

2423

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

02.12.2020 № 2771
Регістраційне посвідчення
№ UA/18308/01/01
UA/18308/01/02

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ОГІВРІ
(OGIVRI)

Склад:

діюча речовина: trastuzumab;

1 одноклизовий флакон містить трастузумабу 150 мг;

допоміжні речовини: сорбіт (D-сорбіт), L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, макроголи 3350/поліетилєнглїколі 3350, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована.

1 багатодозовий флакон містить трастузумабу 420 мг;

допоміжні речовини: сорбіт (D-сорбіт), L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, макроголи 3350/поліетилєнглїколі 3350, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева концентрована.

розчинник: 1 флакон містить бактеріостатичну воду для ін'єкцій 20 мл (спирт бензиловий та вода для ін'єкцій).

Лікарська форма. Ліофілізований порошок для внутрішньовенної інфузії.

Основні фізико-хімічні властивості: від майже білого до світло жовтого кольору в незміненому вигляді або в основному в незміненому вигляді маса.

Фармакотерапевтична група. Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.
Код АТХ L01X C03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Трастузумаб – рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло, класу IgG₁ до рецепторів 2 епідермального фактора росту людини (HER2)

Механізм дії

Протоонкоген HER2 (або c-erbB2) кодує трансмембранний білок рецептора з молекулярною масою 185 кДа, що структурно подібний до рецептора епідермального фактора росту. У дослідях *in vitro* та дослідженнях на тваринах продемонстровано, що препарати трастузумабу пригнічують проліферацію пухлинних клітин людини з гіперекспресією HER2.

Препарати трастузумабу є медіаторами антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності (ADCC). У дослідях *in vitro* було продемонстровано, що опосередкована трастузумабом ADCC впливає переважно на ракові клітини з гіперекспресією HER2 порівняно з раковими клітинами без експресії HER2

Електрофізіологія серця

Вплив трастузумабу на результати електрокардіографії (ЕКГ), включаючи тривалість інтервалу QTc, оцінювали за участю пацієнтів з HER2-позитивними солідними пухлинами.

Не було виявлено клінічно значущого впливу трастузумабу на тривалість інтервалу QTc та явного взаємозв'язку між концентраціями трастузумабу в сироватці крові та зміною тривалості інтервалу QT, скоригованого за формулою Федеріція (QTcF), у пацієнтів із HER2-позитивними солідними пухлинами.

Фармакокінетика.

Фармакокінетику трастузумабу оцінювали у ході популяційного аналізу моделі фармакокінетики (ФК) з використанням узагальнених даних 1582 пацієнтів з первинним раком молочної залози та метастатичним раком шлунка (МРШ), які отримували трастузумаб внутрішньовенно. Загальний кліренс трастузумабу збільшувався зі зменшенням концентрації внаслідок паралельних лінійного та нелінійного шляхів виведення.

Незважаючи на те, що середня експозиція трастузумабу після першого циклу лікування була більшою у пацієнтів з раком молочної залози, які отримували препарат у тритижневому режимі порівняно з щотижневим режимом введення трастузумабу, середня експозиція в рівноважному стані була фактично однаковою при застосуванні обох режимів. Середня експозиція трастузумабу після першого циклу лікування та у рівноважному стані, а також час до досягнення рівноважного стану були більшими у пацієнтів з раком молочної залози порівняно з пацієнтами з МРШ при однаковому режимі введення; однак причина цієї різниці експозиції невідома. Додаткова прогнозована експозиція трастузумабу та фармакокінетичні параметри після першого циклу трастузумабу та у рівноважному стані представлені в таблицях 1 та 2 відповідно.

Популяційний аналіз ФК-моделей свідчить, що після припинення застосування трастузумабу концентрації у крові принаймні 95 % пацієнтів з раком молочної залози та МРШ протягом 7 місяців зменшується приблизно до 3 % від прогнозованої у популяції мінімальної концентрації у сироватці крові в рівноважному стані (приблизно 97 % вимивання).

Таблиця 1

Прогнозовані у популяції значення ФК експозиції у циклі 1
(медіана від 5-го до 95-го перцентиля) у пацієнтів з раком молочної залози та МРШ

Режим лікування	Тип первинної пухлини	Кількість пацієнтів	C _{min} (мкг/мл)	C _{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21діб} (мкг•добу/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	Рак молочної залози	1195	29,4 (5,8–59,5)	178 (117–291)	1373 (736–2245)
	МРШ	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз на тиждень	Рак молочної залози	1195	37,7 (12,3–70,9)	88,3 (58–144)	1066 (586–1754)

Таблиця 2

Прогнозовані в популяції значення ФК експозиції у рівноважному стані
(медіана від 5-го до 95-го перцентиля) у пацієнтів з раком молочної залози та МРШ

Режим лікування	Тип первинної пухлини	Кількість пацієнтів	C _{min,ss} ^a (мкг/мл)	C _{max,ss} ^b (мкг/мл)	AUC _{ss,0-21діб} (мкг•добу/мл)	Час до рівноважного стану (тижні)	Діапазон загального кліренсу у рівнова-
-----------------	-----------------------	---------------------	--	--	--	-----------------------------------	---

							жньому стані (л/добу)
8 мг/кг + 6 мг/кг 1 раз на 3 тижні	Рак молочної залози	1195	47,4 (5–115)	179 (107–309)	1794 (673–3618)	12	0,173–0,283
	МРШ	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9	0,189–0,337
4 мг/кг + 2 мг/кг 1 раз на тиждень	Рак молочної залози	1195	66,1 (14,9–142)	109 (51,0–209)	1765 (647–3578)	12	0,201–0,244

^a Мінімальна концентрація трастузумабу у сироватці крові у рівноважному стані.

^b Максимальна концентрація трастузумабу у сироватці крові у рівноважному стані.

Особливі групи пацієнтів: за результатами популяційного аналізу фармакокінетики, відсутні клінічно значущі відмінності у фармакокінетиці трастузумабу залежно від віку (< 65 років (n = 1294); ≥ 65 років (n = 288)), раси (азіатського походження (n = 264); неазіатського походження (n = 1324)) та порушення функції нирок (легке (кліренс креатиніну [CL_{Cr}] 60–90 мл/хв) (n = 636) або помірне (CL_{Cr} 30–60 мл/хв) (n = 133)). Фармакокінетика препаратів трастузумабу у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок, з термінальною стадією ураження нирок (включаючи застосування гемодіалізу) або з порушенням функції печінки не досліджена.

Дослідження взаємодії лікарських засобів: досліджень щодо взаємодії препаратів трастузумабу за участю людини не проводилося. У клінічних дослідженнях не спостерігалось клінічно значущих взаємодій між трастузумабом та іншими лікарськими засобами, застосованими одночасно.

Паклітаксел та доксорубіцин: концентрації паклітакселу та доксорубіцину та їх основних метаболітів (тобто 6α-гідроксипаклітакселу [РОН] та доксорубіцинолу [DOL] відповідно) не змінювалися за наявності трастузумабу при застосуванні комбінованої терапії у рамках клінічних досліджень. Концентрації трастузумабу як компонента цієї комбінованої терапії не змінювалися.

Доцетаксел та карбоплатин: при введенні трастузумабу у комбінації з доцетакселом або карбоплатином не змінювалися ні концентрації у плазмі крові доцетакселу або карбоплатину, ні концентрації у плазмі крові трастузумабу.

Цисплатин та капецитабін: у додатковому дослідженні щодо взаємодій, проведеному у рамках дослідження 7, фармакокінетика цисплатину, капецитабіну та їх метаболітів не змінювалася при застосуванні у комбінації з трастузумабом.

Клінічні характеристики.

Показання.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози

Препарат Огіври показаний для ад'ювантної терапії раку молочної залози з гіперекспресією HER2, позитивним або негативним статусом лімфатичних вузлів (негативним статусом естрогенних/прогестеронових рецепторів [ЕР/ПР] або з однією ознакою високого ризику:

- як компонент схеми лікування, що містить доксорубіцин, циклофосамід у поєднанні з паклітакселом або доцетакселом;
- як компонент схеми лікування з доцетакселом та карбоплатином;
- як монотерапія після мультимодальної терапії на основі антрацикліну.

Метастатичний рак молочної залози

23
26

Препарат Огіврі показаний:

- у комбінації з паклітакселом для першої лінії терапії метастатичного раку молочної залози з гіперекспресією HER2;
- як монотерапія для лікування хворих на рак молочної залози з гіперекспресією HER2, які отримали один або більше режимів хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання.

