

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2017 жылғы 23 қарашада
№ N012065, N012066
бұйрықтарымен
БЕКІТІЛГЕН

▼ Осы дәрілік препаратқа қосымша мониторинг жасалуы тиіс. Бұл қауіпсіздігі жөнінде жаңа ақпаратты тез анықтауға мүмкіндік береді. Біз денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күмәнді жағымсыз реакцияларды мәлімдеп отыруды өтінеміз.

Дәрілік затты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық

Кадсила

Саудалық атауы

Кадсила

Халықаралық патенттелмеген атауы

Трастузумаб эмтанзин

Дәрілік түрі

Инфузиялық ерітінді үшін концентрат дайындауға арналған 100 мг, 160 мг лиофилизацияланған ұнтақ

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат: 100 мг, 160 мг трастузумаб эмтанзин

қосымша заттар: сахароза, янтарь қышқылы, натрий гидроксиді, полисорбат 20

Сипаттамасы

Ақтан ақ дерлік түске дейінгі лиофилизат

Фармакотерапиялық тобы

Ісікке қарсы препараттар және иммуномодуляторлар. Ісікке қарсы препараттар. Ісікке қарсы басқа препараттар. Моноклональді антиденелер. Трастузумаб эмтанзин.

АТХ коды L01XC14

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңуі

Трастузумаб эмтанзин вена ішіне енгізіледі. Клиникалық зерттеулерде препаратты енгізудің басқа жолдары зерттелген жоқ.

Таралуы

TDM4370g/BO21977 зерттеуіне қатысқан және трастузумаб эмтанзинді әрбір 3 апта сайын вена ішіне 3.6 мг/кг дозада қабылдаған пациенттерде сарысудағы препараттың орташа ең жоғары концентрациясы (C_{max}) 83.4 (\pm 16.5) мкг/мл құрады. Популяциялық фармакокинетикалық талдау вена ішіне енгізгеннен кейін трастузумаб эмтанзиннің таралу көлемі орталық камерада 3.13 л құрайтынын және шамамен плазма көлеміне тең болатындығын көрсетті.

Метаболизмі (трастузумаб эмтанзин және DM1)

Трастузумаб эмтанзин жасушалық лизосомаларда протеолиз арқылы деконъюгацияға және катаболизмге ұшырайды деп болжанады.

Адам бауырының микросомаларына *in vitro* жүргізілген зерттеулерде DM1, трастузумаб эмтанзиннің төмен молекулалы компоненті, негізінен, CYP3A4 изоферментімен және аз дәрежеде CYP3A5 изоферментімен метаболизденетінін көрсетті. DM1 CYP450 цитохромы туысының негізгі изоферменттерінің *in vitro* тежегіші болып табылмайды. Трастузумаб эмтанзиннің катаболиттері, Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 және DM1 адам плазмасында төмен концентрацияларда табылады. *In vitro* зерттеу деректері бойынша, DM1 Р гликопротеиннің (P-gp) субстраты болып табылады.

Шығарылуы

Популяциялық фармакокинетикалық талдау HER2 экспрессиясымен бірге сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттерде трастузумаб эмтанзинді вена ішіне енгізгеннен кейін трастузумаб эмтанзин клиренсінің күніне 0.68 л, жартылай шығарылу кезеңінің ($T_{1/2}$) – шамамен 4 күнді құрайтындығын көрсетті. Әрбір 3 апта сайын вена ішіне көп реттік енгізуден кейін трастузумаб эмтанзиннің аккумуляциясы байқалған жоқ.

Популяциялық фармакокинетикалық талдау дене салмағы, қан сарысуындағы альбумин концентрациясы, RECIST (Көлемді ісіктерде жауапқа баға беру критерийлері – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) критерийі бойынша ісік ошақтарының өте үлкен диаметрлерінің қосындысы, «жаңқаланған» жасушадан тыс (ECD) HER2 доменнің, бастапқы концентрациясы, трастузумабтың бастапқы концентрациясы және қан сарысуындағы аспартатаминотрансферазаның (ACT) бастапқы белсенділігі трастузумаб эмтанзин клиренсіне статистикалық тұрғыдан маңызды ықпалын тигізетін параметрлер болып табылатындығын көрсетті. Алайда осы параметрлердің трастузумаб эмтанзин экспозициясына клиникалық тұрғыдан маңызды әсері неғайбыл. Бұдан басқа, барлап талдау бүйрек функциясы, нәсілі және жасы сияқты параметрлердің трастузумаб эмтанзин және DM1 фармакокинетикасына ықпалы шектеулі екендігін және

клиникалық маңыздылығы болмағандығын көрсетті. Клиникаға дейінгі зерттеулерде трастузумаб эмтанзин катаболиттері, атап айтқанда, DM1, Lys-MCC-DM1 және MCC-DM1 негізінен өтпен бірге және аз дәрежеде несеппен бірге шығарылды.

Дозаға байланыстылығы/байланысты еместігі

Әрбір 3 апта сайын вена ішіне 2.4-4.8 мг/кг дозаларда енгізгенде трастузумаб эмтанзин фармакокинетикасы дозаға байланысты сипатқа ие болады. 1.2 мг/кг тең немесе одан аз дозаларды қабылдаған пациенттерде препараттың өте жоғары клиренсі білінді.

