

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**ГЕРЦЕПТИН®**

**от 30 сентября 2015 г.**

**Регистрационный номер**

ЛП-002743

**Торговое наименование**

Герцептин®

**Международное непатентованное название**

Трастузумаб

**Лекарственная форма**

Раствор для подкожного введения

**Состав**

1 флакон содержит:

*действующее вещество:* трастузумаб – 600 мг;

*вспомогательные вещества:* рекомбинантная человеческая гиалуронидаза (rHuPH20) – 10000 ЕД, L-гистидин – 1.95 мг, L-гистидина гидрохлорида моногидрат – 18.35 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 397.25 мг, L-метионин – 7.45 мг, полисорбат 20 – 2.0 мг, вода для инъекций до 5.0 мл.

**Описание**

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или желтоватого цвета жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство – моноклональные антитела.

**Код АТХ**

[L01XC03]

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG<sub>1</sub>, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 15-20% больных.

Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать («слущиваться») в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 *in vivo* и *in vitro*. *In vitro* антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

#### *Иммуногенность*

При неоадьювантной и адьювантной терапии препаратом Герцептин<sup>®</sup> у 14.9% пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для подкожного введения, образовывались антитела к трастузумабу (включая пациентов, у которых антитела к трастузумабу обнаруживались до лечения). Нейтрализующие антитела к трастузумабу обнаруживались у 4 из 44 пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для подкожного введения, после первоначального забора проб.

Клиническая значимость наличия антител к трастузумабу неизвестна. При этом не отмечено нежелательного влияния данных антител на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патологическому ответу) или безопасность (определяемую по частоте реакций, связанных с введением) препарата Герцептин<sup>®</sup>.

#### *Фармакокинетика*

Фармакокинетика трастузумаба, вводимого подкожно (п/к) в фиксированной дозе 600 мг каждые 3 недели, сравнивалась с таковой при внутривенном введении (в/в) в дозе, скор-

ректированной по массе тела (8 мг/кг нагрузочная доза, затем введение поддерживающей дозы 6 мг/кг каждые 3 недели). Показатели минимальной концентрации трастузумаба ( $C_{trough}$ , совместная первичная фармакокинетическая конечная точка) перед введением следующей дозы 8 цикла свидетельствуют о достижении не меньшей экспозиции трастузумаба при п/к введении фиксированной дозы препарата Герцептин® 600 мг каждые 3 недели при сравнении с таковой при в/в введении препарата Герцептин® в дозе, скорректированной по массе тела, каждые 3 недели. Анализ значений  $C_{trough}$  трастузумаба в сыворотке крови в цикле 1 подтвердил отсутствие необходимости использования нагрузочной дозы при п/к введении фиксированной дозы препарата Герцептин® 600 мг в отличие от применения препарата Герцептин® в/в в дозе, скорректированной по массе тела.

В течение периода неоадьювантной терапии среднее значение  $C_{trough}$  перед введением следующей дозы 8 цикла было выше при п/к введении трастузумаба (78.7 мкг/мл) по сравнению с таковой при в/в введении (57.8 мкг/мл). Во время адьювантной терапии средние значения  $C_{trough}$  перед введением следующей дозы 13 цикла составили 90.4 мкг/мл при п/к введении и 62.1 мкг/мл при в/в введении трастузумаба. В то время как равновесная концентрация при внутривенном введении достигается после 8 цикла, при подкожном введении  $C_{trough}$  имеют тенденцию к нарастанию вплоть до 13 цикла. Среднее значение  $C_{trough}$  перед п/к введением следующей дозы в цикле 18 составило 90.7 мкг/мл, что соответствовало таковому показателю в цикле 13, свидетельствуя об отсутствии нарастания концентрации после цикла 13.

Медиана времени достижения максимальной концентрации ( $T_{max}$ ) после подкожного введения препарата Герцептин® составила приблизительно 3 дня с высокой индивидуальной вариабельностью (в диапазоне 1-14 дней). Среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) было, как и ожидалось, более низким при введении препарата Герцептин® подкожно (149 мкг/мл), чем при внутривенном введении препарата Герцептин® (значение на момент окончания инфузии 221 мкг/мл).

