялық зерттеу ИГХ 2+ нәтижелері және FISH оң нәтижесі немесе иммуногистохимиялық зерттеу ИГХ 3+ нәтижелері негізінде анықталуы тиіс.

Қолданудың басталуына дейін қажет болатын мәліметтер тізбесі
Қолдануға болмайтын жағдайлар

- трастузумабқа, препараттың кез келген компонентіне, оның ішінде инъекцияға арналған бактериостатикалық суда консервант ретінде болатын бензил спиртіне немесе тышқан ақуызына жоғары сезімталдық
- жүктілік және емшек емізу кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар (балаларда қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған)
- өкпедегі метастаздар туындатқан тыныштықтағы немесе оттегімен демеуші емді талап ететін ауыр енгіту
- анамнезінде миокард инфарктісі, емді талап ететін стенокардиясы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (НҰНА бойынша II-IV функционалдық класы), СҚЛФ <55%, кардиомиопатиясы, аритмиясы, клиникалық тұрғыдан маңызды жүрек ақауы, бақыланбайтын артериялық гипертензиясы, гемодинамикалық тұрғыдан маңызды перикардальді жалқығы бар СБО ерте кезеңдеріндегі науқастар (пациенттердің аталған тобындағы препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген)
- СБО ерте кезеңдері бар пациенттерде препаратты адьювантты ем құрамында антрациклиндермен бір мезгілде қолдану

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Трастузумабтың дәрілермен өзара әрекеттесуі бойынша арнайы зерттеулер жүргізілмеді. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері негізінде басқа дәрілік заттармен клиникалық тұрғыдан маңызды өзара әрекеттесулер байқалмады.

Трастузумабтың басқа ісікке қарсы дәрілердің фармакокинетикасына ықпалы

HER2-оң МСБО бар әйелдерде алынған фармакокинетикалық деректер трастузумаб (артынша дозаны тиісінше 3 аптада 1 рет 6 мг/кг немесе аптасына бір рет 2 мг/кг дейін өзгертумен вена ішіне 8 мг/кг немесе 4 мг/кг жүктеме дозасында) паклитаксел мен доксорубициннің таралуына ықпал етпейді деп қорытындылауға болады. Алайда трастузумаб доксорубицин метаболиттерінің (7-деокси-13-дигидродоксорубицинон, D7D) бірінің жалпы таралу көлемін ұлғайтуы мүмкін. D7D биологиялық белсенділігі және оның таралу көлемінің өзгеруінің клиникалық мәні анық емес.

Зерттеу барысында алынған мәліметтер трастузумабты бір мезгілде тағайындау доцетаксел фармакокинетикасына ықпал етпейді деп қорытындылауға мүмкіндік береді.

Цисплатинді бір мезгілде тағайындау немесе цисплатинді трастузумабпен біріктірілімде тағайындау капецитабиннің биологиялық тұрғыдан белсенді метаболиттерінің таралу көлеміне ықпал етпейді деп қорытындылауға болады. Алайда трастузумабпен бір мезгілде тағайындау кезінде капецитабиннің едәуір жоғары концентрациялары және біршама ұзақ жартылай шығарылу

Трастузумаб

кезеңі байқалады. Осы деректер капецитабинді бір мезгілде тағайындау немесе капецитабиннің трастузумабпен біріктірілімі цисплатин фармакокинетикасына ықпал етпейді деп қорытындылауға жол ашады.

Метастаздық немесе жергілікті-таралған операцияға жатпайтын HER2-позитивті обыры бар пациенттерді зерттеуде алынған фармакокинетикалық деректер трастузумаб карбоплатин фармакокинетикасына ықпал етпейді деп болжайды.

Басқа ісікке қарсы дәрілердің трастузумаб фармакокинетикасына ықпалы
Трастузумабтың концентрациясын салыстырғанда доцетакселмен біріктіру аясында фармакокинетикалық параметрлерінің өзгеруі анықталмады.

Трастузумабпен және паклитакселмен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде және трастузумабты монотерапияда қабылдаған HER2-оң МСБО бар әйелдерде фармакокинетикалық параметрлерін салыстыру Трастузумабтың дербес және орта концентрациялары зерттеуге байланысты ауытқыды деп қорытындылауға болады, алайда, паклитакселді бір мезгілде тағайындаудың трастузумаб фармакокинетикасына анық ықпалы анықталмады.

Монотерапияда немесе біріктірілген емде трастузумабтың фармакокинетикалық параметрлерін салыстыру антрациклиндердің, циклофосфамидтің немесе паклитакселдің трастузумаб фармакокинетикасына ықпалын көрсетпеді.

Бір мезгілде карбоплатин мен анастрозолды тағайындау трастузумаб фармакокинетикасына ықпал етпейді.

Циклофосфамид, доксорубицин және эпирубицин кардиоуытты әсерлердің даму қаупін арттырады.

Ақуыз агрегациясының болуы мүмкін болғандықтан, Трастузумаб 5% декстроза ерітіндісімен үйлесімсіз.

Трастузумабты басқа дәрілік препараттармен бірге араластыруға немесе ерітуге болмайды.

Трастузумаб препаратының ерітіндісі мен поливинилхлорид, полиэтилен немесе полипропиленнен жасалған инфузиялық пакеттер арасындағы үйлеспешілік белгілері байқалмаған.

Айрықша нұсқаулар

Науқастың медициналық құжаттамасында препараттың саудалық атауын және серия нөмірін атап көрсету ұсынылады.

HER2 тестісінен өткізу тестілеу рәсімінің сапасын бақылауды қамтамасыз ете алатын мамандандырылған зертханада жүргізілуі тиіс.

Қазіргі уақытта адьювантты ем қолданудан кейін қайтадан трастузумаб қабылдаған пациенттер туралы клиникалық деректер жоқ.

Жүрек дисфункциясы

Жалпы нұсқаулар

Трастузумабты монотерапия ретінде немесе таксандармен (мысалы, паклитаксел) біріктіріп, әсіресе, құрамында антрациклиндер (доксорубин немесе эпирубин) қамтылған химиялық емнен кейін қабылдайтын пациенттерде созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің (СЖЖ) жоғары даму қаупі (NYHA бойынша II-IV функционалдық класс) немесе жүрек функциясының симптомсыз бұзылулары болады. Осы құбылыстардың ауырлығы орташадан ауыр дәрежеге дейін өзгеріп отыруы мүмкін. Бұл құбылыстар өліммен аяқталуға алып келуі мүмкін. Бұдан бөлек, жүрек-қантамырлық қаупі жоғары пациенттерді емдегенде, мысалы, құжатты расталған ишемиялық жүрек ауруы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарыншаны лықсыту фракциясы (СҚЛФ) <55%, артериялық гипертензиясы бар егде жастағы пациенттерде сақ болу қажет.

Трастузумаб препаратын тағайындау жоспарланатын, әсіресе, олардың ішінде бұрын антрациклин қатарының препараттары мен циклофосфамид қабылдаған науқастар басында анамнез жинауды, физикальді тексеруді, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография және/немесе радиоизотопты вентрикулография (MUGA) немесе магнитті-резонансты томографияны (МРТ) қамтитын мұқият кардиологиялық тексеруден өтуі тиіс.

Мониторинг жүрек функциясының бұзылулары туындаған пациенттерді анықтауға мүмкіндік береді. Кардиологиялық тексеру ем кезінде әр 3 ай сайын және ол аяқталған соң әр 6 ай сайын препараттың соңғы дозасын енгізген сәттен 24 ай ішінде қайталануы тиіс.

Трастузумаб препаратымен емдеу басталғанша оны қолданудан болуы мүмкін пайда мен қауіпті мұқият салыстыру қажет.

Трастузумаб ем аяқталған соң 7 айға дейін қанда болуы мүмкін. Трастузумаб препаратымен ем аяқталған соң антрациклиндер қабылдайтын пациенттерде жүрек дисфункциясының қаупі жоғарылауы мүмкін. Мүмкіндігінше, дәрігерлер Трастузумаб препаратымен ем аяқталған соң 7 айда ішінде антрациклиндер негізіндегі химиялық емді тағайындамауы тиіс. Антрациклин қатарының препараттарын қолданғанда жүрек функциясына мұқият мониторинг өткізу керек.

Жүрек-қантамыр ауруларына күдігі бар пациенттерде стандартты кардиологиялық тексеру өткізу қажеттілігін бағалау керек.

Пациенттердің бәрінде емделу кезінде жүрек функциясына мониторинг өткізу керек (мысалы, әр 12 аптада). Мониторинг нәтижесінде жүрек функциясының бұзылуы дамыған пациенттерді анықтауға болады.

Жүрек функциясының симптомсыз бұзылуы бар пациенттерде жиірек мониторинг өткізу (мысалы, әр 6-8 апта сайын) пайдалы болуы мүмкін. Симптоматикалық көрініс бермеген, сол жақ қарынша функциясының нашарлауы ұзаққа созылғанда, егер оны қолданудың клиникалық пайдасы болмаса, препаратты тоқтату мәселесін қарастыру мақсатқа сай болады.