Егде жастағы пациенттер

Популяциялық фармакокинетикалық талдау жастың трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына ықпал етпейтіндігін көрсетті. < 65 жастағы (n = 577), 65-тен 75 жасқа дейінгі (n = 78) және 75 жастан асқан (n = 16) пациенттерде трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасында елеулі айырмашылықтар байқалған жоқ.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына ресми зерттеулер жүргізілген жоқ. Популяциялық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша, креатинин клиренсі трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Бүйрек функциясының жеңіл (креатинин клиренсі (КК) 60-89 мл/мин, n=254) және орташа (КК 30-59 мл/мин, n=53) дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттердегі трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикалық параметрлерінің мәндері бүйрек функциясы қалыпты (КК \geq 90 мл/мин, n=361) пациенттердегі осындайға ұқсас. Бүйрек функциясының ауыр және терминальді жеткіліксіздігі (КК 15-29 мл/мин) бар пациенттерде фармакокинетикасы жөніндегі деректер шектеулі (n=1), сондықтан дозалануы жөнінде арнайы нұсқаулардың болуы мүмкін емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр DM1 және құрамында DM1 бар катаболиттерді шығаратын негізгі ағза болып табылады. Трастузумаб эмтанзиннің және құрамында DM1 бар катаболиттердің фармакокинетикасы бүйрек функциясы қалыпты (n=10), бауыр функциясының жеңіл (n=10, Чайлд-Пью шкаласы бойынша А класс) және орташа (n=8, Чайлд-Пью шкаласы бойынша В класс) бұзылған, сүт безінің метастаздық HER2-оң обыры бар пациенттерге 3.6 мг/кг трастузумаб эмтанзинді енгізгеннен кейін зерттелді.

Бауыр функциясы бұзылған және бұзылмаған пациенттерде DM1 және құрамында DM1 бар катаболиттердің (Lys-MCC-DM1 және MCC-DM1) плазмалық концентрациялары төмен және ұқсас болды.

Бауыр функциясы жеңіл және орташа бұзылған пациенттерде 1 цикл кезінде трастузумаб эмтанзиннің жүйелік экспозициялары (AUC) бауыр функциясы қалыпты пациенттердегі экспозициядан, сәйкесінше, шамамен 38 %-ға және 67 %-ға төмен болды. Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде емдеудің 3-ші циклі кезінде

қайталап енгізген кезде трастузумаб эмтанзиннің экспозициясы (AUC) бауыр функциясы қалыпты пациенттерде байқалған мәндер шегінде болды.

Бауыр функциясының ауыр бұзылуы бар (Чайлд-Пью шкаласы бойынша С класс) пациенттерде трастузумаб эмтанзинге зерттеулер жүргізілген жоқ.

Пациенттердің басқа да ерекше санаттары

Популяциялық фармакокинетикалық талдау трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына нәсілдің ықпалын тигізбейтіндігін көрсетті. Клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттердің көбісі әйелдер екендігін ескерсек, трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына жыныстың ықпалына формальді түрде баға берілген жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Кадсила (трастузумаб эмтанзин) - адамдағы эпидермальді 2 типті өсу HER2 факторының (трастузумаб) рецепторына гуманизацияланған моноклональді антидененің (IgG1) және тұрақты тиоэфирлі МСС линкер (4-(N- малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат) арқылы бір-бірімен ковалентті түрде байланысқан DM1 тубулин (майтанзин туындысы) полимеризациясы тежегішінің конъюгаты. Эмтанзин DM1-МСС кешені болып табылады. Трастузумабтың әрбір молекуласымен конъюгацияланған DM1 молекулаларының орташа саны 3.5 құрайды.

Трастузумаб эмтанзин адамның 2 типті эпидермальді өсу (HER2) факторының рецепторымен өзара әрекеттеседі, осылайша DM1-нің ісік жасушаларына тікелей жасушаішілік деңгейде жеткізілуін жылдамдатады. HER2-мен байланысудан кейін трастузумаб эмтанзин жасуша ішіне түседі және рецепторлар арқылы лизосомаларда интернализацияға және кейіннен деградацияға ұшырайды, бұл құрамында DM1 бар цитоуытты катаболиттердің (негізінен, лизин-МСС-DM1 кешенінің) босап шығуына әкеледі.

Трастузумаб эмтанзиннің әсер ету механизмі трастузумаб және DM1 әсер ету механизмдерінің бірігуі болып табылады:

- Трастузумаб эмтанзин, трастузумаб сияқты, жасушадан тыс HER доменнің IV доменімен, сондай-ақ Fcγ рецепторларымен және C1q комплемент ақуызымен де байланысады. Трастузумаб эмтанзин, трастузумаб сияқты, жасушалардың сыртынан HER2 жасушалық емес доменнің «қабыршақтануына» жол бермейді, жасушаішілік дабылдың фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3-K) жолымен берілуін тежейді, сондай-ақ HER2 гиперэкспрессиясы бар адамдарда сүт безі обырының жасушаларында жасуша арқылы болатын антиденеге тәуелді цитоуыттылықтың (ADCC) белсенділенуіне мүмкіндік береді
- DM1, трастузумаб эмтанзиннің цитоуытты компоненті, тубулинмен

байланысады және оның полимеризациясын басады. Трастузумаб эмтанзиннің цитоуытты компонентінің әсер етуінің арқасында, DM1 сияқты, G2/M фазасында жасушалық циклдің блокадасын туындатады, бұл ақырында апоптозға әкеледі. DM1 цитоуыттылығын *in vitro* зерттеу нәтижелері DM1 белсенділігі таксандардың және қабыршөп алкалоидтарының белсенділігін 20-200 есеге арттыратындығын көрсетті

- МСС линкер құрылымы DM1 жүйелік босап шығуының шектелуіне жағдай жасайды және оның жасуша ішінде бағытпен жеткізілуіне мүмкіндік береді, бұл қан плазмасындағы бос DM1 мөлшерінің өте төмен болуымен айғақталады.

Қолданылуы

Сүт безінің метастаздық обыры

Кадсила препараты сүт безінің операбельді емес жергілікті таралған немесе метастаздық HER2-оң обыры бар пациенттерде трастузумаб және таксандар тобының препараттарын (бірізді немесе біріктіріліп) қамтитын бұның алдындағы химиотерапиядан кейін немесе трастузумаб және таксандар тобының препараттарын (бірізді немесе біріктіріліп) қамтитын адьювантты ем кезінде немесе оны аяқтағаннан кейін 6 ай ішінде ауру өршігеннен кейін монотерапия түрінде қолданылады.