Среднее значение площади под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{0-21 \text{ дней}}$ ) после 7 цикла было приблизительно на 10% выше при подкожном введении препарата Герцептин® по сравнению с внутривенным введением препарата ( $AUC$  2268 мкг/мл х день и 2056 мкг/мл х день, соответственно).

В связи с выраженным влиянием массы тела на клиренс трастузумаба и с использованием фиксированной дозы для подкожного введения, разница в экспозициях между подкожной и внутривенной лекарственной формой зависит от массы тела: у пациентов с массой тела <51 кг (10<sup>й</sup> перцентиль) среднее равновесное значение  $AUC$  трастузумаба примерно на 80% выше при внутривенном введении, чем при подкожном введении, тогда как при мас-

се тела >90 кг значение AUC на 20% ниже после подкожного введения по сравнению с внутривенным.

В подгруппах пациентов с различной массой тела, получавших препарат Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения, наблюдались сравнимые или повышенные показатели концентрации трастузумаба перед следующим введением и AUC<sub>0-21 дней</sub> по сравнению с пациентами, получавшими препарат Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения. Анализ множественной логистической регрессии показал отсутствие корреляции между фармакокинетическими показателями трастузумаба и показателями эффективности (полный патологический ответ) или безопасности (нежелательные явления); коррекция дозы в зависимости от массы тела не требуется.

По данным популяционного фармакокинетического анализа (модель с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры) расчетная биодоступность при подкожном введении составила 77.1%, константа скорости всасывания первого порядка – 0.4 день<sup>-1</sup>, линейный клиренс (CL) – 0.111 л/день и объем распределения в центральной камере (V<sub>c</sub>) – 2.91 л. Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментена составили 11.9 мг/день для максимальной скорости (V<sub>max</sub>) и 33.9 мг/л для константы (K<sub>m</sub>).

Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции (5<sup>й</sup> – 95<sup>й</sup> перцентили) для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с ранними стадиями РМЖ представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции (5<sup>й</sup> – 95<sup>й</sup> перцентили) для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в дозе 600 мг каждые 3 недели у пациентов с ранними стадиями РМЖ.

| Тип первичной опухоли и режим введения                               | Цикл                              | N   | C <sub>min</sub><br>(мкг/мл) | C <sub>max</sub><br>(мкг/мл) | AUC<br>(мкг х день/мл) |
|--|-----------------------------------|-----|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| Ранняя стадия РМЖ<br>Герцептин® п/к в дозе<br>600 мг каждые 3 недели | Цикл 1                            | 297 | 28.2<br>(14.8-40.9)          | 79.3<br>(56.1-109)           | 1065<br>(718-1504)     |
|  | Цикл 7<br>(равновесное состояние) | 297 | 75.0<br>(35.1-123)           | 149<br>(86.1-214)            | 2337<br>(1258-3478)    |

*Отмывочный период* (washout time period) трастузумаба после введения препарата Герцептин® подкожно оценивался с помощью популяционного фармакокинетического моделирования. По крайней мере, у 95% пациентов концентрация трастузумаба в крови достигает значения <1 мкг/мл (что составляет около 3% от рассчитанной минимальной концентрации в равновесном состоянии ( $C_{min,ss}$ ) или соответствует выведению 97% препарата) через 7 месяцев после введения последней дозы.

### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

Отдельные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

#### ***Пожилой возраст***

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

#### ***Почечная недостаточность***

По данным популяционного фармакокинетического анализа почечная недостаточность не влияет на фармакокинетические параметры (клиренс) трастузумаба.

### **Показания к применению**

#### ***Метастатический рак молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:***

- в виде монотерапии, после одной или более схем химиотерапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии (первая линия терапии);
- в комбинации с ингибиторами ароматазы при положительных гормональных рецепторах (эстрогеновых и/или прогестероновых) у женщин в постменопаузе.

#### ***Ранние стадии рака молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2:***

- в виде адъювантной терапии после проведения хирургического вмешательства, завершения химиотерапии (неoadъювантной или адъювантной) и лучевой терапии;
- в комбинации с паклитакселом или доцетакселом после адъювантной химиотерапии доксорубицином и циклофосфамидом;
- в комбинации с адъювантной химиотерапией, состоящей из доцетаксела и карбоплатина;
- в комбинации с неoadъювантной химиотерапией и последующей адъювантной монотерапией препаратом Герцептин®, при местно-распространенном (включая воспалительную форму) заболевании или в случаях, когда размер опухоли превышает 2 см в диаметре.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к трастузумабу, белку мыши или любому компоненту препарата.