Метастатичний рак шлунка

Препарат Огіврі показаний у комбінації з цисплатином та капецитабіном або 5-фторурацилом для лікування пацієнтів з раком шлунка з гіперекспресією HER2 або з аденокарциномою гастроєзофагеального з'єднання, які не отримували раніше лікування метастатичного захворювання.

Протипоказання.

Гіперчутливість до трастузумабу або будь-яких інших компонентів препарату чи розчинника.

Особливі заходи безпеки.

Застереження: кардіоміопатія, інфузійні реакції, ембріо-фетальна токсичність та легенева токсичність

Кардіоміопатія. Застосування препаратів трастузумабу може призвести до субклінічної та клінічної серцевої недостатності. Частота та тяжкість були найвищими у пацієнтів, які отримували трастузумаб зі схемами хіміотерапії, що містять антрациклін.

Рекомендовано оцінити функцію лівого шлуночка серця у всіх пацієнтів до та під час лікування препаратом Огіврі.

Перервати лікування препаратом Огіврі пацієнтів, які отримують ад'ювантну терапію, та відмінити застосування препарату Огіврі пацієнтам з метастатичним захворюванням у разі клінічно значущого зниження функції лівого шлуночка серця (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфузійні реакції; легенева токсичність. Введення препаратів трастузумабу може призвести до серйозних та летальних інфузійних реакцій та легеневої токсичності. Зазвичай симптоми виникають під час або протягом 24 годин після введення. Перервати інфузію препарату Огіврі у разі задишки або клінічно значущої артеріальної гіпотензії.

Спостерігати за пацієнтами до остаточного зникнення симптомів. Припинити застосування препарату Огіврі у разі анафілаксії, ангіоневротичного набряку, інтерстиціального пневмоніту або гострого респіраторного дистрес-синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Ембріо-фетальна токсичність. Вплив препаратів трастузумабу під час вагітності може призвести до олігогідрамніону та його наслідків, що проявляються як гіпоплазія легень, аномалії скелету та смерть новонароджених. Рекомендовано повідомити пацієнта щодо цих ризиків та необхідності ефективної контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Виходячи з результатів популяційного аналізу фармакокінетики (ФК), пацієнти, які отримують антрациклін після припинення застосування препаратів трастузумабу, можуть мати підвищений ризик серцевої дисфункції через тривалий період вимивання трастузумабу. Рекомендовано уникати призначення терапії на основі антрацикліну протягом 7 місяців після припинення застосування трастузумабу. У разі застосування антрацикліну слід ретельно контролювати у пацієнта функцію серця.

Особливості застосування.

Кардіоміопатія

Препарати трастузумабу можуть спричинити дисфункцію лівого шлуночка серця, аритмії, артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, кардіоміопатію та раптову зупинку серця. Також препарати трастузумабу можуть спричинити безсимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ).

Частота серцевих порушень більше у 4–6 разів серед пацієнтів, які отримували препарати трастузумабу як монотерапію або у комбінованій терапії, порівняно з тими, хто не отримував препарати трастузумабу. Найвища абсолютна частота спостерігалась у разі застосування препаратів трастузумабу з антрациклінами.

Рекомендовано відмінити препарат Огіврі у випадку зниження ФВЛШ на $\geq 16\%$ від значень, які спостерігалися до лікування, або при зниженні ФВЛШ нижче встановленої межі норми та абсолютному зниженні ФВЛШ на $\geq 10\%$ від значень, які спостерігалися перед початком застосування лікарського засобу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Безпека поновлення або подовження лікування препаратом Огіврі пацієнтам із дисфункцією лівого шлуночка серця, спричиненою трастузумабом, не досліджувалася.

Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення лікування препаратом Огіврі, мають підвищений ризик серцевої дисфункції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Моніторинг серцевої функції. Рекомендовано проводити ретельну оцінку функції серця, включаючи збір анамнезу, фізикальне обстеження та визначення ФВЛШ за допомогою ехокардіографії або радіоізотопної вентрикулографії (MUGA). Рекомендовано наступну схему контролю:

- визначення вихідної ФВЛШ безпосередньо перед початком застосування препарату Огіврі;
- визначення ФВЛШ кожні 3 місяці під час та після завершення застосування препарату Огіврі;
- контроль ФВЛШ з 4-тижневими інтервалами, якщо застосування препарату Огіврі припинено через значну дисфункцію лівого шлуночка серця (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- визначення ФВЛШ кожні 6 місяців протягом щонайменше 2 років після завершення застосування препарату Огіврі як компоненту ад'ювантної терапії.

Інфузійні реакції

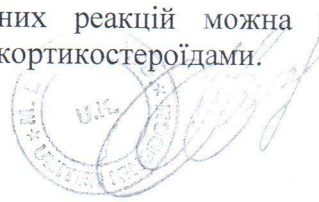
Інфузійні реакції складаються з симптомокомплексу, що характеризується лихоманкою та ознобом, іноді включає нудоту, блювання, біль (в деяких випадках в області пухлини), головний біль, запаморочення, задишку, артеріальну гіпотензію, висипання та астеною (див. розділ «Побічні реакції»).

У період післяреєстраційного застосування повідомлялося про серйозні та летальні інфузійні реакції. Тяжкі реакції, які включали бронхоспазм, анафілаксію, ангіоневротичний набряк, гіпоксію та тяжку артеріальну гіпотензію, зазвичай реєстрували під час або безпосередньо після першої інфузії. Однак початок і клінічний перебіг були варіабельними, включаючи прогресуюче погіршення, початкове покращення з наступним клінічним погіршенням або відстрочені післяінфузійні реакції зі швидким клінічним погіршенням.

Якщо у пацієнта спостерігається задишка, клінічно значуща артеріальна гіпотензія, слід перервати інфузію препарату Огіврі та призначити медикаментозну терапію (наприклад, епінефрин, кортикостероїди, дифенгідрамін, бронхолітики та кисень). Пацієнтів слід спостерігати до повного зникнення ознак і симптомів.

З метою зниження ризику виникнення інфузійних реакцій можна застосовувати премедикацію антигістамінними препаратами та/або кортикостероїдами.

Ембріо-фетальна токсичність



28
88

За даними післяреєстраційних досліджень при застосуванні трастузумабу під час вагітності повідомлено про ризик розвитку олігогідрамніону та його наслідків, що проявлялося як гіпоплазія легень плода, аномалії скелету та смерть новонароджених.

Жінкам репродуктивного віку слід виключити наявність вагітності перед початком застосування препарату Огіврі. Слід попередити вагітних та жінок репродуктивного віку, що вплив препарату Огіврі під час вагітності або протягом 7 місяців до зачаття може спричинити шкоду для розвитку плода. Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 7 місяців після останнього введення препарату Огіврі.

Легенева токсичність

Застосування препарату трастузумабу може спричинити серйозну та летальну легеневу токсичність. Прояви легеневої токсичності включають задишку, інтерстиціальний пневмоніт, легеневі інфільтрати, ексудат у плевральну порожнину, некардіогенний набряк легень, дихальну недостатність та гіпоксію, гострий респіраторний дистрес-синдром та фіброз легень. Такі ускладнення можуть виникнути як наслідок інфузійних реакцій. Пацієнти з вродженими захворюваннями легень або метастазами у легенях, що супроводжуються задишкою у спокої, мають більш тяжкі прояви токсичності.

Посилення нейтропенії, індукованої хіміотерапією

У рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях частота нейтропенії та фебрильної нейтропенії 3–4 ступеня була вищою у пацієнтів, які отримували трастузумаб у комбінації з міелосупресивною хіміотерапією порівняно з тими, хто отримував тільки хіміотерапію. Частота смерті внаслідок сепсису була подібною між групами: пацієнти якої отримували трастузумаб, та групою, де не застосовували його (див. розділ «Побічні реакції»).

Вміст сорбіту

Лікарський засіб Огіврі 150 мг містить 115,2 мг сорбіту у кожному флаконі. Лікарський засіб Огіврі 420 мг містить 332,6 мг сорбіту у кожному флаконі. Пацієнти з встановленою непереносимістю деяких цукрів, зокрема фруктози, повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

При застосуванні вагітній жінці препарати трастузумабу можуть спричинити шкоду плоду. За повідомленнями у післяреєстраційний період, застосування трастузумабу під час вагітності призводило до випадків олігогідрамніону та його наслідків, які проявлялися як гіпоплазія легень, аномалії скелета та смерть новонародженого. Слід поінформувати жінку, яка завагітніла, щодо потенційних ризиків для плода.