Трастузумаб

Жүрек функциясының бұзылуы дамыған пациенттерде трастузумабпен емді жалғастыру немесе жаңғырту қауіпсіздігі зерттелмеген. Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясы (СҚЛФ) бастапқысынан ≥ 10 бірлікке және 50% мәнінен төмен азайғанда, емдеу токтатылуы тиіс. СҚЛФ қайта бағалау шамамен 3 аптадан соң өткізілуі тиіс. СҚЛФ көрсеткішінің жақсаруы болмаса немесе ол әрі қарай төмендегенде немесе созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) симптомдары білінгенде, егер тек нақты пациент үшін пайдасы қауіптерден басым болмаса ғана, Трастузумаб препаратымен емдеуді тоқтату мәселесін қарастыру қажет. Осы пациенттердің бәрі тексеруден өту және қадағалауда болу үшін кардиологқа жолдануы тиіс.

Егер Трастузумаб препаратымен ем аясында симптоматикалық жүрек жеткіліксіздігі дамыса, СЖЖ тиісті стандартты дәрі-дәрмектік емін жүргізу қажет.

СЖЖ немесе жүректің симптомсыз дисфункциясы бар пациенттердің көпшілігінде базалық зерттеулерде СЖЖ стандартты дәрі-дәрмектік емінің: ангиотензин өзгертуші фермент тежегіштері немесе ангиотензин рецепторлары блокаторлары және бета-адреноблокаторлар аясында жай-күйдің жақсаруы байқалған. Трастузумаб қолданудың клиникалық пайдасы болғанда жүрек тарапынан жағымсыз реакциялары бар пациенттердің көпшілігі емді жүрек тарапынан қосымша клиникалық мәнді реакцияларының көрінісінен жалғастырды.

Сүт безінің метастаздық обыры

Трастузумабты сүт безінің метастаздық обырын емдеу үшін антрациклинмен біріктірілімде бірге қолдану ұсынылмайды.

Сүт безінің метастаздық обырына шалдыққан пациенттерде жүрек дисфункциясының даму қаупі антрациклиндермен алдыңғы ем кезінде жоғары, алайда ол антрациклиндер мен трастузумабты бір мезгілде қолдану кезіндегі осындаймен салыстырғанда төмен.

Сүт безі обырының ерте сатылары

Сүт безі обырының ерте сатылары бар пациенттерді емдеуді бастар алдында, ем кезінде әр 3 ай сайын және ол аяқталған соң әр 6 ай сайын препараттың соңғы дозасы енгізілген сәттен бастап 24 ай ішінде кардиологиялық тексеруден өткізу керек. Трастузумаб препаратымен антрациклиндермен біріктіріп емдеуден кейін Трастузумаб препаратының соңғы дозасын енгізген сәттен бастап 5 жыл бойы жылына 1 рет немесе егер СҚЛФ тұрақты төмендеуі байқалса, әріқарай тексеру жиілігімен ұзағырақ мониторинг жүргізу ұсынылады. Трастузумаб препаратымен емдеу сүт безі обырының ерте сатыларындағы (адьювантты және неоадьювантты ем): анамнезінде миокард инфарктісі; емдеуді талап ететін стенокардиясы; анамнезіндегі немесе қазіргі уақыттағы СЖЖ (NУНА бойынша II-IV функционалдық класс); 55% төмен СҚЛФ; басқа кардиомиопатиялары; емдеуді талап ететін аритмиялары; клиникалық

мәнді жүрек ақаулары; стандартты дәрі-дәрмектік емге жауап беретін артериялық гипертензияны қоспағанда, нашар бақыланатын артериялық гипертензиясы; гемодинамикалық мәнді перикардальді жалқығы бар науқастарға ұсынылмайды, өйткені ондай пациенттерде препаратты қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелмеген.

Адьювантты ем

Адьювантты ем құрамында антрациклиндермен біріктіріп Трастузумабты бірге қолдану ұсынылмайды. Антрациклиндер негізіндегі химиялық ем қабылдаған СБО ерте сатыларындағы пациенттерде доцетакселмен және карбоплатинмен химиялық ем алған осындайлармен салыстырғанда (антрациклинді қатардағы препараттар болмайтын режимдер), жүрек тарапынан симптоматикалық және симптомсыз жағымсыз құбылыстар жиілігінің жоғарылауы байқалды. Мұндайда бірізді пайдалануға қарағанда, трастузумаб пен таксандар бірге қолданылған жағдайларда айырмашылық көбірек болды.

Пайдаланылған режимге байланыссыз, симптоматикалық кардиальді құбылыстардың көпшілігі алғашқы 18 ай емделу кезінде туындады. Антрациклиндермен емнен кейін таксандармен бірге трастузумаб қабылдаған пациенттердің 2.37%-да, салыстыру топтарындағы пациенттердің 1%-мен салыстырғанда (антрациклиндермен және циклофосфамидпен, әрі қарай таксандармен емдеу тобында және таксандармен, карбоплатин мен трастузумабпен емдеу тобында) симптоматикалық кардиальді құбылыстар немесе СҚЛФ төмендеуімен байланысты құбылыстардың жинақталу жиілігінің ұзаққа созылуы байқалды.

Трастузумабпен адьювантты ем кезінде жағымсыз құбылыстарды дамытатын сәйкестендірілген қауіп факторлары: >50 жас, паллиативпен емдеуді бастар алдында және одан кейін бастапқы төмен СҚЛФ (<55%), СҚЛФ 10-15 бірлік төмендеуі, осының алдында немесе қатарлас гипертензияға қарсы препараттарды қабылдау. Адьювантты химиялық ем аяқталған соң трастузумаб қабылдаған пациенттерде жүрек функциясының бұзылу қаупі трастузумабпен емді бастар алдында антрациклиндердің едәуір жоғары жиынтық дозасымен және >25 кг/м² дене салмағы индексімен (ДСИ) астасқан.

Неоадьювантты-адьювантты ем

Неоадьювантты-адьювантты ем тағайындалуы мүмкін сүт безі обырының ерте сатыларындағы пациенттер үшін Трастузумаб препаратын антрациклиндермен бірге қолдану, егер ол бұрын химиялық ем алмаған жағдайда және тек антрациклиндермен емдеудің төмен дозалық режимдерін пайдаланғанда (180 мг/м² доксорубин немесе 360 мг/м² эпирубиннің ең жоғары жиынтық дозасы) ғана ұсынылған.

Неоадьювантты ем құрамында Трастузумаб пен төмен дозалық антрациклиндердің толық курсы алған пациенттерде хирургиялық араласу жасалған соң қосымша цитоуытты химиялық ем жүргізу ұсынылмайды. Басқа

Трастузумаб

жағдайлардың бәрінде қосымша цитоуытты химиялық ем қажеттілігі туралы шешім әркімдегі жеке факторлар негізінде қабылданады. Трастузумабты антрациклиндермен емдеудің төмен дозалық режимдерімен бірге қолдану тәжірибесі шектелген. Трастузумабты антрациклиндермен неоадьювантты емнің үштен төрт циклына дейін қамтитын неоадьювантты химиялық еммен бірге қолданылғанда (180 мг/м² доксорубиннің немесе 300 мг/м² эпирубиннің жиынтық дозасы), жүрек функциясының симптоматикалық бұзылуының жиынтық жиілігі төмен болды (1,7%).

65 жастан асқан пациенттерде клиникалық қолдану тәжірибесі шектеулі.

Инфузиялық реакциялар және аса жоғары сезімталдық реакциялары

Трастузумаб енгізілгенде күрделі инфузиялық жағымсыз реакциялар туындады: енгізу, артериялық гипотензия, өкпедегі сырылдар, артериялық гипертензия, бронх түйілуі, суправентрикулярлы тахикардия, гемоглобиннің оттегіге қанығуының төмендеуі, анафилаксия, респираторлық дистресс-синдром, есекжем және ангионевроздық ісіну. Осы құбылыстардың туындау қаупін төмендету үшін премедикация қолдануға болады. Бұл реакциялардың көпшілігі инфузия кезінде немесе алғаш енгізу басталғаннан 2.5 сағат ішінде ішінде туындады. Инфузиялық реакциялар туындағанда енгізуді тоқтатып, барлық симптомдар жойылғанға дейін пациентті мұқият бақылау қажет. Бұл симптомдарды бәсеңдету үшін парацетамол сияқты анальгетиктер/антипиретиктер, немесе дифенгидрамин сияқты антигистаминдік препараттар қолданылуы мүмкін. Инфузиялық реакциялар симптомдары басылғаннан кейін көптеген пациенттер трастузумабпен емді жалғастыра алған.

Күрделі реакциялардың тиімді емі бета-адреностимуляторларды, глюкокортикостероидтарды, оттегімен ингаляция қолдануды қамтиды. Ауыр және өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар дамуы жағдайында одан әрі Трастузумаб препаратымен емдеуді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Сирек жағдайларда мұндай реакциялар өліммен аяқталумен астасады. Өліммен аяқталатын инфузиялық реакциялардың даму қаупі метастазамен немесе қатар жүретін аурулармен туындаған тыныштықтағы енгізуі бар пациенттерде жоғары, сондықтан мұндай науқастарға трастузумаб препаратымен ем жүргізбеген жөн.