Қолдану тәсілі және дозалары

Кадсила препаратын қолдану онкологиялық ауруларды емдеу тәжірибесі бар дәрігердің бақылауымен ғана жүргізілуі тиіс.

Трастузумаб эмтанзинмен ем қабылдап жүрген пациенттерде иммуногистохимиялық талдау (ИНС) нәтижелері бойынша 3+ балл ретінде және/немесе CE таңбасы бар *in vitro* (IVD) диагностикасы үшін медициналық бұйымның жәрдемімен жүргізілетін *in situ* (ISH) гибридизация нәтижелері бойынша ≥ 2.0 амплификация дәрежесі ретінде анықталатын ісіктің HER2-оң статусы болуы тиіс. Сондай медициналық бұйым болмаған жағдайда HER2 статусы бекітілген басқа әдіс жәрдемімен анықталуы тиіс.

Препаратты тағайындағанда қателіктерге жол бермеу мақсатында, оны қолданар алдында құтыдағы заттаңбаны тексеру қажет және дайындау мен енгізу үшін пайдаланылатын препараттың Герцептин препараты (трастузумаб) емес, Кадсила препараты (трастузумаб эмтанзин) екендігіне көз жеткізу керек.

Дозалануы

Кадсила препаратының ұсынылатын дозасы 3 аптада бір рет (21 күндік цикл) вена ішіне тамшылы инфузия түрінде енгізілетін, дене салмағына шаққанда 3.6 мг/кг құрайды. Препаратпен емдеуді аурудың өршу белгілері немесе қолдануға келмейтіндей уыттылық пайда болғанға дейін жалғастырған жөн.

Алғашқы дозаны вена ішіне 90 минуттық тамшылы инфузия түрінде енгізу ұсынылады. Алғашқы инфузия кезінде және оны аяқтағаннан кейін кем дегенде 90 минут бойы қызбаның, қалтыраудың немесе басқа да инфузиялық реакциялардың пайда болуы тұрғысынан бақылау қажет. Сондай-ақ препаратты енгізген жерді теріасты инфильтраттарының ықтимал түзілуі тұрғысында мұқият тексеру қажет.

Егер мұның алдындағы инфузия жағымды болса, онда инфузия аяқталғаннан кейін ең кемінде 30 минут ішінде пациентті бақылауды жалғастыра отырып, келесі инфузияларды 30 минут бойы жүргізуге болады.

Пациентте инфузиялық реакциялардың белгілері пайда болған кезде инфузия жылдамдығын азайтқан және Кадсила препаратын енгізуді уақытша тоқтата тұрған жөн. Өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар туындаған жағдайда Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтату керек.

Аллергиялық/анафилаксиялық типті ықтимал инфузиялық реакцияларды емдеуге арналған дәрілік препараттар, сондай-ақ шұғыл жәрдем көрсетуге арналған құрал-жабдықтар дереу қолданылуы үшін қолжетімді болуы тиіс.

Жоспарлы енгізуді өткізіп алу

Трастузумаб эмтанзинді жоспарлы түрде енгізуді өткізіп алған жағдайда препаратты ұсынылған дозада мүмкіндігінше ертерек енгізу қажет; келесі жоспарлы циклді күтпеген жөн. Препаратты енгізу графигі енгізулер арасындағы 3 апталық аралықты сақтау мақсатында түзетілуі тиіс.

Дозаны түзету

Жағымсыз реакциялар симптомдарын жою жөніндегі ықтимал шаралар дозаны азайту, емдеуде уақытша үзіліс жасау немесе Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтату болып табылады. Тиісті нұсқаулар төменде 1-5 кестелерде берілген.

Егер Кадсила препаратының дозасын төмендетуге тура келсе, онда кейінгі енгізулерде оны арттыруға болмайды.

1 кесте. Кадсила препаратының дозасын төмендету сызбасы

Дозаны төмендету тәртібі (бастапқы доза 3.6 мг/кг)	Ұсынылатын доза
Дозаны алғаш төмендету	3 мг/кг
Дозаны екінші төмендету	2.4 мг/кг
Дозаны әрі қарай төмендетудің қажеттілігі	Емдеуді толық тоқтату керек

2 кесте. Бауырлық аминотрансферазалардың (АСТ/АЛТ) белсенділігі артқан кезде Кадсила препаратының дозасын түзетуге нұсқаулар

2 дәреже ($> 2.5 - \leq 5 \times \text{ЖҚШ}$)	3 дәреже ($> 5 - \leq 20 \times \text{ЖҚШ}$)	4 дәреже ($> 20 \times \text{ЖҚШ}$)
--	---	--

Дозаны түзету қажет емес	АСТ/АЛТ дәрежелері ≤ 2 ($> 2.5 - \leq 5$ x ЖҚШ) дәрежесіне дейін қалпына келмейінше емдеуді тоқтату, содан соң дозаны азайту керек (1 кестені қ.)	Емдеуді толық тоқтату
--------------------------	---	-----------------------

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; ЖҚШ = жоғары қалып шегі

3 кесте. Гипербилирубинемия кезінде дозаны түзетуге нұсқаулар

2 дәреже ($> 1.5 - \leq 3$ x ЖҚШ)	3 дәреже ($> 3 - \leq 10$ x ЖҚШ)	4 дәреже (> 10 x ЖҚШ)
Емдеуді жалпы билирубин деңгейі ≤ 1 ($> \text{ЖҚШ} - 1.5$ x ЖҚШ) дәрежесіне дейін қалпына келмейінше тоқтата тұру керек. Дозаны түзету қажет емес.	Емдеуді жалпы билирубин деңгейі ≤ 1 ($> \text{ЖҚШ} - 1.5$ x ЖҚШ) дәрежесіне дейін қалпына келмейінше тоқтата тұру, содан соң дозаны азайту керек (1 кестені қараңыз).	Емдеуді толық тоқтату

ЖҚШ = жоғары қалып шегі

4 кесте. Тромбоцитопенияда препарат дозасын түзетуге нұсқаулар

3 дәреже (25000-нан $< 50000/\text{мм}^3$ дейін)	4 дәреже ($< 25000/\text{мм}^3$)
Емдеуді тромбоциттер саны ≤ 1 ($\geq 75000/\text{мм}^3$) дәрежесіне дейін қалпына келмейінше тоқтата тұру керек. Дозаны түзету қажет емес.	Емдеуді тромбоциттер саны ≤ 1 ($\geq 75000/\text{мм}^3$) дәрежесіне дейін қалпына келмейінше тоқтата тұру, содан соң дозаны түзету керек (1 кестені қараңыз).