Якщо вагітна отримує терапію Огіврі або якщо пацієнтка вагітніє під час лікування препаратом Огіврі або протягом 7 місяців після застосування останньої дози препарату, слід проводити ретельне обстеження плода відповідно до гестаційного віку та згідно стандартів медичної допомоги.

Годування груддю.

Відсутня інформація стосовно проникнення трастузумабу у грудне молоко людини, впливу на немовля, яке вигодовують груддю, або впливу на утворення молока. Відомо, що IgG людини секретується у грудне молоко, але не надходить у кровообіг новонародженого та дитини у значних кількостях.

У дослідженні на тваринах трастузумаб був виявлений у молоці лактуючих яванських макак у концентрації, що становить приблизно 0,3 % від концентрації у сироватці крові матері після введення у дозі 25 мг/кг (що у 25 разів перевищує рекомендовану дозу трастузумабу для людини – 2 мг/кг), але не асоціювався з токсичним впливом на новонароджених мавп. Рекомендовано припинити годування груддю під час лікування препаратом Огіврі з врахуванням періоду виведення препарату 7 місяців після завершення терапії.

30
29

Фертильність.

Жінкам репродуктивного віку слід виключити наявність вагітності перед початком застосування препарату Огіврі.

Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування та протягом 7 місяців після останнього введення препарату Огіврі.

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

Невідомо, чи впливає трастузумаб на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Пацієнтам, у яких розвинулись інфузійні реакції, слід поради не сідати за кермо та не працювати з іншими механізмами, поки симптоми остаточно не минуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Огіврі проводити під наглядом лікаря із досвідом лікування онкологічних хворих.

Визначення пухлинної експресії HER2 до початку лікування препаратом Огіврі є обов'язковим.

Не вводити внутрішньовенно струминно або болюсно. Не змішувати препарат Огіврі з іншими препаратами.

Не замінювати препарат Огіврі (трастузумаб) на адо-трастузумаб емтанзин.

Ад'ювантна терапія раку молочної залози

Вводити відповідно доз та схем вказаних нижче протягом 52 тижнів:

Під час та після застосування паклітакселу, доцетакселу або доцетакселу та карбоплатину:

- початкова доза 4 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин, потім 2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин щотижня під час хіміотерапії протягом перших 12 тижнів (паклітаксел або доцетаксел) або 18 тижнів (доцетаксел та карбоплатин);
- через тиждень після останнього щотижневого введення препарату Огіврі вводити у дозі 6 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–90 хвилин кожні 3 тижні.

Як монотерапія впродовж 3 тижнів після мультимодальних схем хіміотерапії на основі антрацикліну:

- початкова доза 8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин;
- наступні введення у дозі 6 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–90 хвилин кожні 3 тижні;
- не рекомендується продовжувати ад'ювантну терапію більше одного року.

Лікування метастатичного раку молочної залози

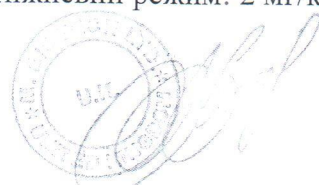
- Застосовувати препарат Огіврі окремо або в комбінації з паклітакселом у початковій дозі 4 мг/кг у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням один раз на тиждень 2 мг/кг у вигляді 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії до прогресування захворювання.

Лікування метастатичного раку шлунка

- Застосовувати препарат Огіврі у початковій дозі 8 мг/кг у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням у дозі 6 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30–90 хвилин кожні 3 тижні до прогресування захворювання.

Важливі рекомендації щодо дозування

Якщо пацієнт пропустив введення трастузумабу на один тиждень або менше, слід ввести якомога раніше звичайну підтримувальну дозу (щотижневий режим: 2 мг/кг; тритижневий



режим: 6 мг/кг). Не очікувати наступного планового циклу. Наступні підтримувальні дози слід вводити через 7 днів або через 21 день залежно від щотижневого або тритижневого режиму відповідно.

Якщо пацієнт пропустив введення трастузумабу більше ніж на один тиждень, слід якомога раніше ввести повторно навантажувальну дозу протягом приблизно 90 хвилин (щотижневий режим: 4 мг/кг; тритижневий режим: 8 мг/кг). Наступні підтримувальні дози трастузумабу (щотижневий режим: 2 мг/кг; тритижневий режим: 6 мг/кг відповідно) слід вводити через 7 днів або через 21 день залежно від щотижневого або тритижневого режиму відповідно.

Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»)

- Зменшити швидкість інфузії у разі легких або помірних інфузійних реакцій.
- Перервати інфузію пацієнтам із задишкою або клінічно значущою артеріальною гіпотензією.
- Припинити застосування препарату Огіврі у разі тяжких або небезпечних для життя інфузійних реакцій.

Кардіоміопатія (див. розділ «Особливості застосування»)

Оцінити фракцію викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) до початку застосування препарату Огіврі та через рівні інтервали під час лікування. Відмінити введення препарату Огіврі принаймні на 4 тижні у будь-якому з наступних випадків:

- абсолютне зниження ФВЛШ на $\geq 16\%$ від значень, що спостерігалися до лікування;
- ФВЛШ нижче встановлених меж норми та абсолютне зниження ФВЛШ на $\geq 10\%$ від значень, що спостерігалися перед початком лікування.

Застосування препарату Огіврі можна відновити, якщо протягом 4–8 тижнів ФВЛШ повертається до нормальних меж та абсолютне зниження від вихідного рівня становить $\leq 15\%$.

Остаточного припинити застосування препарату Огіврі у разі стійкого (> 8 тижнів) зниження ФВЛШ або коли введення препарату Огіврі призупиняється більше ніж тричі через виникнення кардіоміпатії.

Особливі групи пацієнтів

Діти

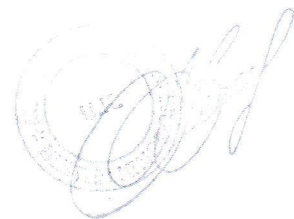
Безпека та ефективність застосування препаратів трастузумабу дітям не встановлені.

Пацієнти літнього віку

Трастузумаб застосовували 386 пацієнтам віком від 65 років (253 – у якості ад'ювантної терапії та 133 – при лікуванні метастатичного раку молочної залози). Ризик серцевої дисфункції був підвищеним у пацієнтів літнього віку порівняно з молодшими пацієнтами як при лікуванні метастатичного захворювання (дослідження 5 та 6), так і при ад'ювантній терапії (дослідження 1 та 2). Обмеження набору даних та відмінності в дизайні 4 досліджень ад'ювантної терапії раку молочної залози трастузумабом перешкоджають визначенню того, чи відрізняється профіль токсичності трастузумабу пацієнтів літнього віку від такого молодших пацієнтів. Наявного клінічного досвіду не достатньо для визначення того, чи відрізняється покращення параметрів ефективності (частоти загальної відповіді на лікування, часу до прогресування захворювання, загальної виживаності, виживаності без захворювання) лікування трастузумабом пацієнтів літнього віку від того, що спостерігалось у пацієнтів віком < 65 років при лікуванні метастатичного захворювання та ад'ювантній терапії.

У дослідженні 7 (метастатичний рак шлунка) з 294 пацієнтів, яких лікували трастузумабом, 108 (37 %) були віком від 65 років, а 13 (4,4 %) – віком від 75 років. Не спостерігалось загальних відмінностей у безпеці та ефективності застосування препарату.

Приготування та введення лікарського засобу



32
31

З метою запобігання помилковому застосуванню лікарського засобу важливо перевірити етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готується та вводиться, є Огіврі (трастузумаб), а не адо-трастузумаб емтанзин.

Багатодозовий флакон 420 мг

Відновлення: вміст одного флакону, що містить 420 мг препарату Огіврі розчинити у 20 мл бактеріостатичної води для ін'єкцій (містить 1,1 % бензилового спирту у якості консерванту), щоб отримати розчин для багаторазового введення, який містить 21 мг/мл трастузумабу, що розподіляється у 20 мл (420 мг трастузумабу).

Для введення пацієнтам з встановленою гіперчутливістю до бензилового спирту розчинити у 20 мл стерильної води для ін'єкцій без консерванту, щоб отримати розчин для одноразового застосування.

Дотримуватися відповідних правил асептики, виконуючи наступні етапи відновлення.