Бастапқы жақсарудан кейін жағдайдың нашарлауы байқалған оқиғалар, сондай-ақ жағдайдың кешеуілдеп қарқынды нашарлаған оқиғалары хабарланған. Өліммен аяқталу инфузиядан кейін сағаттар немесе бір апта ішінде туындаған. Өте сирек жағдайларда пациенттерде инфузиялық реакциялар немесе өкпе симптомдары (трастузумаб енгізу басталғаннан кейін 6 сағаттан асқаннан кейін) пайда болған. Пациенттер бұл симптомдардың кешеуілдеп даму мүмкіндігі және олар туындаған жағдайда емдеуші дәрігермен дереу байланысу қажеттігі туралы ескертілуі керек.

Өкпе тарапынан бұзылулар

Тіркеуден кейінгі кезеңде трастузумаб қолданғанда өкпе тарапынан кейде өліммен аяқталуы қатар жүрген ауыр құбылыстар тіркелген. Сонымен қатар, өкпе инфилтраттары, жедел респираторлық дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевралық жалқық, жедел өкпе ісінуі және тыныс алу жеткіліксіздігін қоса, интерстициальді өкпе аурулары (ИӨА) жағдайлары байқалған. ИӨА астасқан қауіп факторлары мыналарды қамтиды: ИӨА байланысты екендігі белгілі болған ісікке қарсы басқа препараттармен бұрын жүргізілген немесе қатар жүретін ем (таксандар, гемцитабин, винорельбин және сәулемен емдеу). Мұндай құбылыстар инфузиялық реакциялардың білінуі ретінде де, кешеуілдеп те туындауы мүмкін. Өкпе тарапынан ауыр реакциялар қауіп тыныштықта еңтігумен қатар жүретін өкпенің метастаздық зақымдануы бар пациенттерде жоғары болады. Сондықтан мұндай пациенттер трастузумаб қабылдамауы тиіс. Таксандармен қатар емделіп жүрген пациенттерде пневмонит дамуына байланысты аса сақтық таныту керек.

Әрбір көп дозалы 440 мг құтыға қоса берілетін, инъекцияға арналған бактериостатикалық судың құрамында консервант ретінде болатын бензил спиртінің жаңа туған нәрестелерге және 3 жасқа дейінгі балаларға уытты әсері бар.

Бензил спиртіне аса жоғары сезімталдығы бар науқастарға Трастузумаб қолданғанда препаратты инъекцияға арналған сумен сұйылту керек, әрі әрбір көп дозалы құтыдан тек бір доза алуға болады. Қалған препаратты тастау керек (утилизация жөніндегі нұсқаулықты жоғарыдан қараңыз).

Жүктілік және бала емізу кезеңінде қолдану

Жүктілік

Бала туатын жастағы әйелдерге Трастузумаб препаратымен емдеу кезінде, емдеу аяқталғаннан кейін кем дегенде 7 ай ішінде сенімді контрацепция әдістерін қолдану қажет.

Жүкті болған жағдайда шаранаға зиянды әсер ету мүмкіндігі туралы әйелге ескертілуі тиіс. Егер жүкті әйел Трастузумаб препаратымен ем қабылдауды жалғастыратын болса, ол әртүрлі саладағы маман дәрігерлердің мұқият бақылауында болуы тиіс.

Трастузумаб әйелдердің ұрпақ өрбіту қабілетіне әсер ететіні белгісіз. Жүкті әйелдер трастузумаб қолданған кездегі постмаркетинг кезеңінде су азығымен қатар өсудегі бұзылыстар және/немесе шарананың бүйрек функциясының бұзылуы тіркелген, олардың кейбіреуі шарананың фатальді өкпе гипоплазиясымен байланысты болған.

Бала емізу кезеңі

Емдеу кезінде, Трастузумаб препаратымен емдеу аяқталғаннан кейін кем дегенде 7 ай ішінде бала емізуге болмайды. Әрбір көп дозалы 440 мг құтыға қоса берілетін, инъекцияға арналған бактериостатикалық судың құрамында

Трастузумаб

консервант ретінде болатын бензил спиртінің жаңа туған нәрестелерге және 3 жасқа дейінгі балаларға уытты әсері бар.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Препаратқа тән жағымсыз әсерлерді ескеріп, автомобильді басқарғанда және зейін қоюдың жоғарылығын қажет ететін жұмыстарды орындағанда сақтық танытқан жөн.

Қолдану жөніндегі ұсынымдар

Трастузумаб препаратымен емді бастағанға дейін ісіктік HER2 гиперэкспрессиясын тестілеу міндетті болып табылады.

Препаратты тағайындау және енгізу білікті және тәжірибелі толық көлемде реанимациялық шаралар жүргізу үшін қажетті жағдайлар болған кезде химиотерапевт дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Инфузияға ерітінді дайындау үшін концентрат дайындауға арналған лиофилизат дәрілік түріндегі Трастузумабты **тек вена ішіне тамшылатып енгізеді!**

Стандартты дозалау режимі

Метастаздық сүт безінің обыры

Апта сайын енгізу

Жүктеме доза: дене салмағының 4 мг/кг.

Демеуші доза: аптасына бір рет дене салмағының 2 мг/кг. Демеуші доза жүктеме дозадан кейін 1 аптадан соң енгізіледі.

Баламалы енгізу – 3 аптадан соң

Жүктеме доза: дене салмағының 8 мг/кг.

Демеуші доза: жүктеме дозаны енгізгеннен кейін бастап, 3 аптада бір рет аралықпен дене салмағының 6 мг/кг.

Паклитакселмен немесе доцетакселмен біріктірілімде қолдану

Паклитакселді немесе доцетакселді Трастузумаб препаратын (доза бойынша ұсынымдарды Трастузумабтың тиісті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарынан қараңыз) енгізгеннен кейін келесі күні немесе алдыңғы енгізу кезінде Трастузумаб препараты жаққан болса Трастузумаб препаратын енгізгеннен кейін бірден енгізуге болады.

Ароматаза тежегішімен біріктірілімде қолдану

Трастузумаб пен анастрозолды емнің бірінші күнінен бастап бірге қолданудағы шектеулерсіз тағайындайды (доза бойынша ұсынымдарды анастрозолдың немесе басқа ароматаза тежегіштерінің тиісті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықтарынан қараңыз).

Сүт безі обырының ерте кезеңдері

Апталық сызбасы

Апта сайын енгізгенде Трастузумаб дене салмағының 4 мг/кг жүктеме доза-

сында енгізіледі, әрі қарай демеуші дозада аптасына бір рет дене салмағының 2 мг/кг. Демеуші доза жүктеме дозадан 1 аптадан соң енгізіледі.

Үш апталық сызба

3 аптадан кейін енгізген кездегі жүктеме доза: дене салмағының 8 мг/кг.

Демеуші доза: әр үш апта сайын дене салмағының 6 мг/кг. Демеуші доза жүктеме дозадан 3 аптадан соң енгізіледі.

Таралған асқазан обыры

Үш апталық сызба

Жүктеме доза: дене салмағының 8 мг/кг.

Демеуші доза: әрбір 3 апта сайын дене салмағының 6 мг/кг. Демеуші доза жүктеме дозадан кейін 3 аптадан соң енгізіледі.

Дозалау режимін түзету

Трастузумаб дозасын төмендету ұсынылмаған. Химиятерапиядан туындаған қайтымды миелосупрессия пайда болған кезеңде Трастузумабпен емдеу курсы нейтропениямен шартталған асқынуларды мұқият бақылау жағдайында химиятерапия дозасын төмендеткеннен кейін немесе оны уақытша тоқтатқаннан кейін жалғастырылуы мүмкін. Цитостатиктер дозасын төмендету бойынша нұсқаулықты сақтау қажет.

Сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы (СҚЛФ) бастапқыдан ≥ 10 бірлікке төмендегенде және 50% мәннен төмен болғанда ем тоқтатылуы тиіс. СҚЛФ қайта бағалау шамамен 3 аптадан соң жүргізілуі тиіс. СҚЛФ көрсеткішінің жақсаруы болмаған кезде немесе оның әрі қарай төмендеуінде немесе созылмалы жүрек жеткіліксіздігі (СЖЖ) симптомдары пайда болғанда тек нақты бір пациент үшін пайда қауіптерден басым болмаса Трастузумаб препаратымен емді тоқтату туралы мәселені қарастыру қажет. Барлық осы пациенттер тексерістен өту үшін кардиологқа жіберілуі және қадағалауда болуы тиіс.

Емдеу ұзақтығы

СБО метастаздық және ерте сатылары және таралған асқазан обыры

Метастаздық СБО немесе таралған асқазан обыры бар пациенттерді трастузумабпен емдеу аурудың үдеуіне дейін жүргізіледі.

СБО ерте сатыларындағы пациенттерді емдеуді 1 жыл бойы немесе негізгі ауру үдегенге дейін, қайсысының ерте басталуына байланысты жалғастырады. СБЖО емдеуді 1 жылдан артыққа созу ұсынылмаған.

Артық дозалануы

Симптомдары: уыттылықтың, бірінші кезекте кардиоуыттылық құбылыстарының күшеюі.

Емі: симптоматикалық. Гемодиализ тиімділігі туралы деректер жоқ.