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 перикардальным выпотом (эффективность и безопасность применения препарата у данных групп пациентов не изучены); одновременное применение препарата с антрациклинами в составе адъювантной терапии у пациентов с ранними стадиями РМЖ.

### **С осторожностью**

Ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания легких или метастазы в легкие, предшествующая терапия кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом, фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <50%, пожилой возраст.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано.

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Герцептин® и 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 получает терапию препаратом Герцептин® или забеременеет во время лечения или в течение 7 месяцев после последней дозы препарата, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей. Неизвестно, влияет ли Герцептин® на репродуктивную способность у женщин. Результаты экспериментов на животных при применении препарата Герцептин® внутривенно не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Герцептин®.

## Способ применения и дозы

Тестирование на опухолевую экспрессию HER2 до начала лечения препаратом Герцептин<sup>®</sup> является обязательным.

Лечение препаратом Герцептин<sup>®</sup> должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксической химиотерапии.

Препарат должен вводиться медицинским персоналом, соблюдая асептические условия.

Перед введением препарата важно проверить его маркировку и убедиться, что лекарственная форма препарата соответствует назначению - для подкожного введения.

***Герцептин<sup>®</sup> в лекарственной форме «раствор для подкожного введения» не предназначен для внутривенного введения и должен применяться только подкожно в виде инъекции!***

Переход с лекарственной формы для внутривенного введения на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот при режиме введения один раз в 3 недели изучался в клиническом исследовании.

Чтобы не допустить ошибочного введения препарата Кадсила<sup>®</sup> (трастузумаб эмтанзин) вместо препарата Герцептин<sup>®</sup> (трастузумаб), перед введением препарата пациенту необходимо проверить этикетку на флаконе.

Препарат Герцептин<sup>®</sup> в лекарственной форме «для подкожного введения» является готовым к использованию раствором для инъекции, который нельзя растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски.

*Правила хранения раствора для подкожного введения после забора в шприц*

Так как раствор препарата Герцептин<sup>®</sup> для подкожного введения не содержит антимикробного консерванта, с микробиологической точки зрения препарат должен быть использован сразу после вскрытия флакона и забора в шприц.

После забора в шприц лекарственный препарат сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 48 часов при температуре 2-8°C и в течение 6 часов при комнатной температуре (максимально 30°C) при рассеянном дневном освещении, при условии, что набор препарата в шприц проводится в контролируемых, валидированных асептических условиях. Если препарат во флаконе уже хранился какое-то время при комнатной температуре, то хранить препарат, набранный в шприц, при комнатной температуре нельзя.

После набора раствора в шприц рекомендуется заменить иглу-переходник на закрывающий колпачок шприца во избежание высыхания раствора в игле и снижения качества ле-

картвенного препарата. Игла для подкожного введения должна быть присоединена к шприцу непосредственно перед введением с корректировкой объема раствора до 5 мл. Флакон с препаратом используется только однократно.

### **Стандартный режим дозирования**

Подкожно (п/к), в фиксированной дозе 600 мг/ (независимо от массы тела пациента), в течение 2-5 минут, каждые 3 недели.

Нагрузочная доза не требуется.

Инъекции следует производить попеременно в левое и правое бедро. Место новой инъекции должно отстоять от предыдущего минимум на 2.5 см, располагаться на здоровом участке кожи и не затрагивать участки покраснения, синяков, болезненности и уплотнений. Для подкожного введения других препаратов следует использовать другие места введения.

### ***Продолжительность терапии***

Лечение препаратом Герцептин® у пациентов с метастатическим РМЖ проводится до прогрессирования заболевания. Пациенты с ранними стадиями РМЖ должны получать терапию препаратом Герцептин® в течение 1 года или до рецидива заболевания (в зависимости от того, что произойдет быстрее). Лечение препаратом Герцептин® пациентов с ранними стадиями РМЖ свыше одного года не рекомендуется.