- Використовуючи стерильний шприц, повільно ввести 20 мл розчинника у флакон, що містить ліофілізований порошок Огіврі у вигляді щільної маси. Потік розчинника слід направляти у ліофілізовану масу. У результаті відновлення у флаконі утворюється розчин для багаторазового введення, що містить 21 мг/мл трастузумабу.
- Обережно обернути флакон, щоб сприяти відновленню. **НЕ СТРУШУВАТИ.**
- Після відновлення може бути наявним незначне піноутворення. Дати флакону постояти протягом приблизно 5 хвилин.
- Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід перевіряти візуально на наявність твердих частинок та зміну кольору, якщо розчин та упаковка дають змогу це зробити. Перевірити візуально на наявність частинок та зміну кольору. Розчин повинен бути без видимих частинок, прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або блідо-жовтого кольору.
- Зберігати відновлений препарат Огіврі в холодильнику при температурі від 2 до 8 °С; утилізувати невикористаний препарат Огіврі через 28 днів. Якщо препарат Огіврі відновлюється за допомогою стерильної води для ін'єкцій без консерванту, застосувати негайно та утилізувати будь-яку незастосовану частину. Не заморожувати.

Розведення

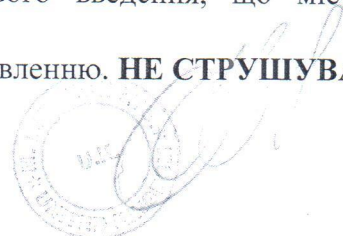
- Визначити дозу (мг) препарату Огіврі. Обчислити необхідний об'єм відновленого розчину препарату Огіврі, що містить 21 мг/мл.
- Набрати цю кількість з флакону та додати її в інфузійний пакет, що містить 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. **НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ РОЗЧИН ГЛЮКОЗИ (5 %).**
- Обережно перевернути пакет, щоб перемішати розчин.
- Розчин препарату Огіврі для інфузії, розведений у пакетах з полівінілхлориду або з поліетилену, які містять 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, слід зберігати при температурі від 2 до 8 °С не довше 24 годин до застосування. **Не заморожувати.**

Однодозовий флакон 150 мг

Відновлення: вміст одного флакона, що містить 150 мг препарату Огіврі розчинити у 7,4 мл стерильної води для ін'єкцій, щоб отримати розчин для одноразового введення, який містить 21 мг/мл трастузумабу, що розподіляється у 7,15 мл (150 мг трастузумабу).

Дотримуватися відповідних правил асептики, виконуючи наступні етапи відновлення.

- Використовуючи стерильний шприц, повільно ввести 7,4 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить ліофілізований порошок Огіврі у вигляді щільної маси. Потік розчинника слід направляти у ліофілізовану масу. У результаті відновлення у флаконі утворюється розчин для одноразового введення, що містить 21 мг/мл трастузумабу.
- Обережно обернути флакон, щоб сприяти відновленню. **НЕ СТРУШУВАТИ.**



- 33
22
- Після відновлення може бути наявним незначне піноутворення. Дати флакону постояти протягом приблизно 5 хвилин.
 - Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід перевіряти візуально на наявність твердих частинок та зміну кольору, якщо розчин та упаковка дають змогу це зробити. Перевірити візуально на наявність частинок та зміну кольору. Розчин повинен бути без видимих частинок, прозорим або злегка опалесцентним, безбарвним або блідо-жовтого кольору.
 - Застосувати розчин препарату Огіврі негайно після відновлення стерильною водою для ін'єкцій, оскільки він не містить консервантів та призначений тільки для одноразового введення. Якщо не застосовують негайно, зберігати відновлений розчин препарату Огіврі не довше 24 годин при температурі від 2 до 8 С; утилізувати будь-яку незастосовану частину препарату Огіврі після 24 годин. Не заморожувати.

Розведення

- Визначити необхідну дозу (мг) препарату Огіврі.
- Обчислити необхідний об'єм відновленого розчину препарату Огіврі, що містить 21 мг/мл.
- Відібрати цю кількість з флакону та додати її в інфузійний пакет, що містить 250 мл 0,9 % розчину натрію хлориду для ін'єкцій. **НЕ ЗАСТОСОВУВАТИ РОЗЧИН ГЛЮКОЗИ (5 %).**
- Обережно перевернути пакет, щоб перемішати розчин.
- Розчин препарату Огіврі для інфузій, розведений у пакетах з полівінілхлориду або з поліетилену, які містять 0,9 % розчин натрію хлориду для ін'єкцій, слід зберігати до застосування при температурі від 2 до 8 С не довше 24 годин. Утилізувати через 24 години. Цей час зберігання є додатковим до часу, дозволеного для відновлених розчинів у флаконах. **Не заморожувати.**

Діти.

Безпека та ефективність застосування препаратів трастузумабу дітям не встановлені.

Передозування.

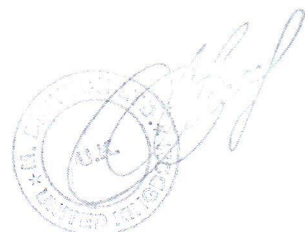
Досвід передозування у ході клінічних досліджень за участю людини відсутній. Одноразові дози вище 8 мг/кг не вивчалися.

Побічні реакції.

У пацієнтів, які отримували трастузумаб в ад'ювантному режимі та при лікуванні метастатичного раку молочної залози, найчастішими побічними реакціями були лихоманка, нудота, блювання, інфузійні реакції, діарея, інфекції, посилений кашель, головний біль, втомлюваність, задишка, висипання, нейтропенія, анемія та міалгія. Побічні реакції, що потребували переривання або припинення лікування препаратами трастузумабу, включали серцеву недостатність, значне зниження функції лівого шлуночка серця, тяжкі інфузійні реакції та легенеvu токсичність.

При лікуванні метастатичного раку шлунка найбільш частими побічними реакціями ($\geq 10\%$), були нейтропенія, діарея, втомлюваність, анемія, стоматит, втрата маси тіла, інфекції верхніх дихальних шляхів, лихоманка, тромбоцитопенія, запалення слизових оболонок, назофарингіт та дисгевзія, частота яких була підвищеною (різниця $\geq 5\%$) у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб порівняно з пацієнтами, які отримували тільки хіміотерапію. Найбільш частими побічними реакціями, які призвели до припинення лікування трастузумабом при відсутності прогресування захворювання, були інфекція, діарея та фебрильна нейтропенія.

Дані клінічних досліджень



Оскільки клінічні дослідження проводяться в дуже варіабельних умовах, частота побічних реакцій, що спостерігається в клінічних дослідженнях лікарського засобу, не може бути безпосередньо порівняна з частотою, що спостерігається в клінічних дослідженнях іншого лікарського засобу, та може не відображати частоту, що спостерігається на практиці.

Дослідження ад'ювантної терапії раку молочної залози

Наведені нижче дані, отримані у трьох рандомізованих відкритих дослідженнях (дослідження 1, 2 та 3) ад'ювантної терапії раку молочної залози із застосуванням трастузумабу (n = 3678) або без нього (n = 3363), відображають вплив терапії трастузумабом протягом 1 року.

Дані дослідження 3, узагальнені нижче в таблиці 3, відображають вплив застосування трастузумабу 1678 пацієнтам; з середньою тривалістю лікування 51 тиждень, з середньою кількістю інфузій – 18. Середній вік 3386 пацієнтів, включених до групи спостереження та групи лікування трастузумабом протягом 1 року дослідження 3 з середньою тривалістю спостереження у групі трастузумабу 12,6 місяців, становив 49 років (діапазон: від 21 до 80 років), серед них 83 % пацієнтів були представниками європеїдної раси, а 13 % – вихідцями з Азії.