Жоспарлы енгізуді жіберіп алу

Егер Трастузумабтың жоспарлы енгізілуін жіберіп алу 7 күн немесе одан аз болса келесі жоспарлы енгізуді күтпей препаратты барынша тездетіп әдеттегі демеуші дозада (апта сайынғы сызба: дене салмағының 2 мг/кг; 3 апталық

Трастузумаб

сызба: дене салмағының 6 мг/кг) енгізу керек. Келесі демеуші дозаларды сызбаға байланысты, тиісінше, 7 немесе 21 күндері енгізу керек. Егер препаратты енгізудегі үзіліс 7 күннен артық болса, Трастузумаб препаратының қайталанған жүктеме дозасын (апта сайынғы сызба: дене салмағының 4 мг/кг; үш апталық сызба: дене салмағының 8 мг/кг) барынша тездетіп енгізу қажет. Келесі демеуші дозаларды сызбаға байланысты, тиісінше, 7 немесе 21 күндері енгізу керек.

Қолдану тәсілі және жолы

Трастузумабтың жүктеме дозасы вена ішіне 90-минуттық инфузия түрінде енгізіледі. Егер мұның алдындағы дозаның жағымдылығы жақсы болса, кейінгі инфузияларды 30 минут ішінде енгізуге болады.

Трастузумаб препаратын әрбір енгізу кезінде қалтырау, қызба және басқа да инфузиялық реакциялардың пайда болуына (алғашқы инфузия басталғаннан кейін 6 сағат ішінде және келесі инфузиялар басталғаннан кейін 2 сағат ішінде) қатысты пациентті мұқият қадағалау қажет. Шұғыл көмек көрсетуге арналған жинақ қолжетімді болуы тиіс, ал инфузияны анафилаксияны емдеуде тәжірибелі медицина маманы жүргізуі тиіс.

Инфузиялық реакциялар пайда болғанда инфузияны тоқтатады. Инфузиялық реакциялардың NCI-CTC (АҚШ-тағы Ұлттық обыр институты жалпы ұыттылық критерийлері) сәйкес ауырлықтың жеңіл және орташа дәрежедегі симптомдары жоғалғаннан кейін инфузияны жаңартуға болады. Өмірге қауіп төндіретін ауыр инфузиялық реакциялар дамыған жағдайда Трастузумаб препаратымен әрі қарайғы емді тоқтату туралы мәселені қарастыру керек.

Назар аударыңыз! Трастузумаб ақуыз агрегациясы мүмкіндігіне байланысты 5% декстроза ерітіндісімен үйлеспейді.

Трастузумабты басқа дәрілік препараттармен араластыруға немесе бірге сұйылтуға болмайды.

Трастузумаб ерітіндісі поливинилхлоридтен, полиэтиленнен және полипропиленнен дайындалған инфузиялық пакеттермен үйлесімді.

Ерітіндіні дайындау

Препаратты енгізуге дайындау асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентратты дайындау жөніндегі нұсқаулық

440 мг Трастузумаб препараты бар құтының ішіндегісін бірге жеткізілетін, құрамында микробқа қарсы консервант ретінде 1,1% бензил спирті бар инъекцияға арналған 20 мл бактериостатикалық суға ерітеді. Нәтижесінде рН 6.0 болатын 1 мл-де 21 мг трастузумаб бар, көп рет пайдалануға жарайтын ерітінді концентраты алынады.

Еріткен кезде препаратпен абайлап жұмыс істеу керек. Еріткен кезде шамадан тыс көбіктенуіне жол бермеу керек, бұл препараттың қажетті дозасын құтыдан алуды қиындатуы мүмкін.

1. 440 мг Трастузумаб препараты бар құтыға инъекцияға арналған 20 мл бактериостатикалық суды стерильді шприцпен, сұйықтық ағынын тікелей лиофилизатқа бағыттап, баяу енгізу керек.
2. Еріту үшін құтыны айналдыра отырып, ақырын шайқау керек. **Сілкуге болмайды!**

Препарат еріген кезде көбінесе аздаған мөлшерде көбік түзіледі. Көбіктің шектен тыс түзілуі құтыдан препараттың керек дозасын сорып алуды қиындатуы мүмкін. Бұған жол бермеу үшін ерітіндіні 5 минутқа жуық қозғамай қоя тұру қажет. Дайындалған концентрат мөлдір және түссіз болуы немесе бозғылт-сары түсті болуы тиіс.

Инъекцияға арналған бактериостатикалық суда дайындалған Трастузумаб препаратының ерітіндісі бар құты 2-8°C температурада 28 күн бойы тұрақты. 28 күннен соң ерітіндінің пайдаланылмаған қалдығын тастау керек. Дайындалған концентратты **мұздатып қатыруға болмайды!**

440 мг Трастузумаб препаратының еріткіші ретінде инъекцияға арналған стерильді суды (консервантсыз) пайдалануға жол беріледі. Дайындау берілген нұсқауға ұқсас. Бұл жағдайда концентратты дайындағаннан кейін бірден пайдалану керек. Қажет болса, ерітіндіні 2-8°C температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады. Дайындалған концентратты **мұздатып қатыруға болмайды!**

Инфузияға ерітіндіні дайындау жөніндегі нұсқаулық

Ерітіндінің көлемін анықтау:

- дене салмағына шаққанда 4 мг/кг тең трастузумабтың жүктеме дозасы, немесе 2 мг/кг тең демеуші дозасы келесі формула бойынша анықталады:

$$\text{Көлем (мл)} = \frac{\text{дене салмағы (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг жүктеме немесе 2 мг/кг демеуші)}}{21 \text{ (мг/мл, дайындылған ерітінді концентрациясы)}}$$

- дене салмағына шаққанда 8 мг/кг тең трастузумабтың жүктеме дозасын, немесе әр 3 апта сайын 6 мг/кг тең демеуші дозасын енгізу үшін қажеттісі келесі формула бойынша анықталады:

$$\text{Көлем (мл)} = \frac{\text{дене салмағы (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг жүктеме немесе 6 мг/кг демеуші)}}{21 \text{ (мг/мл, дайындылған ерітінді концентрациясы)}}$$

Дайындалған концентраты (концентрацияланған ерітіндісі) бар құтыдан тиісті көлемді құйып алу және оны 250 мл 0,9 % натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетке енгізген жөн. Содан кейін инфузиялық пакетті, көбіктің түзілуіне жол бермей, ерітіндіні араластыру үшін ақырын төңкеру керек. Енгізер алдында ерітіндіде механикалық қоспалардың жоқтығын және түсінің өзгермегенін (көзбен) тексеру керек. Инфузияға арналған ерітіндіні

Трастузумаб

дайындап болған соң дереу енгізеді.

Егер сұйылту асептикалық жағдайларда жүргізілсе, инфузияға арналған ерітіндіні пакетте 2–8°C температурада 24 сағаттан асырмай сақтауға болады. **Дайын ерітіндіні мұздатып қатыруға болмайды.**

Пайдаланылмаған немесе жарамдылық мерзімі өткен препаратты жою жөніндегі нұсқаулық

Дәрілік препараттың қоршаған ортаға түсуіне барынша жол бермеу керек. Препаратты ағын сумен немесе тұрмыстық қалдықтармен бірге жоюға болмайды. Мүмкіндігінше дәрілік препараттарды жоюға арналған арнайы жүйелерді пайдалану қажет.

Пациенттердің жекелеген топтары

Егде жастағы пациенттерде, сондай-ақ бүйрек және бауыр функциялары бұзылған пациенттерде препараттың фармакокинетикасына арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау, жасқа және бүйрек функциясына байланысты, трастузумаб кинетикасында өзгерулердің жоқтығын көрсетті.

Балалар

Препаратты балаларға қолдану көрсетілмеген.

Жағымсыз реакциялар

Қазіргі уақытта трастузумабты пайдаланғанда хабарланған ең күрделі және/немесе жиі жағымсыз реакциялар мыналар: кардиоуыттылық, инфузиялық реакциялар, гематоуыттылық (атап айтқанда нейтропения), инфекциялар мен өкпе тарапынан болатын бұзылыстар.

Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін аталған бөлімде келесі жіктеу пайдаланылады: өте жиі (1/10), жиі (1/100, бірақ <1/10), жиі емес ($\geq 1/1000$, бірақ <1/100), сирек ($\geq 1/10000$, бірақ <1/1000), өте сирек (<1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде есептеу мүмкін емес). Әрбір топ шеңберінде жағымсыз реакциялар күрделілігінің төмендеуіне сәйкес ұсынылған.