5 кесте. Сол жақ қарынша дисфункциясында препарат дозасын түзетуге нұсқаулар

СҚЛФ $< 40\%$	СҚЛФ $> 45\%$	СҚЛФ $40\% - \leq 45\%$ және бастапқы мәнмен салыстырғанда $< 10\%$ төмендеді	СҚЛФ $40\% - \leq 45\%$ және бастапқы мәнмен салыстырғанда $\geq 10\%$ төмендеді	Симптоматикалық ЖІЖ

<p>Емдеуді тоқтату керек.</p> <p>3 аптадан кейін СҚЛФ-ға баға беруді қайта жүргізу керек.</p> <p>Қайталап анықтағанда СҚЛФ < 40 % болса, емдеуді толық тоқтату керек.</p>	<p>Емдеуді жалғастыру керек.</p>	<p>Емдеуді жалғастыру керек.</p> <p>3 аптадан кейін СҚЛФ-ға баға беруді қайта жүргізу керек.</p>	<p>Емдеуді тоқтату керек.</p> <p>3 аптадан кейін СҚЛФ-ға баға беруді қайта жүргізу керек.</p> <p>Егер СҚЛФ бастапқы мәнімен салыстырғанда 10% шегіндегі мәніне дейін қалпына келмесе, емдеуді толық тоқтату керек.</p>	<p>Емдеуді толық тоқтату керек.</p>
--	----------------------------------	--	--	-------------------------------------

СҚЛФ – сол жақ қарыншаның лықсу фракциясы; ЖДЖ – жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі

Шеткері нейропатия

Ауырлығы 3 және 4 дәрежедегі шеткері нейропатия дамыған кезде Кадсила препаратымен емдеуді симптомдар ≤ 2 дәрежедегі деңгейге дейін қайтқанша тоқтата тұрған жөн. Препаратты қайталап тағайындаған жағдайда оның дозасын Кадсила препаратының дозасын төмендету сызбасына сәйкес төмендетуге болады (1 кестені қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Кадсила препаратының бастапқы дозасын ≥ 65 жастағы пациенттерде түзету қажет емес. ≥ 75 жастағы пациенттерде препаратты қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі, осы топ тармағы үшін деректер саны жеткіліксіз болғандықтан, анықталмады. Популяциялық фармакокинетикалық талдау нәтижелеріне сәйкес, науқастың жасы трастузумаб эмтанзиннің фармакокинетикасына клиникалық тұрғыдан маңызды әсерін тигізбейді.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес. Деректер жоқ болғандықтан, бауыр функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде дозаны азайту қажеттілігін анықтау мүмкін емес, сондықтан мұндай пациенттерге мұқият бақылау белгіленуі тиіс.

Бауыр функциясының жеткіліксіздігі

Бауыр функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде бастапқы дозаны түзету қажет емес. Бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде трастузумаб эмтанзинге зерттеулер жүргізілген жоқ. Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерге препаратты қолданған кезде, препараттың белгілі гепатоуыттылығына

байланысты, сақтық танытқан жөн.

Балаларға қолдану

18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерде препараттың тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталған жоқ, өйткені осы популяция трастузумаб эмтанзинді қолдануға көрсетілім көзқарасы тұрғысында релевантты болып табылмайды (сүт безінің метастаздық обыры (СБМО)).

Қолдану тәсілдері

Кадсила препаратын қалпына келтіруді және ерітуді жоғары маманданған медицина қызметкері жүргізуі тиіс. Кадсила препаратын тек вена ішіне тамшылатып енгізеді. Препаратты вена ішіне сорғалатып немесе болюсті түрде енгізуге болмайды.

Концентратты дайындау

Ерітіндіні дайындауды асептикалық жағдайларда жүргізген және химиотерапиялық дәрілік препараттарды дайындаудың тиісті тәртібін ұстанған жөн.

Кадсила препаратының қалпына келтірілген ерітіндісі поливинилхлоридтен (ПВХ) немесе полиолефиннен (ПВХ-сыз немесе латекссіз) дайындалған инфузиялық пакеттерде сұйылтылуы тиіс.

0.9 % натрий хлоридінің ерітіндісін пайдаланып инфузия жүргізген кезде тесігінің диаметрі 0.2-0.22 мкм болатын, полиэфирсульфоннан (PES) жасалған инфузиялық сүзгі орналастырылған инфузиялық жүйені міндетті түрде қолдану керек.

- Стерильді шприцті пайдалана отырып, инъекцияға арналған 5 мл стерильді суды ішінде 100 мг трастузумаб эмтанзин бар құтыға, немесе инъекцияға арналған 8 мл стерильді суды ішінде 160 мг трастузумаб эмтанзин бар құтыға баяу енгізеді.
- Құтыны ішіндегі лиофилизат толық ерігенше ақырын шайқайды.
СІЛКІЛЕМЕУ КЕРЕК!

Қалпына келген концентратты енгізер алдында онда қатты бөлшектердің бар-жоқтығын және түсінің өзгерген-өзгермегендігін көзбен қарап көру қажет. Қалпына келтірілген концентратта көзге көрінетін қатты бөлшектер болмауы тиіс, ол мөлдір болуы немесе сәл жылтырауы тиіс. Қалпына келтірілген концентраттың түсі түссізден бозғылт-қоңыр түске дейін болады. Егер қалпына келтірілген концентратта көзге көрінетіндей бөлшектер бар болса, сондай-ақ ол бұлыңғыр, немесе өзінің түсін өзгертсе, препаратты пайдаланбаған жөн.