Таблиця 3

Побічні реакції усіх ступенів тяжкості^b у дослідженні 3^a

Побічна реакція	Лікування трастузумабом протягом 1 року (n = 1678)	Група спостереження (n = 1708)
<u>З боку серця</u>		
Артеріальна гіпертензія	64 (4 %)	35 (2 %)
Запаморочення	60 (4 %)	29 (2 %)
Зниження фракції викиду	58 (3,5 %)	11 (0,6 %)
Відчуття серцебиття	48 (3 %)	12 (0,7 %)
Серцеві аритмії ^c	40 (3 %)	17 (1 %)
Застійна серцева недостатність	30 (2 %)	5 (0,3 %)
Серцева недостатність	9 (0,5 %)	4 (0,2 %)
Захворювання серця	5 (0,3 %)	0 (0 %)
Дисфункція шлуночків серця	4 (0,2 %)	0 (0 %)
<u>Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</u>		
Кашель	81 (5 %)	34 (2 %)
Грип	70 (4 %)	9 (0,5 %)
Задишка	57 (3 %)	26 (2 %)
Інфекція верхніх дихальних шляхів	46 (3 %)	20 (1 %)
Риніт	36 (2 %)	6 (0,4 %)
Фаринголарингеальний біль	32 (2 %)	8 (0,5 %)
Синусит	26 (2 %)	5 (0,3 %)
Кровотеча з носа	25 (2 %)	1 (0,06 %)
Легенева гіпертензія	4 (0,2 %)	0 (0 %)
Інтерстиціальний пневмоніт	4 (0,2 %)	0 (0 %)
<u>Розлади з боку травної системи</u>		
Діарея	123 (7 %)	16 (1 %)
Нудота	108 (6 %)	19 (1 %)
Блювання	58 (3,5 %)	10 (0,6 %)
Запор	33 (2 %)	17 (1 %)
Диспепсія	30 (2 %)	9 (0,5 %)
Біль у верхньому відділі живота	29 (2 %)	15 (1 %)

94

<u>Розлади з боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини</u>		
Артралгія	137 (8 %)	98 (6 %)
Біль у спині	91 (5 %)	58 (3 %)
Міалгія	63 (4 %)	17 (1 %)
Біль у кістках	49 (3 %)	26 (2 %)
Спазми м'язів	46 (3 %)	3 (0,2 %)
<u>Розлади з боку нервової системи</u>		
Головний біль	162 (10 %)	49 (3 %)
Парестезії	29 (2 %)	11 (0,6 %)
<u>Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини</u>		
Висипання	70 (4 %)	10 (0,6 %)
Ураження нігтів	43 (2 %)	0 (0 %)
Свербіж	40 (2 %)	10 (0,6 %)
<u>Загальні розлади</u>		
Підвищення температури	100 (6 %)	6 (0,4 %)
Периферичні набряки	79 (5 %)	37 (2 %)
Озноб	85 (5 %)	0 (0 %)
Астенія	75 (4,5 %)	30 (2 %)
Грипоподібне захворювання	40 (2 %)	3 (0,2 %)
Раптова смерть	1 (0,06 %)	0 (0 %)
<u>Інфекції</u>		
Назофарингіт	135 (8 %)	
Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ)	39 (3 %)	
<u>Розлади з боку імунної системи</u>		
Гіперчутливість	10 (0,6 %)	1 (0,06 %)
Аутоімунний тиреоїдит	4 (0,3 %)	0 (0 %)

^a У групі лікування трастузумабом протягом 1 року середня тривалість спостереження становила 12,6 місяців.

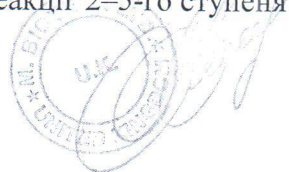
^b Частота побічних реакцій 3-го або вище ступеня тяжкості становила < 1 % в обох групах щодо кожного переліченого терміна.

^c Групові терміни вищого рівня.

У дослідженні 3 також було проведено порівняння 3-тижневого режиму лікування трастузумабом протягом 2 років та протягом 1 року. Частота безсимптомної серцевої дисфункції була підвищеною у групі лікування трастузумабом протягом 2 років (8,1 % проти 4,6 % у групі лікування трастузумабом протягом 1 року). У більшості пацієнтів спостерігалася щонайменше одна побічна реакція 3-го або вище ступеня тяжкості у групі лікування трастузумабом протягом 2 років (20,4 %) порівняно з групою лікування трастузумабом протягом 1 року (16,3 %).

Дані досліджень 1 та 2 щодо безпеки були отримані від 3655 пацієнтів, з яких 2000 отримували трастузумаб; середня тривалість лікування становила 51 тиждень. Середній вік становив 49 років (діапазон: від 24 до 80); 84 % пацієнтів були представниками європеїдної раси, 7 % – негроїдної, 4 % були латиноамериканського походження та 3 % – вихідцями з Азії.

У дослідженні 1 під час та протягом 3 місяців лікування були зареєстровані побічні ефекти 3–5-го ступеня, пов'язані з лікуванням ефекти 2-го ступеня та задишка 2–5-го ступеня тяжкості. Нижченаведені некардіальні побічні реакції 2–5-го ступеня тяжкості виникали



36
25

принаймні на 2 % частіше серед пацієнтів, які отримували трастузумаб разом із хіміотерапією, порівняно з групою тільки хіміотерапії: втомлюваність (29,5 % проти 22,4 %), інфекція (24,0 % проти 12,8 %), припливи (17,1 % проти 15,0 %), анемія (12,3 % проти 6,7 %), задишка (11,8 % проти 4,6 %), висипання/десквамація (10,9 % проти 7,6 %), лейкопенія (10,5 % проти 8,4 %), нейтропенія (6,4 % проти 4,3 %), головний біль (6,2 % проти 3,8 %), біль (5,5 % проти 3,0 %), набряк (4,7 % проти 2,7 %) та безсоння (4,3 % проти 1,5 %). Більшість з цих явищ були 2-го ступеня тяжкості.

У дослідженні 2 описані наступні побічні реакції: гематологічна токсичність 4 та 5-го ступеня тяжкості, негематологічна токсичність 3–5-го ступеня тяжкості, окремі пов'язані з дією таксанів токсичні реакції 2–5-го ступеня тяжкості (міалгія, артралгії, зміни нігтів, моторна нейропатія, сенсорна нейропатія) та кардіотоксичність 1–5-го ступеня тяжкості, що виникали під час хіміотерапії та/або лікування трастузумабом. Нижченаведені некардіальні побічні реакції 2–5-го ступеня тяжкості, що виникали принаймні на 2 % частіше серед пацієнтів, які отримували трастузумаб разом із хіміотерапією, порівняно з групою пацієнтів тільки на хіміотерапії: артралгія (12,2 % проти 9,1 %), зміни нігтів (11,5 % проти 6,8 %), задишка (2,4 % проти 0,2 %) та діарея (2,2 % проти 0 %). Більшість з цих явищ були 2-го ступеня тяжкості.

Дані щодо безпеки дослідження 4 відображають вплив трастузумабу як частини режиму ад'ювантної терапії у 2124 пацієнтів, які отримали принаймні одну дозу досліджуваного препарату (схема лікування АС-ТН: n = 1068; схема ТСН: n = 1056). Загалом середня тривалість лікування становила 54 тижні в обох групах (АС-ТН та ТСН). Середня кількість інфузій становила 26 у групі АС-ТН та 30 у групі ТСН, включаючи щотижневі інфузії під час фази хіміотерапії та введення кожні три тижні у період монотерапії. Середній вік цих пацієнтів становив 49 років (діапазон від 22 до 74 років). У дослідженні 4 профіль токсичності був подібним до показників, отриманих у дослідженнях 1, 2 та 3 за винятком низької частоти застійної серцевої недостатності у групі ТСН.

Дослідження метастатичного раку молочної залози

Наведені нижче дані відображають вплив трастузумабу в одному рандомізованому відкритому дослідженні (дослідженні 5) хіміотерапії з трастузумабом (n = 235) або без нього (n = 234) за участю пацієнтів з метастатичним раком молочної залози та в одному непорівняльному дослідженні (дослідження 6, n = 222) за участю пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. У таблиці 4 представлено дані досліджень 5 та 6.

Середній вік пацієнтів (n = 464), яких лікували у рамках дослідження 5, становив 52 роки (діапазон: від 25 до 77 років). Вісімдесят дев'ять відсотків були представниками європеїдної раси, 5 % – негроїдної, 1 % – вихідцями з Азії та 5 % належали до інших расових/етнічних груп. Всі пацієнти отримували початкову дозу трастузумабу 4 мг/кг з наступним введенням 2 мг/кг щотижня. Частка пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом протягом ≥ 6 місяців та ≥ 12 місяців становила 58 % та 9 % відповідно.

Серед 352 пацієнтів, яких лікували в рамках досліджень одного лікарського засобу (213 пацієнтів у дослідженні 6) середній вік становив 50 років (діапазон від 28 до 86 років), 86 % були представниками європеїдної раси, 3 % – негроїдної, 3 % були вихідцями з Азії та 8 % належали до інших расових/етнічних груп. Більшість пацієнтів отримували трастузумаб у початковій дозі 4 мг/кг з наступним введенням 2 мг/кг щотижня. Частка пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом протягом ≥ 6 місяців та ≥ 12 місяців становила 31 % та 16 % відповідно.