Өте жиі

- инфекциялар, назофарингит
- фебрильді нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
- дене салмағының азаюы, анорексия
- ұйқысыздық
- парестезиялар, дисгевзия (дәм сезудің бұрмалануы); тремор¹, бас айналуы, бас ауыруы
- конъюнктивит, жас бөлінудің артуы
- артериялық қысымның (АҚ)¹ төмендеуі және жоғарылауы, жүрек ырғағының бұзылуы¹, жүрек қағуы¹, жыпылықтау (жүрекшелер неме-

се қарыншалар)¹, сол жақ қарыншадан лықсу фракциясының төмендеуі*, «қан құйылулар»

- сырыл[†], енгігу[†], жөтел, мұрыннан қан кету, ринорея
- стоматит, диарея, құсу, жүрек айну, еріннің ісінуі¹, іштің ауыруы, диспепсия, іш қату
- алақан-табан синдромы, эритема, бөртпе, беттің ісінуі¹, алопеция, тырнақ құрылымының бұзылуы
- артралгия, бұлшықет сіресуі¹, миалгия
- шеткері ісіну, астения, кеуденің ауыруы, қалтырау, әлсіздік, тұмауға ұқсас синдром, инфузиялық реакциялар, ауыру, қызба, мукозит

Жиі:

- фарингит, нейтропениялық сепсис, цистит, Herpes zoster, тұмау, синусит, тері инфекциялары, ринит, жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары, несеп шығару жолдарының инфекциялары, тілме, флегмона, целлюлит
- аса жоғары сезімталдық реакциялары
- үрейлену, депрессия, ойлаудың бұзылуы
- шеткері нейропатия, бұлшықет гипертонусы, ұйқышылдық, атаксия
- көздің құрғауы
- жүрек жеткіліксіздігі (созылмалы)[†], суправентрикулярлық тахиаритмия[†], кардиомиопатия, артериялық гипотензия[†], вазодилатация
- пневмония[†], бронх демікпесі, өкпе функциясының бұзылуы, плевралық жалқық[†]
- панкреатит, геморрой, ауыздың құрғауы
- гепатит, бауыр аумағының ауырғыштығы, гепатоцеллюлярлы зақымдану
- акне, тері құрғақтығы, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезді бөртпе, терінің қышыну, онихоклазия, дерматит
- артрит, арқаның ауыруы, оссалгия, бұлшықет түйілуі, мойын аймағының ауыруы, аяқ-қолдың ауыруы
- бүйрек ауруы
- сүт безінің қабынуы/мастит
- дімкәстік, ісінулер
- жаралану

Жиі емес

- сепсис
- керендік
- перикардальді жалқық
- есекжем

Сирек

- парез

Трастузумаб

- пневмонит
- сарғаю

Белгісіз

- қатерлі жаңа түзілімнің үдеуі, жаңа түзілімнің үдеуі
- гипопротромбинемия, иммундық тромбоцитопения
- анафилаксиялық реакциялар[†], анафилаксиялық шок[†]
- гиперкалиемия
- мидың ісінуі
- көру жүйкесі дискінің ісінуі, торқабыққа қан құйылу
- кардиогендік шок, перикардит, брадикардия, «шабыс» ырғағы
- өкпенің интерстициальді ауруы, өкпе фиброзы[†], тыныс алу жеткіліксіздігі[†], өкпе инфильтрациясы[†], өкпенің жедел ісінуі[†], жедел респираторлық дистресс-синдром[†], бронх түйілуі[†], гипоксия[†], гемоглобиннің оттегімен қанығуының төмендеуі[†], көмей ісінуі, ортопноэ, өкпе ісінуі
- бауыр жеткіліксіздігі
- ангионевроздық ісіну
- жарғақшалық гломерулонефрит, гломерулонефропатия, бүйрек жеткіліксіздігі
- олигогидрамнион, фатальді өкпе гипоплазиясы және гипоплазия және/немесе шаранадағы бүйрек функциясының бұзылуы

[†] хабарламаларда өліммен аяқталған жағдайға астасқан жағымсыз реакциялар.

¹ негізінен инфузиялық реакциялармен астасып хабарланған жағымсыз реакциялар. Дәл пайыздық мөлшері анықталмаған.

* антрациклиндерден кейін біріктірілген емде және таксандармен біріктірілімде байқалған жағымсыз реакциялар.

Төменде жекелеген жағымсыз реакциялар бойынша ақпарат ұсынылған.

Жүрек дисфункциясы

НУНА (Нью-Йорк Кардиологтар Қауымдастығының жіктеуі) бойынша II-IV функционалдық кластағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі трастузумабты қолданғандағы жиі жағымсыз реакция болып табылады және фатальді жағдаймен астасқан. Трастузумаб қабылдаған пациенттерде жүрек функциясы бұзылуының келесі белгілері мен симптомдары байқалды: ентигу, ортопноэ, жөтелдің күшеюі, өкпе ісінуі, «шабыс» ырғағы немесе сол жақ қарыншаның лықсу фракциясының төмендеуі.

Трастузумабты адьювантты химиятерапиямен біріктіріп қолданғанда 3/4 дәрежеде жүрек дисфункциясының жиілігінің (атап айтқанда, симптоматикалық созылмалы жүрек жеткіліксіздігі) химиятерапия ғана (яғни трастузумабсыз) алатын пациенттердегі және таксандар мен трастузумабты бірінен соң бірін қабылдайтын пациенттердегі (0,3-0,4%) осындайлармен салыстырғанда айырмашылық болмады. Трастузумабты таксандармен бірге қабылдаған пациенттерде жоғары жиілікте болды (2,0%).

Трастузумабты антрациклиндердің төмен дозалы режимдерімен біріктірілімде неоадьювантты емде пайдалану тәжірибесі шектеулі.

Трастузумабты адьювантты химиятерапия аяқталған соң бір жыл ішінде қолданғанда NYHA бойынша III-IV функционалдық кластағы созылмалы жүрек жеткіліксіздігі 12 ай қадағалау медианасында 0,6% пациентте және 8 жыл қадағалау медианасында 0,8% пациентте байқалған. Сол жақ қарыншаның жеңіл симптоматикалық және симптомсыз дисфункциясының жиілігі 4,6% құрады. Ауыр СЖЖ 71,4% жағдайда қайтымды болған (қайтымдылығы пайда болғаннан кейін СҚЛФ $\geq 50\%$ көрсеткішінің кемінде екі рет қатарынан жоғарылауы анықталды). Сол жақ қарыншаның жеңіл симптоматикалық және симптомсыз дисфункциясы 79,5% жағдайда қайтымды болған. Жүрек дисфункциясымен байланысты шамамен 17% құбылыс трастузумабпен ем аяқталған соң туындаған.

Метагастаздық СБО кезінде трастузумабты паклитакселмен біріктіріп вена ішіне енгізгенде жүрек дисфункциясының жиілігі паклитакселмен монотерапия үшін 1%-4%-бен салыстырғанда 9%-дан 12%-ға дейін ауытқыды. Трастузумаб монотерапиясы үшін жиілігі 6%-9% құрады. Жүрек дисфункциясының ең үлкен жиілігі трастузумабты антрациклиндермен/циклофосфамидпен (27%) бір мезгілде қабылдаған пациенттерде байқалды, бұл антрациклиндермен/циклофосфамидпен (7%-10%) емге қарағанда едәуір жоғары. Жүрек функциясының проспективті мониторингін зерттеуде симптоматикалық СЖЖ трастузумаб мен доцетаксел қабылдаған пациенттерде жиілігі доцетакселмен монотерапия қабылдаған пациенттердің 0% салыстырғанда 2,2% құрады. Жүрек дисфункциясы бар пациенттердің көбінде (79%) СЖЖ стандартты ем алғаннан кейінгі жағдайдың жақсаруы байқалды.

Инфузиялық реакциялар және аса жоғары сезімталдық реакциялары

Трастузумаб қабылдайтын шамамен 40% пациенттер белгілі бір формада инфузиялық реакцияларды сезінеді деп есептелген. Алайда инфузиялық реакциялардың көбі ауырлық дәрежесі бойынша жеңіл және орташа болып табылады (NCI-CTC сәйкес) және емнің басында туындау үрдісіне ие, яғни 1, 2 және 3-ші инфузия уақытында, келесі енгізулер кезінде сирек туындайды. Реакцияларға келесі симптомдар кіреді: қалтырау, қызба, енгізу, артериялық гипотензия, өкпедегі қорыл, бронх түйілуі, тахикардия, гемоглобиннің оттегімен қанығуының төмендеуі, респираторлық дистресс-синдром, бөртпе, жүрек айнуы, құсу және бас ауыруы.

Ауырлықтың барлық дәрежесіндегі инфузиялық реакциялардың жиілігі ауытқиды және қолданылуына, ақпарат жинақ әдіснамасына байланысты, сондай-ақ трастузумаб химиятерапиямен бірге енгізілді ме немесе монотерапияда қолданылды ма соған байланысты.

Шұғыл қосымша медициналық араласуды талап ететін ауыр анафилактикалық реакциялар көбінесе өлім жағдайымен астасқан реакциялар сияқты

Трастузумаб

трастузумабтың бірінші немесе екінші инфузиясы кезінде туындауы мүмкін. Жекелеген жағдайларда анафилактоидтық реакциялар байқалған.

Гематологиялық уыттылық

Фебрильді нейтропения және лейкопения өте жиі туындаған. Жиі туындайтын жағымсыз реакцияларға анемия, лейкопения, тромбоцитопения және нейтропения кіреді. Гипопротромбинемияның туындау жиілігі белгісіз. Нейтропения қауіпсіз трастузумабты антрациклиндік қатардағы препараттармен емдеуден кейін доцетакселмен біріктірілімде қолдану кезінде біраз жоғары болуы мүмкін.

Өкпе тарапынан болатын бұзылыстар

Трастузумабты қолдану өкпе тарапынан болатын ауыр жағымсыз (оның ішінде өліммен аяқталатын) құбылыстармен астасады. Аталған реакцияларға мыналар кіреді (бірақ мұнымен шектелмейді): өкпедегі инфилтраттар, жедел респираторлық дистресс-синдром, пневмония, пневмонит, плевралық жалқық, өкпенің жедел ісінуі және тыныс алу жеткіліксіздігі.