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау:

Концентраттың қажетті көлемін дене салмағының әр кг шаққанда 3.6 мг/кг трастузумаб эмтанзин есебінен есептеу қажет (*Дозаны түзету* бөлімін қараңыз):

Дене салмағы (кг) x доза (мг/кг)

Көлемі (мл) = -----

20 мг/мл (қалпына келтірілген ерітіндінің концентрациясы)

Құтыдан концентраттың тиісті мөлшерін құйып алады және 250 мл 0.45 % немесе 0.9% физиологиялық ерітіндіге қосады. Декстроза (5 %) ерітіндісін пайдаланбаған жөн. 0.45 % физиологиялық ерітіндіні полиэфирсульфоны (ПЭС) бар 0.22 микрон сүзгі құрылғысыз пайдалануға болады. Егер инфузия үшін 0.9 % физиологиялық ерітінді пайдаланылатын болса, полиэфирсульфоны (ПЭС) бар 0.20 немесе 0.22 микрон сүзгі құрылғы қажет болады. Инфузияны ерітіндіні дайындалып болу бойына дереу бастаған жөн.

Үйлеспеушілік

Ерітінді дайындау үшін декстроза (5 %) ерітіндісін пайдаланбау керек, өйткені ол ақуыздың агрегациясын туындатады.

Трастузумаб эмтанзинді басқа препараттармен сұйылтпаған немесе араластырмаған жөн.

Сақтау және жою

Қалпына келтірілген препараттың құрамында консерванттар жоқ және тек бір реттік пайдалануға ғана арналған. Ерітіндінің пайдаланылмаған мөлшерін жою керек.

Инфузиялық пакеттерде сұйылтылған, құрамында 9 мг/мл (0.9 %) концентрациядағы немесе 4.5 мг/мл (0.45 %) концентрациядағы натрий хлоридінің ерітіндісі, егер ерітіндіні дайындау бақыланатын және валидацияланған асептикалық жағдайлардан өтсе, 2 - 8 °С температурада 24 сағат ішінде өзінің тұрақтылығын сақтайды. Егер ерітіндіні 0.9 % натрий хлоридінің ерітіндісінде сұйылтса, оны сақтаған кезде ішінен жүзінді бөлшектер табылуы мүмкін. Пайдаланылмаған кез келген ерітіндіні 24 сағаттан кейін жояды.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейінінің қысқаша сипаттамасы

Трастузумаб эмтанзиннің қауіпсіздігіне сүт безінің обыры бар 1871 пациентке жүргізілген клиникалық зерттеулерде баға берілді. Осы популяцияның шегінде:

- ең көп таралған күрделі жағымсыз дәрілік реакциялар (ЖДР) (> 0.5 % пациент) қан кетулер, дене температурасының жоғарылауы, енгізу, сүйек-бұлшықеттің ауыруы, тромбоцитопения, іштің ауыруы және құсу болды.
- ең көп таралған, ауырлығы барлық типтегі ЖДР (≥ 25 %) жүректің айнуы, қатты қажығыштық және бас ауыру болды. Көптеген ЖДР ауырлығы 1-2 дәрежедегі реакцияларға жатқызылды.
- ең көп таралған, Ұлттық обыр институтының (NCI CTCAE), нұсқа 3.0 шкаласы бойынша ауырлығы 3-ші және одан да жоғары дәрежедегі жағымсыз реакциялар (> 2 %) тромбоцитопения, қатты қажығыштық, бауырлық аминотрансферазалар белсенділігінің жоғарылауы, анемия, гипокалиемия, сүйек-бұлшықеттің ауыруы және қан кетулер болып табылады.

Жағымсыз реакциялардың кестелік тізімі

Трастузумаб эмтанзинмен ем қабылдаған, 1871 пациентте тіркелген ЖДР бойынша деректер 6 кестеде берілген. Төменде берілген ЖДР Нормативті-құқықтық қызметтің медициналық сөздігіндегі (MedDRA) жіктеме және пайда болу жиілігінің санаттары бойынша жүйелік-ағзалық класс (ЖАК) тұрғысында көрсетілген. Жиілігі былайша белгіленеді: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), кейде ($\geq 1/1000 - < 1/100$), сирек ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), өте сирек ($< 1/10000$) және белгісіз (қолда бар деректер бойынша баға беру мүмкін емес). Әрбір жиілік санаты шегінде жағымсыз реакциялар олардың ауырлық дәрежесінің төмендеу ретімен көрсетілген. ЖДР уыттылығына баға беру үшін NCI-CTCAE критерийлері пайдаланылды.

6 кесте. Трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттердегі ЖДР тізімі

Ағзалар жүйесінің классы	Өте жиі	Жиі	Кейде
Инфекциялық және паразиттік аурулары	несеп жолдарының инфекциясы		
Қан және лимфалық жүйе тарапынан бұзылулар	тромбоцитопения, анемия	нейтропения, лейкопения	
Иммундық жүйе тарапынан		дәріге аса жоғары сезімталдық	
Зат алмасу мен тамақтану бұзылулар	гипокалиемиа		
Психиканың	ұйқысыздық		
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	шеткері нейропатия, бас ауыру	бас айналу, дәм сезімінің бұзылуы (дисгевзия),	
Көру мүшелері тарапынан бұзылулар		көздің құрғауы, конъюнктивит, көрудің бұлыңғырлануы, көз жасының ұлғаюы	
Жүрек тарапынан бұзылулар		сол жақ қарынша дисфункциясы	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	қан кетулер	артериялық қысымның жоғарылауы	
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірек ортасы	мұрыннан қан кету, жөтел, ентігу		пневмонит (ӨИА)