### ***Коррекция дозы***

В период возникновения *обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией*, курс терапии препаратом Герцептин® может быть продолжен после снижения дозы химиотерапии или временной ее отмены (согласно соответствующим рекомендациям в инструкциях по применению паклитаксела, доцетаксела или ингибитора ароматазы), при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

При *снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %)* на  $\geq 10$  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 появления симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин®, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

### ***Пропуск в плановом введении***

При пропуске фиксированной дозы препарата Герцептин® для подкожного введения следует как можно быстрее ввести следующую (т.е. пропущенную) дозу 600 мг. Интервал



между следующими подряд инъекциями препарата Герцептин® для подкожного введения не должен быть менее 3 недель.

### **Особые указания по дозированию**

#### *Пациенты пожилого возраста*

Снижение дозы препарата Герцептин® у больных пожилого возраста не требуется.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Изменение дозы препарата Герцептин® у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек не требуется. В связи с ограниченными данными дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек не представляется возможным.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

В связи с отсутствием данных дать рекомендации по дозированию препарата у пациентов с нарушением функции печени не представляется возможным.

### **Побочное действие**

В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин®, являются: дисфункция сердца, реакции, связанные с введением, гематотоксичность (в частности, нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.

Профиль безопасности препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения при ранних стадиях РМЖ сопоставим с известным профилем безопасности для внутривенной лекарственной формы.

Некоторые нежелательные явления/реакции чаще развивались при использовании лекарственной формы для подкожного введения:

- Серьезные нежелательные явления (большинство из которых было связано с госпитализацией или продлением госпитализации): 14.1% при внутривенной форме введения в сравнении с 21.5% при подкожной форме введения. Различия по частоте серьезных нежелательных явлений между лекарственными формами наблюдались в основном за счет инфекций с/без нейтропении (4.4% против 8.1%) и кардиологических нарушений (0.7% против 1.7%).
- Инфекции послеоперационной раны (тяжелые и/или серьезные): 1.7% при внутривенной форме в сравнении с 3.0% при подкожной форме введения.
- Реакции, связанные с введением: 37.2% при внутривенной форме в сравнении с 47.8% при подкожной форме введения.

- Артериальная гипертензия: 4.7% для внутривенной формы в сравнении с 9.8 % для подкожной формы введения.

Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , 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. Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.

*Инфекционные и паразитарные заболевания:* очень часто – назофарингит, инфекции; часто – нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, воспаление подкожно-жировой клетчатки, фарингит; нечасто – сепсис.

*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования* (включая кисты и полипы): неизвестно – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; неизвестно – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактические реакции<sup>†</sup>, анафилактический шок<sup>†</sup>.

*Нарушения со стороны обмена веществ:* очень часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – гиперкалиемия.

*Нарушения психики:* очень часто – бессонница; часто – тревога, депрессия, нарушение мышления.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – тремор<sup>1</sup>, головокружение, головные боли, парестезии, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий); часто – периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость, атаксия; редко – парез; неизвестно – отек мозга.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто – сухость глаз; неизвестно – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – глухота.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* очень часто – снижение и повышение артериального давления (АД)<sup>1</sup>, нарушение сердечного ритма<sup>1</sup>, сердцебиение<sup>1</sup>, трепетание (предсердий или желудочков)<sup>1</sup>, снижение фракции выброса левого желудочка\*,

«приливы»; часто – сердечная недостаточность (хроническая)<sup>†</sup>, суправентрикулярная тахикардия<sup>†1</sup>, кардиомиопатия, артериальная гипотензия<sup>†1</sup>, вазодилатация; нечасто – перикардальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм «галопа».

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – хрипы<sup>†1</sup>, одышка<sup>†</sup>, кашель, носовое кровотечение, ринорея, пневмония<sup>†</sup>; часто – бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот<sup>†</sup>; редко – пневмонит; неизвестно – легочный фиброз<sup>†</sup>, дыхательная недостаточность<sup>†</sup>, инфильтрация легких<sup>†</sup>, острый отек легких<sup>†</sup>, острый респираторный дистресс-синдром<sup>†</sup>, бронхоспазм<sup>†</sup>, гипоксия<sup>†</sup>, снижение насыщения гемоглобина кислородом<sup>†</sup>, отек гортани, ортопноэ, отек легкого, интерстициальная болезнь легких.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ<sup>1</sup>, боли в животе, диспепсия, запор, стоматит; часто – панкреатит, геморрой, сухость во рту.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – гепатит, болезненность в области печени, гепатоцеллюлярное повреждение; редко – желтуха; неизвестно – печеночная недостаточность.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – эритема, сыпь, отек лица<sup>1</sup>, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенный синдром; часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит; нечасто – крапивница; неизвестно – ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – артралгия, мышечная скованность<sup>1</sup>, миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – заболевание почек; неизвестно – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

*Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния:* неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* часто – воспаление молочной железы/мастит.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – астения, боли в груди, озноб, слабость, гриппоподобный синдром, реакции, связанные с введением препарата, боли, лихорадка, мукозит, периферические отеки; часто – недомогание, отеки.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто – ушиб.

† – нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

<sup>1</sup> – нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с реакциями на введение. 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 (ХСН) II-IV функционального класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов) является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин<sup>®</sup> и ассоциировалась с фатальным исходом. У пациентов, получавших препарат Герцептин<sup>®</sup>, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галопа» или снижение фракции выброса левого желудочка.

В 3 базовых клинических исследованиях применения препарата Герцептин<sup>®</sup> в/в 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 препарата Герцептин<sup>®</sup>), и у пациентов, получавших препарат Герцептин<sup>®</sup> после таксанов (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших Герцептин<sup>®</sup> совместно с таксанами (2.0%).

Опыт использования препарата Герцептин<sup>®</sup> в комбинации с низкодозовыми режимами антрациклинов в неoadъювантной терапии ограничен.

При применении препарата Герцептин<sup>®</sup> 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 препаратом Герцептин<sup>®</sup>.

В базовых клинических исследованиях при метастатическом РМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении препарата Герцептин<sup>®</sup> в сочетании с паклитак-

селем варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% для монотерапии паклитакселом. Для монотерапии препаратом Герцептин® частота составила 6%-9%. Наибольшая частота сердечной дисфункции наблюдалась у пациентов, получающих Герцептин® 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 препараты Герцептин® 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.

#### *Реакции, связанные с введением, и реакции гиперчувствительности*

Реакции, связанные с введением/реакции гиперчувствительности, такие как озноб и/или лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс-синдром, сыпь, тошнота, рвота и головная боль наблюдались при применении препарата Герцептин®.

Частота реакций на введение всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того вводился ли Герцептин® совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии.

При сравнении препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения с лекарственной формой для подкожного введения частота реакций, связанных с введением, всех степеней тяжести составила 37.2% и 47.8%, соответственно. Среди тяжелых реакций наблюдались только явления 3 степени тяжести у 2.0% и 1.7% пациентов, соответственно. Реакции 4 и 5 степени тяжести не зарегистрированы. Все тяжелые реакции при применении препарата Герцептин® подкожно развивались на фоне совместного применения химиотерапии. Наиболее частой тяжелой реакцией была лекарственная гиперчувствительность. Системные реакции включали гиперчувствительность, артериальную гипотензию, тахикардию, кашель и одышку. Местные реакции включали покраснение, зуд, отек и сыпь в месте введения.

#### *Гематологическая токсичность*

Очень часто возникала фебрильная нейтропения. 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 антрациклинового ряда.

#### *Нарушения со стороны легких*

С применением препарата Герцептин® 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.

### *Инфекции*

Частота тяжелых инфекций ( $\geq 3$  степени тяжести в соответствии с общими критериями токсичности Национального института рака в США (NCI CTCAE) версия 3.0) составляет 5.0% для препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения по сравнению с 7.1% для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения.

Частота серьезных инфекций (большинство из которых было связано с госпитализацией или продлением госпитализации) составляет 4.4% при внутривенном применении препарата Герцептин® и 8.1% при подкожном. Разница между лекарственными формами наблюдалась в основном в рамках фазы адъювантной терапии (монотерапии) и в основном за счет инфекций послеоперационных ран, хотя имелись различия и по частоте других инфекций, таких как инфекции дыхательных путей, острый пиелонефрит и сепсис. Все явления разрешились в среднем в течение 13 дней при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения и в течение 17 дней при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения.