Иммуногенділік

СБМО неоадьювантты-адьювантты емінде Трастузумабты в/і қабылдаған пациенттердің 10,1 %-да, антиденелердің бастапқыда болғанына қарамай, трастузумабқа антидене түзілді. Трастузумабқа бейтараптандыратын антиденелер Трастузумабты в/і қабылдаған 30 пациенттің 2-уінде байқалды. Антиденелердің клиникалық маңызы белгісіз, алайда антидененің препаратты в/і енгізуге жағымсыз реакциялардың дамуына ықпалы бақыланбайды. Асқазанның таралған обырын емдеуде препараттың иммуногенділігі жөнінде деректер жоқ.

Күтілетін дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаларды қоса алғанда, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (эсерлер) жөніндегі ақпараттық дерекқорға тікелей жүгінуге ұсыным беретін

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, кұр.16

Тел (7212)90-80-43, e-mail medinfo@kphk.kz, сайт: www.kphk.kz

Қосымша мәліметтер

Дәрілік заттың құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат - трастузумаб 440,0 мг,

қосымша заттар: гистидин гидрохлориді моногидраты, гистидин, трегало-за дигидраты, полисорбат-20.

Трастузумаб препаратына арналған еріткіш - инъекцияға арналған бактериостатикалық су (440 мг дозада препаратпен жиынтықта ұсынылады), 1 мл құрамы: бензил спирті 11,0 мг, инъекцияға арналған су 1,0 мл дейін.

Сипаттамасы

Ақтан ашық-сары түске дейінгі лиофилизат.

Қалпына келтірілген ерітінді: түссізден ашық-сары түске дейінгі мөлдір немесе сәл бозаңданатын сұйықтық.

Трастузумаб препаратына арналған еріткіш (инъекцияға арналған бактериостатикалық су) — мөлдір түссіз немесе аздаған сарғыш реңді сұйықтық.

Шығарылу түрі және қаптамасы

440 мг препараттан пластик қақпағы бар алюминий калпақшамен қаусырылған, бромбутил тығындармен тығындалған I гидролитикалық класты түссіз бейтарап шыны құтыларда. Әрбір құтыға өздігінен желімделетін заттаңба жапсырылады.

20 мл еріткіштен (инъекцияға арналған бактериостатикалық су) пластик қақпағы бар алюминий калпақшамен қаусырылған, резеңке тығынмен тығындалған I гидролитикалық класты түссіз бейтарап шыны құтыларда.

Препараты бар 1 құтыдан (440 мг дозада) және еріткіші бар 1 құтыдан (инъекцияға арналған бактериостатикалық су) ПВХ үлбірден жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға салынады. 1 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау мерзімі

Препарат – 4 жыл, еріткіш – 4 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Сақтау шарттары

Жарықтан қорғалған жерде, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада.

Мұздатып қатыруға болмайды.

Қалпына келтірілген ерітіндіні 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада 28 күн бойы сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Трастузумаб

Өндірушісі туралы мәліметтер

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16

Тел.: (7212) 90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Қазақстан Республикасының аумағында тұтынушылардан дәрілік затқа қатысты шағымдар (ұсыныстар) қабылдайтын ұйымның атауы, мекен-жайы және байланыс деректері (телефон, факс, электрондық пошта):

«Қарағанды фармацевтикалық кешені» ЖШС

Қазақстан Республикасы

100009, Қарағанды қ., Ғазалиев к-сі, 16

Тел. (7212) 90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Трастузумаб

УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского
и фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «19» декабря 2022 г.
№N059078

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА (ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ)

▼ «Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях».

Торговое наименование

Трастузумаб

Международное непатентованное название

Трастузумаб

Лекарственная форма, дозировка

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, в комплекте с растворителем – бактериостатической водой для инъекций, 440 мг

Фармакотерапевтическая группа

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

Код АТХ L01FD01

Показания к применению

Рак молочной железы

Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в виде монотерапии, после одной или более курсов химиотерапии по поводу основного заболевания. Предыдущие курсы химиотерапии должны

Трастузумаб

включать в себя антрациклины и таксаны, за исключением случаев, когда такое лечение не показано. Трастузумаб показан после неудачной гормональной терапии пациентов с положительными гормональными рецепторами, кроме случаев, когда такое лечение не показано.

- в комбинации с паклитакселом для лечения пациентов, не получавших ранее химиотерапию по поводу основного заболевания, а также для пациентов, которым лечение антрациклинами не показано
- в комбинации с доцетакселом для лечения пациентов, не получавших ранее химиотерапию по поводу основного заболевания
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе, ранее не получавших лечение трастузумабом

Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- после хирургической операции, химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии (если применимо);
- после адъювантной химиотерапии с использованием доксорубицина и циклофосфида в комбинации с доцетакселом или паклитакселом;
- в составе адъювантной химиотерапии в комбинации с доцетакселом или карбоплатином;
- в составе неoadъювантной химиотерапии, за которой следует адъювантная монотерапия Трастузумабом для местно-распространенного (включая воспалительную форму) рака молочной железы или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

Трастузумаб следует назначать только пациентам с метастатическим или ранними стадиями рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 или амплификацией гена HER2, подтвержденными валидированным методом диагностики.

Распространенный рак желудка с опухолевой гиперэкспрессией HER2:

- в комбинации с капецитабином или 5-фторурацилом и препаратами платины для лечения пациентов с распространенным раком желудка или гастроэзофагеального соединения, не получавших ранее противоопухолевую терапию по поводу основного заболевания. Опухолевая гиперэкспрессия HER2 должна быть установлена на основании результатов иммуногистохимического исследования ИГХ 2+ и FISH положительного результата, или на основании результатов иммуногистохимического исследования ИГХ 3+.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к трастузумабу, любому компоненту пре-

парата, в т.ч. к бензиловому спирту, содержащемуся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, или белку мыши

- беременность и период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены)
- тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие, или требующая поддерживающей терапии кислородом
- больные на ранних стадиях РМЖ с инфарктом миокарда в анамнезе, стенокардией, требующей лечения, хронической сердечной недостаточностью (II-IV функциональный класс по NYHA), ФВЛЖ <55%, кардиомиопатией, аритмией, клинически значимыми пороками сердца, неконтролируемой артериальной гипертензией, гемодинамически значимым перикардиальным выпотом (эффективность и безопасность препарата у данных групп пациентов не изучены)
- одновременное применение препарата с антрациклинами в составе адъювантной терапии у пациентов с ранними стадиями РМЖ

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Специальные исследования лекарственных взаимодействий трастузумаба не проводились. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа клинически значимые взаимодействия с другими лекарственными средствами не наблюдались.

Влияние трастузумаба на фармакокинетику других противоопухолевых средств

Фармакокинетические данные, полученные у женщин с HER2-положительным МРМЖ позволяют заключить, что трастузумаб (в нагрузочной дозе 8 мг/кг или 4 мг/кг внутривенно с последующим изменением дозы до 6 мг/кг 1 раз в 3 недели или 2 мг/кг 1 раз в неделю, соответственно) не оказывает влияния на распределение паклитаксела и доксорубина. Однако трастузумаб может увеличивать общий объем распределения одного из метаболитов доксорубина (7-деокси-13-дигидродоксорубинон, D7D). Биологическая активность D7D и клиническое значение изменения его объема распределения неясно.

Данные, полученные в ходе исследования позволяют заключить, что одновременное назначение трастузумаба не оказывает влияния на фармакокинетику доцетаксела.

Одновременное назначение цисплатина или комбинации цисплатина с трастузумабом не влияет на объем распределения биологически активных метаболитов капецитабина. Однако при одновременном назначении с трастузумабом наблюдаются более высокие концентрации и более продолжительный период полувыведения капецитабина. Эти же данные позволяют сделать вывод, что одновременное назначение капецитабина или комбинации капецитабина с трасту-

Трастузумаб

зумабом не влияет на фармакокинетику цисплатина.

Фармакокинетические данные, полученные в исследовании у пациентов с метастатическим или местно-распространенным неоперабельным HER2-позитивным раком предполагают, что трастузумаб не оказывает влияния на фармакокинетику карбоплатина.

Влияние других противоопухолевых средств на фармакокинетику трастузумаба

При сравнении концентрации трастузумаба изменения фармакокинетических параметров на фоне комбинации с доцетакселом обнаружено не было.

Сравнение фармакокинетических параметров у пациентов получали комбинированное лечение трастузумабом и паклитакселом, и у женщин с HER2-положительным МРМЖ получали трастузумаб в монотерапии, позволяют заключить, что индивидуальные и средние концентрации Трастузумаба варьировали в зависимости от исследования, однако, четкого влияния одновременного назначения паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба не обнаружено.

Сравнение фармакокинетических параметров трастузумаба при монотерапии и при комбинации, не показало влияния антрациклинов, циклофосфида или паклитаксела на фармакокинетику трастузумаба.

Одновременное назначение карбоплатина и анастрозола не влияет на фармакокинетику трастузумаба.

Циклофосфамид, доксорубин и эпирубицин повышают риск развития кардиотоксических эффектов.

Трастузумаб несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Трастузумаб нельзя смешивать или растворять вместе с другими лекарственными препаратами.