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	стоматит, диарея, құсу, жүректің айнуы, іш қату, ауыздың кеберсуі, іштің ауыруы	диспепсия, қызылиектің қанағыштығы	
Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар			Гепатоциттылық құбылыстары, бауыр функциясы жеткіліксіздігі, түйінді регенеративті гиперплазия, портальді гипертензия
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	бөртпе	қышыну, алопеция, тырнақ құрылымының бұзылуы, алақан-табан эритродизестезиясы, есекжем	
Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіні тарапынан	сүйек-бұлшықет ауыруы, артралгия, миалгия		
Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар	Қатты қажығыштық, дене температурасының жоғарылауы, астения, қалтырау	шеткері ісінулер	инфузия жасалған жерде экстравазация
Зертханалық және аспаптық деректер	бауырлық аминотрансфераза белсенділігінің жоғарылауы	Қанда сілтілік фосфатаза белсенділігінің жоғарылауы	
Жарақаттар, уланулар және емшара асқынуы		инфузиялық реакциялар	

Бірқатар жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Бауыр аминотрансферазалары (АСТ/АЛТ) белсенділігінің жоғарылауы

Клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттерде трансаминаза 1-4 сарысулық деңгейлерінің жоғарылағаны байқалды. Деңгейлердің осындай жоғарылаулары әдетте уақытша болды. Сондай-ақ трансаминазалардың жиналып қалу әсері байқалды, ол көптеген жағдайларда емдеуді тоқтатқаннан кейін қайтымды болды. Трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы клиникалық зерттеулерге қатысқан пациенттердің 24.3 %-да байқалды. 3-4 дәрежедегі АСТ және АЛТ деңгейлерінің жоғарылауы пациенттердің, сәйкесінше, 4.2 %-да және 2.7 %-да тіркелді, және емдеудің алғашқы (1-6) циклдері ішінде туындады. Әдеттегідей, бауыр функциясының ≥ 3 дәрежедегі бұзылулары емдеудің

жағымсыз аяқталуымен байланысты болған жоқ; кейінгі бақылаулар сатыларында алынған бауырлық аминотрансфераза деңгейлерінің мәндері бауыр функциясының жақсарғанын айғақтайды, ол пациенттердің зерттеулерге қатысуын жалғастыруға және тағайындалған препаратты сондай және төмендетілген дозада қабылдауға мүмкіндік берді. Трастузумаб эмтанзин экспозициялары (AUC), қан сарысуында трастузумаб эмтанзиннің ең жоғары концентрациясы (C_{max}), трастузумабтың жиынтық экспозициялары (AUC), C_{max} DM1 және трансаминаза деңгейлерінің жоғарылауы арасында тәуелділік байқалған жоқ.

Сол жақ қарынша дисфункциясы

Клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзинмен емдеу аясында сол жақ қарынша дисфункциясы жағдайларының жиілігі 2 % құрады. Көптеген жағдайларда сол жақ қарыншаның 1 немесе 2 дәрежедегі лықсу фракциясының симптомсыз төмендеуі байқалды. Сол жақ қарыншаның ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі дисфункциясы жағдайлары 0.4 % жиілікпен байқалды. СКЛФ ≤ 45 % бар пациенттерде сол жақ қарыншаның лықсу фракциясына қосымша мониторинг ұсынылады (сол жақ қарынша функциясының бұзылу жағдайында дозаны түзету жөніндегі нұсқаулар 5 кестеде көрсетілген).

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар келесі симптомдардың біреуімен немесе бірнешеуімен сипатталады: «қан кернеулер», қалтырау, дене температурасының жоғарылауы, енгізу, артериялық гипотензия, сырылдар, бронхтың түйілуі және тахикардия. Клиникалық зерттеулерде инфузиялық реакциялардың жиілігі 4.0 % құрады, ауырлығы 3-ші дәрежедегі 6 реакция тіркелді және 4-ші дәрежедегі бір реакция да тіркелген жоқ. Инфузиялық реакциялар симптомдарының қайту уақыты, әдеттегідей, инфузиядан кейін бірнеше сағаттан бастап 1 күнге дейінді құрады. Инфузиялық реакциялардың даму жиілігінің дозаға тәуелділігі байқалған жоқ.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Аса жоғары сезімталдық реакцияларының жиілігі клиникалық зерттеулерде 2.6 % болды, ауырлығы 3-ші және 4-ші дәрежедегі бір реакциядан тіркелді. Әдеттегідей, көптеген жағдайларда ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі аса жоғары сезімталдық реакциялары болды және бұлар тиісінше емдеуден кейін қайтты.

Геморрагиялар

Ауыр дәрежедегі (ауырлық дәрежесі ≥ 3) геморрагия жағдайлары клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттердің 2.2 %-да білінді. Кейбір жағдайларда пациенттерде тромбоцитопения болды немесе антикоагулянттық немесе антиагреганттық ем қабылдады; қалған жағдайларда белгілі қосымша қауіп факторлары болған жоқ. Сондай-ақ өліммен аяқталатын қан кетулер жөнінде мәлімделді.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения, немесе тромбоциттер санының төмендеуі клиникалық

зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттердің 24.9 %-да байқалды, және ең көп таралған жағымсыз реакция болды, соның себебінен пациенттер емделуді тоқтатты (2.6 %). Тромбоцитопения жағдайларының көп бөлігі ауырлығы 1 немесе 2 дәрежеде (тромбоциттер саны $\geq 50000/\text{мм}^3$) болды, мұндайда тромбоциттер санының өте төмен болуы препаратты енгізуден кейінгі 8-ші күні байқалды. Кейінгі күндері осы көрсеткіш жоғарылады және трастузумаб эмтанзинді келесі енгізу сәтінде ауырлығы 0 немесе 1 дәрежеге ($\geq 75000/\text{мм}^3$) жетті. Тромбоцитопения жиілігінің және ауырлық дәрежесінің өте жоғары жағдайлары Азия елдерінен шыққан пациенттерден байқалды. Нәсіліне қарамай, трастузумаб эмтанзинмен емдеу аясында 3 және 4 дәрежедегі ($< 50000/\text{мм}^3$) тромбоцитопения жағдайларының саны 8.7 % құрады.