### *Повышение артериального давления*

Частота повышения артериального давления на фоне применения препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в два раза выше по сравнению с применением в лекарственной форме для внутривенного введения (9.8% по сравнению с 4.7%, соответственно). При этом доля пациентов с тяжелыми явлениями (NCI CTCAE  $\geq 3$  степени) больше среди пациентов, получавших препарат Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения (2.0%) по сравнению с <1% в группе пациентов, получавших препарат в лекарственной форме для внутривенного введения. Все пациенты, сообщившие о тяжелой артериальной гипертензии, кроме одного, имели артериальную гипертензию в анамнезе до включения в исследование. Развитие тяжелых нежелательных явлений повышения артериального давления возможно как в день инъекции, так и в последующие дни.

### *Переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения и наоборот*

В целом переход с лекарственной формы для внутривенного введения препарата Герцептин® на лекарственную форму для подкожного введения у пациентов с ранними стадиями

HER2- положительного РМЖ переносился хорошо. Частота серьезных нежелательных явлений, нежелательных явлений 3 степени тяжести и прекращения терапии из-за развития нежелательных явлений до перехода на другую лекарственную форму была низкой (<5%) и соответствовала таковой после перехода на другую лекарственную форму. Нежелательные явления 4 или 5 степени тяжести не сообщались.

*Безопасность и переносимость препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения у пациентов с ранними стадиями РМЖ*

При изучении безопасности и переносимости препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в адъювантной терапии ранних стадий HER2- положительного РМЖ новых сигналов по безопасности не получено. Результаты соответствовали уже известному профилю безопасности для препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного и подкожного введения. Кроме того, адъювантная терапия препаратом Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения (фиксированная доза) у пациентов с более низкой массой тела не ассоциировалась с повышенным риском безопасности, нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений, по сравнению с пациентами, имеющими более высокую массу тела.

### **Передозировка**

Введение препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения в разовых дозах до 960 мг не сопровождалось нежелательными явлениями.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® не проводились.

В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин® и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось.

При применении трастузумаба в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетические параметры данных препаратов, включая трастузумаб, не изменялись.

Концентрации паклитаксела и доксорубина и их основных метаболитов (6-альфа-гидроксипаклитаксел и доксорубинол) не изменяются в присутствии трастузумаба. Тем не менее, трастузумаб может повысить общую экспозицию одного из метаболитов доксорубина (7-дезоксидигидродоксорубинол). Биологическая активность этого метаболита и клиническое значение повышения его экспозиции неизвестны.

В присутствии паклитаксела и доксорубина изменений в концентрации трастузумаба не наблюдалось.

Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба. Однако были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

Препарат Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения является готовым к использованию раствором, который нельзя растворять в других лекарственных препаратах или смешивать.

Признаков несовместимости между раствором препарата Герцептин® для подкожного введения и шприцами из полипропилена не наблюдалось.

### **Особые указания**

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата и номер серии. Замена препарата на какой-либо другой биологический лекарственный препарат требует согласования с лечащим врачом.

При отсутствии данных о результатах перевода пациентов с препарата Герцептин® на подобный биологический препарат, подтверждающих взаимозаменяемость, следует соблюдать осторожность при замене препарата Герцептин® на подобный биологический препарат.

Информация, представленная в данной инструкции, относится исключительно к препарату Герцептин®.

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

Герцептин® должен использоваться у пациентов с метастатическим РМЖ или ранними стадиями РМЖ только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH). Следует использовать точные и валидированные методы определения.

В настоящее время отсутствуют данные из клинических исследований о пациентах, получавших Герцептин® повторно после применения в адъювантной терапии.



## *Дисфункция сердца*

Пациенты, получающие Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубицин 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 Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭКГ) и/или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Мониторирование может позволить выявить пациентов с возникшими нарушениями функции сердца. Исходно проведенное 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 Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, препарат Герцептин® может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин®. 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 препаратом Герцептин® у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась.

При снижении фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на  $\geq 10$  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 Герцептин®, 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 Герцептин® 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 препарата Герцептин® 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 препарат Герцептин® 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 препарата Герцептин®.

#### 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 ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата. Рекомендуется более длительный мониторинг после лечения препаратом Гер-

цептин® в комбинации с антрациклинами с частотой обследований 1 раз в год в течение 5 лет с момента введения последней дозы препарата Герцептин® или далее, если наблюдается постоянное снижение ФВЛЖ.

Лечение препаратом Герцептин® не рекомендуется больным на ранних стадиях РМЖ (адъювантная и неoadъювантная 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; и гемодинамически значимым перикардialным выпотом, поскольку эффективность и безопасность применения препарата у таких пациентов не изучены.