Таблиця 4

Частота побічних реакцій, що виникли у ≥ 5 % пацієнтів у ході неконтрольованих досліджень, або при підвищенні частоти у групі трастузумабу (дослідження 5 та 6)

	Один препарат ^a (n = 352)	Трастузумаб + паклітаксел	Тільки паклітаксел (n = 95)	Трастузумаб + АС ^b	Тільки АС ^b (n = 135)
--	---	---------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------

		(n = 91)		(n = 43)	
<u>Загальні реакції</u>					
Біль	47 %	61 %	62 %	57 %	42 %
Астенія	42 %	62 %	57 %	54 %	55 %
Лихоманка	36 %	49 %	23 %	56 %	34 %
Озноб	32 %	41 %	4 %	35 %	11 %
Головний біль	26 %	36 %	28 %	44 %	31 %
Біль у животі	22 %	34 %	22 %	23 %	18 %
Біль у спині	22 %	34 %	30 %	27 %	15 %
Інфекція	20 %	47 %	27 %	47 %	31 %
Грипоподібний синдром	10 %	12 %	5 %	12 %	6 %
Випадкова травма	6 %	13 %	3 %	9 %	4 %
Алергічна реакція	3 %	8 %	2 %	4 %	2 %
<u>З боку серцево-судинної системи</u>					
Тахікардія	5 %	12 %	4 %	10 %	5 %
Застійна серцева недостатність	7 %	11 %	1 %	28 %	7 %
<u>З боку травної системи</u>					
Нудота	33 %	51 %	9 %	76 %	77 %
Діарея	25 %	45 %	29 %	45 %	26 %
Блювання	23 %	37 %	28 %	53 %	49 %
Нудота і блювання	8 %	14 %	11 %	18 %	9 %
Анорексія	14 %	24 %	16 %	31 %	26 %
<u>З боку крові та лімфатичної системи</u>					
Анемія	4 %	14 %	9 %	36 %	26 %
Лейкопенія	3 %	24 %	17 %	52 %	34 %
<u>З боку метаболізму</u>					
Периферичні набряки	10 %	22 %	20 %	20 %	17 %
Набряк	8 %	10 %	8 %	11 %	5 %
<u>З боку кістково-м'язової системи</u>					
Біль у кістках	7 %	24 %	18 %	7 %	7 %
Артралгія	6 %	37 %	21 %	8 %	9 %
<u>З боку нервової системи</u>					
Безсоння	14 %	25 %	13 %	29 %	15 %
Запаморочення	13 %	22 %	24 %	24 %	18 %
Парестезії	9 %	48 %	39 %	17 %	11 %
Депресія	6 %	12 %	13 %	20 %	12 %
Периферичний неврит	2 %	23 %	16 %	2 %	2 %
Нейропатія	1 %	13 %	5 %	4 %	4 %
<u>З боку дихальної системи</u>					
Посилений кашель	26 %	41 %	22 %	43 %	29 %
Задишка	22 %	27 %	26 %	42 %	25 %
Риніт	14 %	22 %	5 %	22 %	16 %
Фарингіт	12 %	22 %	14 %	30 %	18 %
Синусит	9 %	21 %	7 %	13 %	6 %

38
27

<u>З боку шкіри</u>					
Висипання	18 %	38 %	18 %	27 %	17 %
Простий герпес	2 %	12 %	3 %	7 %	9 %
Акне	2 %	11 %	3 %	3 %	< 1 %
<u>З боку сечостатевої системи</u>					
Інфекція сечовивідних шляхів	5 %	18 %	14 %	13 %	7 %

^a Дані щодо трастузумабу як одного препарату отримані у 4 дослідженнях, включаючи 213 пацієнтів дослідження 6.

^b Антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин) та циклофосфамід.

Метастатичний рак шлунка

Наведені нижче дані ґрунтуються на застосуванні трастузумабу в комбінації з фторпіримідином (капецитабіном або 5-фторурацилом) та цисплатином (дослідження 7) 294 пацієнтам. У групі трастузумабу з хіміотерапією (ХТ) початкову дозу трастузумабу 8 мг/кг вводили в 1-й день (до хіміотерапії) з подальшим введенням 6 мг/кг кожен 21 день до прогресування захворювання. Цисплатин вводили у дозі 80 мг/м² у 1-й день, а фторпіримідин вводили або як капецитабін 1000 мг/м² перорально двічі на добу з 1-го до 14-го дня, або як 5-фторурацил 800 мг/м²/добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії з 1-го до 5-го дня. Хіміотерапія проводилася протягом шести 21-денних циклів. Середня тривалість лікування трастузумабом становила 21 тиждень; середня кількість інфузій трастузумабу становила 8.

Таблиця 5

Дослідження 7: Частота побічних реакцій усіх ступенів тяжкості (різниця частоти між групами $\geq 5\%$) або 3/4-го ступеня тяжкості (різниця частоти між групами $> 1\%$) та більш висока частота у групі трастузумабу

Система організму/побічна реакція	Трастузумаб + ХТ (n = 294) n (%)		ХТ (n = 290) n (%)	
	Усі ступені тяжкості	Ступінь тяжкості 3/4	Усі ступені тяжкості	Ступінь тяжкості 3/4
<u>Лабораторні дослідження</u>				
Нейтропенія	230 (78)	101 (34)	212 (73)	83 (29)
Гіпокаліємія	83 (28)	28 (10)	69 (24)	16 (6)
Анемія	81 (28)	36 (12)	61 (21)	30 (10)
Тромбоцитопенія	47 (16)	14 (5)	33 (11)	8 (3)
<u>Розлади з боку крові та лімфатичної системи</u>				
Фебрильна нейтропенія	-	15 (5)	-	8 (3)
<u>Розлади з боку травної системи</u>				
Діарея	109 (37)	27 (9)	80 (28)	11 (4)
Стоматит	72 (24)	2 (1)	43 (15)	6 (2)
Дисфагія	19 (6)	7 (2)	10 (3)	1 (≤ 1)
<u>Загальні реакції організму</u>				
Втомлюваність	102 (35)	12 (4)	82 (28)	7 (2)
Лихоманка	54 (18)	3 (1)	36 (12)	0 (0)
Запалення слизових оболонок	37 (13)	6 (2)	18 (6)	2 (1)
Озноб	23 (8)	1 (≤ 1)	0 (0)	0 (0)

<u>Розлади з боку метаболізму та харчування</u>				
Зниження маси тіла	69 (23)	6 (2)	40 (14)	7 (2)
<u>Інфекції та інвазії</u>				
Інфекції верхніх дихальних шляхів	56 (19)	0 (0)	29 (10)	0 (0)
Назофарингіт	37 (13)	0 (0)	17 (6)	0 (0)
<u>Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів</u>				
Ниркова недостатність та порушення функції нирок	53 (18)	8 (3)	42 (15)	5 (2)
<u>Розлади з боку нервової системи</u>				
Дисгевзія	28 (10)	0 (0)	14 (5)	0 (0)

Нижче представлено додаткові деталі стосовно побічних реакцій, що спостерігалися у клінічних дослідженнях ад'ювантної терапії раку молочної залози, лікування метастатичного раку молочної залози, метастатичного раку шлунка або у період післяреєстраційного застосування.

Кардіоміопатія

Періодичне визначення функції серця (ФВЛШ) проводилося у ході клінічних досліджень ад'ювантної терапії раку молочної залози. У дослідженні 3 середня тривалість спостереження становила 12,6 місяців (12,4 місяці в групі спостереження; 12,6 місяців у групі лікування трастузумабом протягом 1 року); та у дослідженнях 1 та 2 – 7,9 років у групі, що отримувала терапію: доксорубіцин, циклофосфамід з наступним застосуванням паклітакселу (АС-Т), 8,3 років у групі терапії: доксорубіцин, циклофосфамід + паклітаксел з трастузумабом (АС-ТН). У дослідженнях 1 та 2 6 % усіх рандомізованих пацієнтів, яким оцінювали ФВЛШ після застосування режиму АС (доксорубіцин, циклофосфамід), не було дозволено розпочинати лікування трастузумабом після завершення хіміотерапії в режимі АС через серцеву дисфункцію (ФВЛШ < нижньої межі норми (НМН) або зниження ФВЛШ на ≥ 16 пунктів від вихідного рівня на момент закінчення застосування АС). Після початку терапії трастузумабом частота вперше виявленої дисфункції міокарда, що обмежує дозу, була вищою серед пацієнтів, які отримували трастузумаб та паклітаксел, порівняно з пацієнтами, які отримували тільки паклітаксел (дослідження 1 та 2), та у пацієнтів, які отримували монотерапію трастузумабом протягом 1 року, порівняно з групою спостереження (дослідження 3) (див. таблицю 6). Частота вперше виявленої серцевої дисфункції, визначеної за показником ФВЛШ, залишалася подібною даним спостереження середньою тривалістю 2 роки у групі АС-ТН. Цей аналіз також виявив докази зворотнього розвитку дисфункції лівого шлуночка серця: у 64,5 % пацієнтів групи АС-ТН, у яких спостерігалися симптоми застійної серцевої недостатності, симптоми були відсутні наприкінці періоду спостереження, а у 90,3 % спостерігалася повне або часткове відновлення ФВЛШ.