Иммуногенділік

Барлық ақуыздармен болған жағдайдағы сияқты, трастузумаб эмтанзинге иммундық жауап дамуы мүмкін. Жалпы алғанда, клиникалық алты зерттеуге қатысқан 836 пациентте емделу кезінде трастузумаб эмтанзинге антиденеге бірнеше рет талдаулар алынды. Пациенттердің 5.3 %-да (44/836) препаратты енгізгеннен кейін бір және одан көбірек уақытша нүктелерде трастузумаб эмтанзинге антиденелер табылды. Трастузумаб эмтанзинге антиденелердің түзілуінің клиникалық маңыздылығы анықталған жоқ.

Экстравазация

Клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттерде препараттың тері астына еніп кетуімен байланысты салдарлық реакциялар байқалды. Осы құбылыстар инфузиядан кейін алғашқы 24 сағат ішінде туындады және әдетте ауырлығы жеңіл дәрежеде болды. Мұндай реакцияларға эритема, ауырушаңдық, терінің тітіркенуі, енгізген жердің ауыруы немесе ісінуі жатқызылды. Кадсила препаратының экстравазация симптомдарын спецификалық емдеу қазіргі таңда жоқ.

Зертханалық көрсеткіштердегі өзгерулер

6 кестеде TDM4370g/BO21977 клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттерде байқалған зертханалық көрсеткіштердің бұзылулары берілген.

6 кесте. TDM4370g/BO21977 зерттеулерде трастузумаб эмтанзин қолданған кезде байқалған зертханалық көрсеткіштердің бұзылулары

Параметр	Трастузумаб эмтанзин		
	Барлық дәрежелер	3 дәреже (%)	4 дәреже (%)
Бауыр функциясының көрсеткіштері			
Билирубин концентрациясының жоғарылауы	21	< 1	0
АСТ белсенділігінің жоғарылауы	98	8	< 1
АЛТ белсенділігінің жоғарылауы	82	5	< 1
Гематологиялық көрсеткіштер			
Тромбоциттер санының төмендеуі	85	14	3

Гемоглобин концентрациясының төмендеуі	63	5	1
Нейтрофилдер санының төмендеуі	41	4	< 1
Калий			
Калий концентрациясының төмендеуі	35	3	<1

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- белсенді затқа немесе кез келген қосымша затқа аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 75 жастағы және одан үлкен пациенттерге
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесулеріне жеке зерттеулер жүргізілген жоқ.

Адам бауырының микросомаларында *in vitro* метаболизміне жүргізілген зерттеулер DM1, трастузумаб эмтанзин компонентінің, негізінен, СҮР3А4 изоферментімен және, аз дәрежеде, СҮР3А5 изоферментімен метаболизденетіндігін айғақтайды. СҮР3А4 изоферментінің күшті тежегіштерін (мысалы, кетоконазолды, итраконазолды, кларитромицинді, атазанавирді, индинавирді, нефазодонды, нелфинавирді, ритонавирді, саквинавирді, телитромицинді және вориконазолды) және Кадсила препаратын, DM1 экспозициясының және уыттылық көріністерінің ықтимал артуына байланысты, бір мезгілде қолдануға жол бермеген жөн. СҮР3А4 изоферментіне тежегіш ықпалы өте аз немесе жоқ баламалы дәрілік препаратты қарастыру керек. Егер СҮР3А4 изоферментінің күшті тежегіштерін қолдану қажет болса, (СҮР3А4 изоферментінің тежегіш-препаратының жартылай шығарылуының шамамен 3 кезеңі) Кадсила препаратымен емдеуді кейінге қалдыру мүмкіндігін қарастырған жөн. Егер трастузумаб эмтанзинмен емдеуді кейінге қалдыруға болмаса, СҮР3А4 изоферментінің күшті тежегішімен бір мезгілде қолданған кездегі жағымсыз реакциялардың дамуы тұрғысында пациенттерді мұқият бақылауға алу керек.

Айрықша нұсқаулар

Биологиялық дәрілік заттарды тексеру сапасын арттыру мақсатында тағайындалатын препараттың атауы пациенттің ауру тарихында түсінікті түрде жазылуы тиіс.

Препаратты тағайындауда қателіктерге жол бермеу мақсатында оны қолданар алдында құтыдағы заттаңбасын тексеру және дайындауға және енгізуге арналған препараттың Герцептин препараты (трастузумаб) емес, Кадсила препараты (трастузумаб эмтанзин) екендігіне көз жеткізу қажет.

Өкпелік уыттылық

Клиникалық зерттеулерде Кадсила препаратын қолданған кезде өкпенің

интерстициальді ауруы (ӨИА), атап айтқанда пневмонит жағдайлары тіркелді. Олардың кейбіреулері жедел респираторлы дистресс-синдромның дамуына немесе өліммен аяқталуға әкелді. ӨИА симптомдары еңтігуді, жөтелді, қатты қажығыштықты және өкпедегі инфильтраттарды қамтиды. Егер өкпенің диффузды интерстициальді ауруы немесе пневмонит диагностикаланса, Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтатқан жөн.

Қатерлі аурулардың өршуінен туындаған тыныш кездегі еңтігу немесе қатар жүретін патологиясы бар пациенттерде өкпе тарапынан бұзылулардың даму қаупі ұлғаяды.

Гепатоуыттылық

Клиникалық зерттеулерде трастузумаб эмтанзиннің гепатоуыттылығы негізінен 1-4 дәрежедегі аминотрансфераза (трансаминаз) белсенділігінің симптомсыз жоғарылауымен көрініс берді. Трансаминаза деңгейінің жоғарылауы әдетте уақытша сипатқа ие болды, ең жоғары концентрациялары препарат дозасын енгізгеннен кейін 8 күннен соң байқалды, содан кейін деңгейі емдеудің келесі циклі басталғанға дейін 1-ші дәрежедегі (немесе одан төмен) ауырлыққа дейін қалпына келді. Сондай-ақ трансаминазаның жиналып қалу әсері байқалды (1-2 дәрежедегі АЛТ/АСТ деңгейлері бұзылған пациенттердің үлесі емдеудің әрбір келесі циклінен кейін артады).