Признаков несовместимости между раствором препарата Трастузумаб и инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена или полипропилена не наблюдалось.

Специальные предупреждения

В медицинской документации больного рекомендуется указывать торговое наименование и номер серии препарата.

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

В настоящее время отсутствуют клинические данные о пациентах, получавших трастузумаб повторно после применения в адъювантной терапии.

Дисфункция сердца

Общие указания

Пациенты, получающие Трастузумаб в качестве монотерапии или в комбинации с таксанами (например, паклитакселом), особенно после химиотерапии, вклю-

чающей антрациклины (доксорубин или эпирубицин), имеют повышенный риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) (II-IV функциональный класс по NYHA) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Эти явления могут привести к смертельному исходу. Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $<55\%$. Больные, которым планируется назначение препарата Трастузумаб, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

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

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

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

Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания. У всех пациентов следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца может оказаться полезным более частое проведение мониторинга (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, если клиническая польза от его применения отсутствует.

Безопасность продолжения или возобновления терапии трастузумабом у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась. При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на ≥ 10 единиц от ис-

Трастузумаб

ходной и ниже значения 50% лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальнейшем снижении, или при появлении симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Трастузумаб, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Трастузумаб развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию ХСН.

У большинства пациентов с ХСН или бессимптомной дисфункцией сердца в базовых исследованиях наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ХСН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы. При наличии клинической пользы от применения трастузумаба большинство пациентов с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций со стороны сердца.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять Трастузумаб совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития дисфункции сердца у пациентов с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами, однако он ниже по сравнению с таковым при одновременном применении антрациклинов и трастузумаба.

Ранние стадии рака молочной железы

Пациентам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после её окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется более длительный мониторинг после лечения препаратом Трастузумаб в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Трастузумаб или далее, если наблюдается постоянное снижение ФВЛЖ.

Лечение препаратом Трастузумаб не рекомендуется больным на ранних стадиях рака молочной железы (адьювантная и неoadьювантная терапия) с: инфарктом миокарда в анамнезе; стенокардией, требующей лечения; ХСН (II-IV функциональный класс по NYHA) в анамнезе или в настоящее время; ФВЛЖ ниже 55%; другими кардиомиопатиями; аритмиями, требующими лечения; клинически значимыми пороками сердца; плохо контролируемой артериальной гипертензией, за исключением артериальной гипертензии, поддающейся стандартной

медикаментозной терапии; гемодинамически значимым перикардиальным выпотом, поскольку эффективность и безопасность применения препарата у таких пациентов не изучены.

Адьювантная терапия

Не рекомендуется применять Трастузумаб совместно в комбинации с антрациклинами в составе адьювантной терапии. У пациентов с ранними стадиями РМЖ, получавших трастузумаб после химиотерапии на основе антрациклинов, наблюдалось повышение частоты симптоматических и бессимптомных нежелательных явлений со стороны сердца по сравнению с таковыми, получавшими химиотерапию доцетакселом и карбоплатином (режимы, не содержащие препараты антрациклинового ряда). При этом разница была больше в случаях совместного применения трастузумаба и таксанов, чем при последовательном использовании.

Независимо от использовавшегося режима, большинство симптоматических кардиальных явлений возникало в первые 18 месяцев лечения. Продолжительное увеличение кумулятивной частоты симптоматических кардиальных явлений или явлений, связанных со снижением ФВЛЖ наблюдалось: у 2.37% пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами после терапии антрациклинами, по сравнению с 1% пациентов в группах сравнения (в группе терапии антрациклинами и циклофосфамидом, далее таксанами, и в группе терапии таксанами, карбоплатином и трастузумабом).

Идентифицированными факторами риска развития нежелательных явлений со стороны сердца при адьювантной терапии трастузумабом являются: возраст >50 лет, низкая исходная ФВЛЖ (<55%) перед и после начала лечения паклитакселом, снижение ФВЛЖ на 10-15 единиц, предшествующий или сопутствующий прием антигипертензивных препаратов. Риск нарушения сердечной функции у пациентов, получавших трастузумаб после завершения адьювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения трастузумабом и с индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м².

Неoadьювантная-адьювантная терапия

Для пациентов с ранними стадиями рака молочной железы, которым может быть назначена неoadьювантная-адьювантная терапия, применение препарата Трастузумаб совместно с антрациклинами рекомендовано только в случае, если они ранее не получали химиотерапию и только при использовании низкодозовых режимов терапии антрациклинами (максимальная суммарная доза доксорубицина 180 мг/м² или эпирубицина 360 мг/м²).

У пациентов, получивших полный курс низкодозовых антрациклинов и Трастузумаб в составе неoadьювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства. Во всех других случаях решение о необходимости дополнительной цитотоксической химиотерапии принимается на основании индивиду-

Трастузумаб

альных факторов. Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен. При применении трастузумаба совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей от трех до четырех циклов неoadъювантной терапии антрациклинами (суммарная доза доксорубицина 180 мг/м² или эпирубицина 300 мг/м²), частота симптоматического нарушения функции сердца была низкой (1,7%).

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

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

При введении трастузумаба возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Для снижения риска возникновения этих явлений может быть использована премедикация. Большинство этих реакций возникало во время инфузии или в течение 2.5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции следует остановить введение и тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов. Для купирования этих симптомов возможно применение анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин. Большинство пациентов после разрешения симптомов инфузионных реакций смогли продолжить терапию трастузумабом.

Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов, ингаляции кислорода. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Трастузумаб.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию трастузумабом.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения трастузумаба). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Нарушения со стороны легких

При применении трастузумаба в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких

(ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими противоопухолевыми препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникать как проявления инфузионных реакций, так и отсрочено. Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать трастузумаб. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

При применении Трастузумаб у больного с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат нужно растворять водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует выбрасывать (инструкцию по утилизации см. выше).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Трастузумаб и, как минимум, в течение 7 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию препаратом Трастузумаб, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Неизвестно, влияет ли Трастузумаб на репродуктивную способность у женщин. В постмаркетинговый период при применении беременными женщинами трастузумаба были зарегистрированы случаи нарушения роста и/или функции почек плода в сочетании с маловодием, некоторые из которых были связаны с фатальной гипоплазией легких плода.

Период грудного вскармливания

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Трастузумаб.

Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону 440 мг, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

Учитывая имеющиеся побочные действия препарата, следует соблюдать осто-

Трастузумаб

рожность при управлении автомобилем и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

Рекомендации по применению

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Трастузумаб является обязательным.

Назначение и введение препарата должно проводиться под наблюдением квалифицированного и опытного врача-химиотерапевта при наличии необходимых условий для проведения реанимационных мероприятий в полном объеме.

Трастузумаб в лекарственной форме «лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий» **вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!**

Стандартный режим дозирования

Метастатический рак молочной железы

Еженедельное введение

Нагрузочная доза: 4 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной.

Альтернативное введение - через 3 недели

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела с интервалом один раз в 3 недели, начиная после введения нагрузочной дозы.

Применение в комбинации с паклитакселом или доцетакселом

Паклитаксел или доцетаксел могут вводиться на следующий день после введения препарата Трастузумаб (рекомендации по дозированию см. в соответствующих инструкциях по медицинскому применению) или сразу же после введения препарата Трастузумаб, если при предшествовавшем введении препарат Трастузумаб переносился хорошо.

Применение в комбинации с ингибитором ароматазы

Трастузумаб и анастрозол назначают с первого дня терапии без ограничений по совместному применению (рекомендации по дозированию см. в инструкции по медицинскому применению анастрозола или других ингибиторов ароматазы).

Ранние стадии рака молочной железы

Еженедельная схема

При еженедельном введении, Трастузумаб вводится в нагрузочной дозе 4 мг/кг массы тела, далее в поддерживающей 2 мг/кг массы тела один раз в неделю. Поддерживающая доза вводится через 1 неделю после нагрузочной.

Трехнедельная схема

При введении через 3 недели нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Распространенный рак желудка

Трехнедельная схема

Нагрузочная доза: 8 мг/кг массы тела.

Поддерживающая доза: 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Коррекция режима дозирования

Снижение дозы Трастузумаба не рекомендовано. В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, курс терапии Трастузумабом может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены, при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией. Необходимо соблюдать инструкции по снижению дозы цитостатиков.

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

Продолжительность терапии

Метастатический и ранние стадии РМЖ и распространенный рак желудка

Лечение трастузумабом у пациентов с метастатическим РМЖ или распространенным раком желудка проводится до прогрессирования заболевания.

Лечение пациентов с ранними стадиями РМЖ продолжают в течение 1 года или до прогрессирования основного заболевания, в зависимости от того, что наступит раньше. Продление терапии РМЖ более 1 года не рекомендовано.

Передозировка

Симптомы: усиление токсичности, в первую очередь явлений кардиотоксичности.

Лечение: симптоматическое. Данных об эффективности гемодиализа не существует.

Пропуск в плановом введении

Если пропуск в плановом введении Трастузумаб составил 7 дней или менее, следует как можно быстрее ввести препарат в обычной поддерживающей дозе (еженедельная схема: 2 мг/кг массы тела; трехнедельная схема: 6 мг/кг массы тела), не ожидая следующего планового введения. Последующие поддерживающие дозы должны быть введены через 7 или 21 день в зависимости от схемы, соответственно.