#### *Адъювантная терапия*

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами в составе адъювантной терапии. У пациентов с ранними стадиями РМЖ, получавших Герцептин® (в/в) 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 препарата Герцептин® 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 фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наблюдается у 2.37% пациентов, получавших Герцептин® 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 препаратом Герцептин®).

Идентифицированными факторами риска развития нежелательных явлений со стороны сердца при адъювантной терапии препаратом Герцептин® 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 Герцептин® после завершения адъювантной химиотерапии, ассоциировался с более высокой суммарной дозой антрациклинов перед началом лечения препаратом Герцептин® и с индексом массы тела (ИМТ)  $>25 \text{ кг/м}^2$ .

#### *Неoadъювантная-адъювантная терапия*

Для пациентов с ранними стадиями РМЖ, которым может быть назначена неoadъювантная-адъювантная терапия, применение препарата Герцептин® 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  $180 \text{ мг/м}^2$  или эпирубицина  $360 \text{ мг/м}^2$ ).

У пациентов, получивших полный курс низкодозовых антрациклинов и Герцептин® в составе неoadъювантной терапии, не рекомендуется проведение дополнительной цитотоксической химиотерапии после проведения хирургического вмешательства. Во всех других случаях решение о необходимости дополнительной цитотоксической химиотерапии принимается на основании индивидуальных факторов.

Опыт применения трастузумаба совместно с низкодозовыми режимами терапии антрациклинами ограничен двумя исследованиями.

При применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения совместно с неoadъювантной химиотерапией, включавшей три цикла доксорубицина (суммарная доза  $180 \text{ мг/м}^2$ ), частота симптоматического нарушения функции сердца составила 1.7%.

В базовом исследовании при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения совместно с неoadъювантной терапией, включавшей 4 цикла эпирубицина (суммарная доза  $300 \text{ мг/м}^2$ ) частота хронической сердечной недостаточности составила 0.7% при медиане наблюдения в 40 месяцев.

У пациентов с более низкой массой тела ( $<59 \text{ кг}$ , наименьший квартиль массы тела) использование фиксированной дозы препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения не ассоциировалось с повышенным риском кардиальных явлений или значительного снижения показателя фракции выброса левого желудочка.

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

#### ***Реакции, связанные с введением***

Для снижения риска возникновения реакций на введение может использоваться премедикация.

Несмотря на то, что серьезных реакций (включающих одышку, артериальную гипотензию, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардию, снижение насыщения гемоглобина кислородом)

дом и респираторный дистресс-синдром), связанных с введением, для препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения не зарегистрировано, необходимо соблюдать осторожность, поскольку данные явления наблюдались при введении внутривенной лекарственной формы препарата Герцептин®.

Рекомендуется наблюдение за пациентами с целью своевременного выявления реакций, связанных с введением препарата.

Возможен прием анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин. Серьезные реакции, связанные с внутривенным введением препарата Герцептин®, успешно поддавались лечению, заключавшемуся в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов, ингаляции кислорода. В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных реакций, связанных с введением, выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким больным не следует проводить терапию препаратом Герцептин®.

#### ***Нарушения со стороны легких***

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Герцептин® в лекарственной форме для подкожного введения, т.к. при использовании препарата Герцептин® в лекарственной форме для внутривенного введения в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Данные явления могут возникнуть как при введении препарата, так и отсрочено. 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). 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 препарат Герцептин®. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за возможности развития пневмонита.

Иглы и шприцы нельзя использовать повторно. Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость). Утилизацию препарата Герцептин® и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

### **Влияние на способность управлять автомобилем и работу с механизмами**

Исследования по изучению влияния препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не проводились. В случае возникновения реакций, связанных с введением препарата, пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

### **Форма выпуска**

#### Раствор для подкожного введения 600 мг/5 мл

По 600 мг/5 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкачука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Срок годности**

1 год 9 месяцев.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Не замораживать.

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

### **Юридическое лицо, на имя которого выдано Регистрационное удостоверение**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

### **Производитель**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg, 4303 Kaiseraugst, Switzerland

*Претензии потребителей направлять по адресу Представительства Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99 , факс (495) 229 79 99

*В случае упаковки на ЗАО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:*

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново

тел./факс (4942) 650-806