Таблиця 6^a

Частота вперше виявленої дисфункції міокарда (за показником ФВЛШ) у дослідженнях 1, 2, 3 та 4

	ФВЛШ < 50 % та абсолютне зниження від вихідного рівня			Абсолютне зниження ФВЛШ	
	ФВЛШ < 50 %	Зниження на ≥ 10 %	Зниження на ≥ 16 %	< 20 % та ≥ 10 %	≥ 20 %
<u>Дослідження 1 та 2^{b,c}</u>					

40
39

АС → ТН (n = 1856)	23,1 % (428)	18,5 % (344)	11,2 % (208)	37,9 % (703)	8,9% (166)
АС → Т (n = 1170)	11,7 % (137)	7,0 % (82)	3,0 % (35)	22,1 % (259)	3,4% (40)
<u>Дослідження 3^d</u>					
Трастузумаб (n = 1678)	8,6 % (144)	7,0 % (118)	3,8 % (64)	22,4 % (376)	3,5% (59)
Група спостереження (n = 1708)	2,7 % (46)	2,0 % (35)	1,2 % (20)	11,9 % (204)	1,2% (21)
<u>Дослідження 4^e</u>					
ТСН (n = 1056)	8,5 % (90)	5,9 % (62)	3,3 % (35)	34,5 % (364)	6,3% (67)
АС → ТН (n = 1068)	17 % (182)	13,3 % (142)	9,8 % (105)	44,3 % (473)	13,2% (141)
АС → Т (n = 1050)	9,5 % (100)	6,6 % (69)	3,3 % (35)	34 % (357)	5,5% (58)

^a Події у дослідженнях 1, 2 та 3 підраховані від початку лікування трастузумабом. Події у дослідженні 4 підраховані, починаючи з дати рандомізації.

^b Режими лікування у дослідженнях 1 та 2: доксорубіцин та циклофосфамід з наступним застосуванням паклітакселу (АС → Т) або паклітакселу з трастузумабом (АС → ТН).

^c Середня тривалість спостереження у дослідженнях 1 та 2 у поєднанні становила 8,3 року у групі АС → ТН.

^d Середня тривалість спостереження 12,6 місяців у групі лікування трастузумабом протягом 1 року.

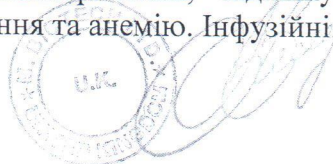
^e Режими лікування у дослідженні 4: доксорубіцин та циклофосфамід з наступним застосуванням доцетакселу (АС → Т) або доцетакселу з трастузумабом (АС → ТН); доцетаксел та карбоплатин з трастузумабом (ТСН).

Частота застійної серцевої недостатності, що виникла під час лікування пацієнтів у ході досліджень метастатичного раку молочної залози, була розподілена за ступенем тяжкості згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (класи I–IV, де IV – рівень найтяжчої серцевої недостатності) У дослідженнях метастатичного раку молочної залози вірогідність серцевої дисфункції була найвищою у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з антрациклінами.

У дослідженні 7 5,0 % пацієнтів групи трастузумабу з хіміотерапією порівняно з 1,1 % пацієнтів групи тільки хіміотерапії мали значення ФВЛШ нижче 50 % з абсолютним зниженням ФВЛШ на ≥ 10 % від значення, яке спостерігалось до лікування.

Інфузійні реакції

У ході клінічних досліджень під час першої інфузії трастузумабу найчастіше реєстрували такі симптоми як лихоманка та озноб, що виникали у 40 % пацієнтів. Для лікування симптомів застосовували ацетамінофен, дифенгідрамін та меперидин (із зменшенням швидкості інфузії трастузумабу або без нього); остаточного припинення застосування трастузумабу через інфузійні реакції потребували < 1 % пацієнтів. Інші ознаки та/або симптоми включали нудоту, блювання, біль (у деяких випадках в області пухлини), ригідність м'язів, головний біль, запаморочення, задишку, артеріальну гіпотензію, підвищений артеріальний тиск, висипання та анемію. Інфузійні реакції виникали у 21 % та



35 % пацієнтів та були тяжкими у 1,4 % та 9 % випадків під час другої та наступних інфузій трастузумабу, що застосовувався у монотерапії або у комбінації з хіміотерапією відповідно. У післяреєстраційному періоді повідомлялося про тяжкі інфузійні реакції, включаючи гіперчутливість, анафілаксію та ангіоневротичний набряк.

Анемія

У рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях частота анемії була підвищеною у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб з хіміотерапією порівняно з тими, хто отримував тільки хіміотерапію: загалом (30 % проти 21 % [дослідження 5]), анемії 2–5-го ступеня тяжкості відповідно до Єдиних термінологічних критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria, NCI-CTC) (12,3 % проти 6,7 % [дослідження 1]) та анемії, що потребувала гемотрансфузії (0,1 % проти 0 пацієнтів [дослідження 2]). Після застосування трастузумабу як монотерапії (дослідження 6) частота анемії 3-го ступеня тяжкості за NCI-CTC становила < 1 %. У дослідженні 7 (метастатичний рак шлунка) у групі трастузумабу порівняно з групою тільки хіміотерапії загальна частота анемії становила 28 % порівняно з 21 % та анемії 3/4-го ступеня тяжкості за NCI-CTC становила 12,2 % порівняно з 10,3 %.

Нейтропенія

У рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях ад'ювантної терапії частота нейтропенії була підвищеною у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб з хіміотерапією порівняно з тими, хто отримував тільки хіміотерапію: 4–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC (1,7 % проти 0,8 % [дослідження 2]) та нейтропенія 2–5-го ступеня тяжкості (6,4 % проти 4,3 % [дослідження 1]). У рандомізованому контрольованому дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним раком молочної залози частота нейтропенії також була підвищеною у пацієнтів, рандомізованих у групу трастузумабу з мієлосупресивною хіміотерапією порівняно з групою тільки хіміотерапії: 3/4-го ступеня тяжкості за NCI-CTC (32 % проти 22 %), фебрильна нейтропенія (23 % проти 17 %). У дослідженні 7 (метастатичний рак шлунка) у групі трастузумабу порівняно з групою тільки хіміотерапії частота нейтропенії 3/4-го ступеня тяжкості за NCI-CTC становила 36,8 % порівняно з 28,9 %; фебрильної нейтропенії – 5,1 % порівняно з 2,8 %.

Інфекція

Частота інфекцій загалом була вищою у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб з хіміотерапією порівняно з тими, хто отримував тільки хіміотерапію (46 % проти 30 % [дослідження 5]), інфекції/фебрильна нейтропенія 2–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC – 24,3 % проти 13,4 % [дослідження 1] та інфекція/фебрильна нейтропенія 3–5-го ступеня тяжкості – 2,9 % проти 1,4 % [дослідження 2]. В умовах ад'ювантної терапії найбільш частою локалізацією інфекцій були верхні дихальні шляхи, шкіра та сечовивідний тракт.

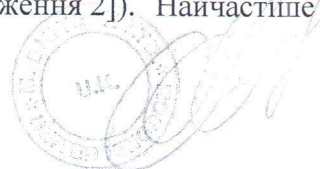
У дослідженні 4 загальна частота інфекцій була вищою при додаванні трастузумабу до схеми АС-Т, але не до ТСН [44 % (АС-ТН), 37 % (ТСН), 38 % (АС-Т)]. Частота інфекції 3–4-го ступеня тяжкості за NCI-CTC в усіх трьох групах була подібною [25 % (АС-ТН), 21 % (ТСН), 23 % (АС-Т)].