Если перерыв в введении препарата составил более 7 дней, необходимо как можно быстрее ввести повторную нагрузочную дозу препарата Трастузумаб (еженедельная схема: 4 мг/кг массы тела; трехнедельная схема: 8 мг/кг массы

Трастузумаб

тела). Последующие поддерживающие дозы должны быть введены через 7 или 21 день в зависимости от схемы, соответственно.

Методы и путь введения

Нагрузочная доза препарата Трастузумаб вводится в виде 90-минутной внутривенной инфузии. Если предыдущая доза переносилась хорошо, последующие инфузии можно вводить в течение 30 минут.

Во время каждого введения препарата Трастузумаб необходимо тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления озноба, лихорадки и других инфузионных реакций (в течение 6 ч после начала первой инфузии и в течение 2 ч после начала последующих инфузий). Должен быть доступен набор для оказания экстренной помощи, а инфузию должен проводить медицинский специалист, опытный в лечении анафилаксии.

В случае появления инфузионных реакций инфузию прерывают. После исчезновения симптомов инфузионных реакций легкой и умеренной степени тяжести согласно NCI-CTC (общие критерии токсичности Национального института рака в США) возможно возобновление инфузии. В случае развития тяжелых жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Трастузумаб.

Внимание!Трастузумаб не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Трастузумаб нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор Трастузумаб совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Приготовление раствора

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата для приготовления раствора для инфузии

Содержимое флакона со 440 мг препарата Трастузумаб растворяют в 20 мл поставляемой вместе с препаратом бактериостатической воде для инъекций, содержащей 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг трастузумаба в 1 мл и имеющий pH 6.0.

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

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Трастузумаб, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.
2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. **Не встряхивать!**

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Избыточное пенообразование может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь бледно-желтый цвет.

Флакон с раствором препарата Трастузумаб, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2-8°C. Через 28 дней неиспользованный остаток раствора следует выбросить. Приготовленный концентрат **нельзя замораживать!**

В качестве растворителя препарата Трастузумаб 440 мг допускается использование стерильной воды для инъекций (без консерванта). Приготовление аналогично приведенной инструкции. В этом случае концентрат следует использовать сразу после приготовления. При необходимости раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2–8 °С. Приготовленный концентрат **нельзя замораживать!**

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

Определить объем раствора:

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

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг нагрузочная или 2 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

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

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрация приготовленного раствора)}}$$

Из флакона с приготовленным концентратом (концентрированным раствором) следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления. Если разведение проводилось в асептических условиях, раствор для инфузий в пакете можно хранить при температуре 2–8 °С не более 24 часов. **Готовый раствор нельзя замораживать.**

Инструкции по утилизации неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

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

Трастузумаб

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

Отдельные группы пациентов

Специальных исследований фармакокинетики препарата у пожилых пациентов, а также у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие изменений в кинетике трастузумаба в зависимости от возраста и почечной функции.

Дети

Применение препарата детям не показано.

Нежелательные реакции

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании трастузумаба, являются: кардиотоксичность, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто (1/10), часто (1/100, но <1/10), нечасто ($\geq 1/1000$, но <1/100), редко ($\geq 1/10000$, но <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.

Очень часто

- инфекции, назофарингит
- фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения
- снижение массы тела, анорексия
- бессонница
- парестезии, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий); тремор¹, головокружение, головные боли
- конъюнктивит, повышенное слезоотделение
- снижение и повышение артериального давления (АД)¹, нарушение сердечного ритма¹, сердцебиение¹, трепетание (предсердий или желудочков)¹, снижение фракции выброса левого желудочка*, «приливы»;
- хрипы^{†1}, одышка[†], кашель, носовое кровотечение, ринорея
- стоматит, диарея, рвота, тошнота, отек губ¹, боли в животе, диспепсия, запор
- ладонно-подошвенный синдром, эритема, сыпь, отек лица¹, алопеция, нарушение структуры ногтей
- артралгия, мышечная скованность¹, миалгия
- периферические отеки, астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка, мукозит

Часто:

- фарингит, нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона, целлюлит
- реакции гиперчувствительности
- тревога, депрессия, нарушение мышления
- периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость, атаксия
- сухость глаз
- сердечная недостаточность (хроническая)[†], суправентрикулярная тахикардия[†], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[†], вазодилатация
- пневмония[†], бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот[†]
- панкреатит, геморрой, сухость во рту
- гепатит, болезненность в области печени, гепатоцеллюлярное повреждение
- акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, кожный зуд, онихоклазия, дерматит
- артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях
- заболевание почек
- воспаление молочной железы/мастит
- недомогание, отеки
- ушиб

Нечасто

- сепсис
- глухота
- перикардальный выпот
- крапивница

Редко

- парез
- пневмонит
- желтуха

Неизвестно

- прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования
- гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения
- анафилактические реакции[†], анафилактический шок[†]
- гиперкалиемия, синдром лизиса опухоли
- отек мозга

Трастузумаб

- отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку
- кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм «галопа»
- интерстициальная болезнь лёгких, легочный фиброз[†], дыхательная недостаточность[†], инфильтрация легких[†], острый отек легких[†], острый респираторный дистресс-синдром[†], бронхоспазм[†], гипоксия[†], снижение насыщения гемоглобина кислородом[†], отек гортани, ортопноэ, отек легкого
- печеночная недостаточность
- ангионевротический отек
- мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность
- олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода

[†] нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом

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

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

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

Дисфункция сердца

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

При применении трастузумаба в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (а именно, симптоматическая хроническая сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т.е. без трастузумаба), и у пациентов, получавших таксаны и трастузумаб последовательно (0,3-0,4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших трастузумаб совместно с таксанами (2,0%). Опыт использования трастузумаба в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неоадъювантной терапии ограничен.

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 наблюдения 12 месяцев и у 0,8% пациентов при медиане наблюдения 8 лет. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила

4,6%. Тяжелая ХСН была обратима в 71,4% случаев (обратимость определялась как минимум два последовательных повышения показателя ФВЛЖ $\geq 50\%$ после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79,5% случаев. Приблизительно 17% явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии трастузумабом.

При метастатическом РМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении трастузумаба в сочетании с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% для монотерапии паклитакселом. Для монотерапии трастузумаба частота составила 6%-9%. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих трастузумаб одновременно с антрациклинами/ циклофосфамидом (27%), что значительно выше, чем для терапии антрациклинами/циклофосфамидом (7%-10%). В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ХСН составила 2,2% у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79%) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ХСН.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

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

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

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

В отдельных случаях наблюдались анафлактоидные реакции.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения и лейкопения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, лейкопению, тромбоцитопению и нейтропению. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антра-

Трастузумаб

циклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

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

Иммуногенность

В неоадьювант-адьювантной терапии РРМЖ у 10,1 % пациентов, получавших Трастузумаб в/в, вырабатывались антитела к трастузумабу, независимо от исходного наличия антител. Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены у 2 из 30 пациентов, получавших Трастузумаб в/в.

Клиническое значение антител неизвестно, однако влияние антител на развитие нежелательных реакций на в/в введение препарата не прослеживается.

Данных по иммуногенности препарата при терапии распространенного рака желудка нет.

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

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

<http://www.ndda.kz>

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, стр. 16

Тел (7212)90-80-43, e-mail medinfo@kphk.kz, сайт: www.kphk.kz

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один флакон содержит

активное вещество - трастузумаб 440,0 мг,

вспомогательные вещества: гистидина гидрохлорида моногидрат, гистидин, трегалозы дигидрат, полисорбат-20.

Растворитель для препарата Трастузумаб – бактериостатическая вода для инъекций (поставляется в комплекте с препаратом в дозировке 440 мг), состав на 1 мл: бензиловый спирт 11,0 мг, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Растворитель для препарата Трастузумаб (бактериостатическая вода для инъекций) — прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Форма выпуска и упаковка

По 440 мг препарата во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные бромбутиловыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку.

По 20 мл растворителя (бактериостатическая вода для инъекций) во флаконы бесцветного нейтрального стекла I гидролитического класса, укупоренные резиновыми пробками, с обкаткой алюминиевыми колпачками с пластиковой крышкой.

По 1 флакону с препаратом (в дозировке 440 мг) и 1 флакону с растворителем (бактериостатическая вода для инъекций) помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки ПВХ. По 1 контурной ячейковой упаковке с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

Препарата – 4 года, растворителя - 4 года.

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

При температуре от 2°C до 8°C в защищенном от света месте.

Не замораживать.

Восстановленный раствор хранить при температуре от 2°C до 8°C в течение 28 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ТОО «Карагандинский Фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, 16

Тел.: (7212) 90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Трастузумаб

Держатель регистрационного удостоверения

ТОО «Карагандинский Фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, 16

Тел.: (7212) 90-80-51, факс (7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации, принимающей претензии (предложения) по лекарственному средству от потребителей на территории Республики Казахстан

ТОО «Карагандинский фармацевтический комплекс»

Республика Казахстан

100009, г. Караганда, ул. Газалиева, 16

Тел.: (7212) 90-80-51, факс(7212)90-65-49, e-mail: kphk@kphk.kz,

сайт: www.kphk.kz.