У рандомізованому контрольованому дослідженні лікування метастатичного раку молочної залози зареєстрована частота фебрильної нейтропенії була вище (23 % проти 17 %) у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб у комбінації з мієлосупресивною хіміотерапією, ніж у групі тільки хіміотерапії.

Легенева токсичність

Ад'ювантна терапія раку молочної залози

Серед жінок, які отримували ад'ювантну терапію раку молочної залози, частота легеневої токсичності була вищою у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб з хіміотерапією, ніж у групі тільки хіміотерапії: 2–5-го ступеня тяжкості (14,3 % проти 5,4 % [дослідження 1]), 3–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC та задишки 2-го ступеня тяжкості за спонтанними повідомленнями (3,4 % проти 0,9 % [дослідження 2]). Найчастіше проявом легеневої



42
41

токсичності була задишка: 2–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC – 11,8 % проти 4,6 % [дослідження 1]; 2–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC – 2,4 % проти 0,2 % [дослідження 2]. Пневмоніт/легеневі інфільтрати виникли у 0,7 % пацієнтів, які отримували трастузумаб порівняно з 0,3 % тих, хто отримував тільки хіміотерапію. Летальна дихальна недостатність розвинулася у 3 пацієнтів, які отримували трастузумаб (у одного як частина поліорганної недостатності) порівняно з 1 пацієнтом у групі тільки хіміотерапії.

У дослідженні 3 спостерігалось 4 випадки інтерстиціального пневмоніту у групі лікування трастузумабом протягом 1 року порівняно з відсутністю такого у групі спостереження при середній тривалості спостереження 12,6 місяців.

Метастатичний рак молочної залози

Серед жінок, які отримували лікування з приводу метастатичного раку молочної залози, частота легеневої токсичності також була підвищеною. У період післяреєстраційного застосування повідомлялося про побічні ефекти з боку дихальної системи як частину симптомокомплексу інфузійних реакцій. Легеневі ускладнення включають бронхоспазм, гіпоксію, задишку, легеневі інфільтрати, ексудат у порожнину плеври, некардіогенний набряк легень та гострий респіраторний дистрес-синдром. Детальний опис викладено у розділі «Особливості застосування».

Тромбоз/емболія

З 4 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень у трьох частота тромботичних побічних явищ була вище у групі пацієнтів, які отримували трастузумаб з хіміотерапією порівняно з групою тільки хіміотерапії (2,6 % проти 1,5 % [дослідження 1], 2,5 % та 3,7 % проти 2,2 % [дослідження 4] та 2,1 % проти 0 % [дослідження 5]).

Діарея

Серед жінок, які отримували ад'ювантну терапію раку молочної залози, частота діареї була вищою у групі пацієнок, які отримували трастузумаб, порівняно з контрольною групою: діарея 2–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC – 6,7 % проти 5,4 % [дослідження 1], діарея 3–5-го ступеня тяжкості за NCI-CTC – 2,2 % проти 0 % [дослідження 2] та діареї 1–4-го ступеня тяжкості – 7 % проти 1 % [дослідження 3]. У дослідженні 4 частота діареї 3–4-го ступеня тяжкості була вище серед жінок, які отримували трастузумаб [5,7 % у групі АС-ТН, 5,5 % у групі ТСН проти 3,0 % у групі АС-Т]; частота діареї 1–4-го ступеня тяжкості також була вище [51 % у групі АС-ТН, 63 % у групі ТСН проти 43 % у групі АС-Т]. Діарея спостерігалася у 25 % пацієнтів, які отримували трастузумаб як монотерапію для лікування метастатичного раку молочної залози. Підвищена частота діареї спостерігалася у групі пацієнтів, які для лікування метастатичного раку молочної залози отримували трастузумаб у комбінації з хіміотерапією.

Нефротоксичність

У дослідженні 7 (метастатичний рак шлунка) у групі лікування з включенням трастузумабу порівняно з групою тільки хіміотерапії частота порушення функції нирок становила 18 % порівняно з 14,5 %. Тяжка (3/4-го ступеня тяжкості) ниркова недостатність спостерігалася у 2,7 % випадків у групі лікування з включенням трастузумабу, порівняно з 1,7 % у групі тільки хіміотерапії. Лікування було припинено внаслідок порушення функції/недостатності нирок у 2 % випадків у групі лікування з включенням трастузумабу та у 0,3 % – у групі тільки хіміотерапії.

У період післяреєстраційного застосування повідомлялося про рідкісні випадки нефротичного синдрому з патоморфологічними ознаками гломерулопатії. Час до його появи коливався від 4 місяців до майже 18 місяців від початку лікування трастузумабом. Патоморфологічні ознаки включали мембранозний гломерулонефрит, фокальний гломерулосклероз та фібрилярний гломерулонефрит. Ускладнення включали перевантаження об'ємом та застійну серцеву недостатність.

Імуногенність



43
49

Як при застосуванні усіх терапевтичних білків, існує потенційна імуногенність. Виявлення антитіл значною мірою залежить від чутливості та специфічності методу дослідження. Крім того, на частоту позитивного результату виявлення антитіл (включаючи нейтралізуючі антитіла) можуть впливати декілька факторів, у тому числі методологія аналізу, обробка зразків, час збору зразків, супутнє застосування лікарських засобів та основне захворювання. З цих причин порівняння частоти виявлення антитіл в описаних нижче дослідженнях з частотою в інших дослідженнях або з виявленням антитіл до інших препаратів трастузумабу може призвести до неправильних висновків.

Серед 903 жінок з метастатичним раком молочної залози антитіла людини до антитіл людини (НАНА) було виявлено у 1 пацієнтки за допомогою ферментного імуносорбентного аналізу (ELISA). У цієї пацієнтки не спостерігалася алергічної реакції. Матеріал для оцінки НАНА у дослідженнях ад'ювантної терапії раку молочної залози не збирали.

Досвід післяреєстраційного застосування

Нижченаведені побічні реакції виявлені під час післяреєстраційного застосування трастузумабу. Достовірних статистичних даних про їх частоту та причинний зв'язок з дією препарату немає.

- Інфузійна реакція (див. розділ «Особливості застосування»).
- Олігогідрамніон або наслідок олігогідрамніону, включаючи гіпоплазію легень, аномалії скелета та смерть новонародженого (див. розділ «Особливості застосування»).
- Гломерулопатія.
- Імунна тромбоцитопенія.
- Синдром лізису пухлини (СЛП): повідомлялося про випадки СЛП при лікуванні пацієнтів трастузумабом. Більш високий ризик можуть мати пацієнти із значним пухлинним навантаженням (наприклад обширними метастазами). У пацієнтів може спостерігатися гіперурикемія, гіперфосфатемія та гостра ниркова недостатність, які можуть бути проявами потенційного СЛП. Медичним працівникам слід розглянути питання додаткового спостереження та/або лікування пацієнтів за наявності клінічних показань.

Термін придатності.

4 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі 2-8 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Не змішувати препарат Огіврі з іншими препаратами.

Не застосовувати для розведення розчин глюкози (5 %).

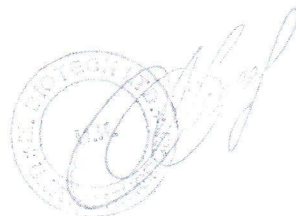
Упаковка.

Для дозування 150 мг: 1 однодозовий флакон з ліофілізованим порошком для внутрішньовенної інфузії по 150 мг в картонній коробці.

Для дозування 420 мг: 1 багатодозовий флакон з ліофілізованим порошком для внутрішньовенної інфузії по 420 мг разом з 1 флаконом розчинника по 20 мл (спирт бензиловий, вода для ін'єкцій) в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.



Виробник.

Біокон Біолоджікс Індія Лімітед
Biocon Biologics India Limited

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Спешіал Економік Зоун, Плот 2, 3, 4 та 5, Фейз IV, Боммасандра-Джігані Лінк Род,
Боммасандра Пост, Бенгалуру, 560099, Індія
Special Economic Zone, Plot 2, 3, 4 & 5, Phase IV, Bommasandra-Jigani Link Road,
Bommasandra Post, Bengaluru, 560099, India

Заявник.

M.BIOTEK LIMITED
M.BIOTECH LIMITED

Місцезнаходження заявника.

Гледстоун Хауз, 77-79 Хай Стріт, Егам TB20 9ГИ, Суррей, Велика Британія
Gladstone House, 77-79 High Street, Egham TW20 9HY, Surrey, United Kingdom

Дата останнього перегляду.