Трансаминаза белсенділігі жоғарылаған пациенттерде АЛТ/АСТ деңгейлері, әдеттегідей, трастузумаб эмтанзиннің соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 30 күн ішінде 1-ші дәрежеге (немесе нормаға) дейін қалпына келді.

Күрделі гепатобилиарлық бұзылулар жағдайлары, атап айтқанда, бауырдың түйінді регенеративті гиперплазиясы (ТРГ), сондай-ақ бауырдың дәрімен индукцияланған фатальді бұзылулары білінді. Қатар жүретін аурулар, сондай-ақ бауырға уытты әсер ету қаупі анықталған препараттарды бір мезгілде қолдану қосымша ықтимал қауіп факторлары болып табылады.

Емдеуді бастар алдында, сондай-ақ трастузумаб эмтанзинді әрбір кейінгі енгізу алдында бауыр функциясына баға беріп отырған жөн.

Трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттерде бауырға жүргізілген биопсия нәтижелері бойынша бауырдың ТРГ жағдайлары байқалды. ТРГ – бауыр паренхимасының ауқымды қатерсіз трансформациясымен сипатталатын сирек кездесетін бауыр ауруы; ТРГ цирроздық емес генездің дамуына әкелуі мүмкін. ТРГ диагнозы тек гистопатологиялық талдау жәрдемімен ғана айғақталуы мүмкін. Портальді гипертензияның клиникалық симптомдары және/немесе бауырдың компьютерлік томографиясы (КТ) жәрдемімен анықталатын ықтимал цирроз екендігін көрсететін белгілері бар барлық пациенттерде ТРГ-нің болуы ықтималдылығына көңіл бөлінуі тиіс; мұндайда осы пациенттердегі трансаминаза деңгейлері нормада болуы және цирроздың басқа да клиникалық көріністері болмауы мүмкін. ТРГ диагнозы қойылған

жағдайда Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтатқан жөн.

Трастузумаб эмтанзиннің тиімділігі мен қауіпсіздігі емдеу алдында аминотрансфераза белсенділігі $> 2.5 \times$ ЖҚШ немесе жалпы билирубин концентрациясы $> 1.5 \times$ ЖҚШ болған пациенттерде зерттелген жоқ. Қан сарысуындағы аминотрансфераза белсенділігі $> 3 \times$ ЖҚШ, жалпы билирубинде $> 2 \times$ ЖҚШ жоғарылаған жағдайда Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтату керек. Бауыр функциясы бұзылған пациенттерді емдеуді аса сақтықпен жүргізген жөн.

Сол жақ қарынша дисфункциясы

Кадсила препаратымен емдеу аясында сол жақ қарынша дисфункциясының даму қаупі ұлғаяды. СҚЛФ $< 40 \%$ жағдайлары тіркелді, ол жүрек функциясының симптоматикалық іркілген жеткіліксіздігі дамуының ықтимал қаупін айғақтайды. Адьювантты емдеуде трастузумабқа жүргізілген клиникалық зерттеулерде байқалған кардиологиялық жағымсыз құбылыстардың даму қаупінің факторлары мыналар болды: > 50 жас, емдеуді бастар алдында СҚЛФ мәнінің төмен болуы ($< 55 \%$), паклитакселмен адьювантты емге дейін немесе одан кейін СҚЛФ мәнінің төмен болуы, гипотензиялық препараттармен бұдан бұрын емделу немесе оларды бір мезгілде қолдану, бұдан бұрын антрациклиндер мен емделу және дене салмағы индексінің жоғары болуы ($> 25 \text{ кг/м}^2$).

Кадсила препаратын тағайындар алдында, сондай-ақ 3 айда 1 реттік жиілікпен ұсынылатын ем барысында, эхокардиографияны немесе радиоизотоптық вентрикулографияны қоса, стандартты кардиологиялық тексеру жүргізген жөн. Клиникалық зерттеулерде пациенттердегі СҚЛФ бастапқы мәні $\geq 50 \%$ құрады. Анамнезінде жүрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі; тыныш күйде қатерлі аурулардың өршуінен туындаған еңтігу немесе қатар жүретін патологиясы бар; емдеуді қажет ететін жүрек ырғағының күрделі бұзылулары; емдеуді бастағанға дейін 6 ай ішінде дамыған миокард инфарктісі немесе тұрақсыз стенокардиясы бар пациенттерде Кадсила препаратымен емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі зерттелген жоқ. Сол жақ қарынша дисфункциясы дамыған жағдайда Кадсила препаратын енгізуді кейінге қалдырған немесе емдеуді толық тоқтатқан жөн.

Инфузиялық реакциялар

Бұдан бұрын трастузумабпен емделген пациенттерде аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуы, Кадсила препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмауы себебінен емдеуді толық тоқтатуға тура келді; Кадсила препаратымен мұндай пациенттерді емдеу ұсынылмайды.

Кадсила препаратымен емделу барысында, әсіресе алғашқы инфузия кезінде, инфузиялық реакциялардың дамуы тұрғысында пациенттерді мұқият бақылауға алған жөн.

Инфузиялық реакциялар (цитокиндердің босап шығуынан туындаған) бір немесе бірнеше симптомдармен: «қан кернеулермен», қалтыраумен, дене температурасының жоғарылауымен, еңтігумен, артериялық гипотензиямен,

сырылдармен, бронхтың түйілуімен және тахикардиямен көрініс берді. Орта есеппен, байқалған инфузиялық реакциялар ауыр болған жоқ және көптеген жағдайларда симптомдр инфузияны аяқтағаннан кейін бірнеше сағат немесе 1 күн ішінде қайтты.

Инфузияға клиникалық тұрғыдан маңызды реакциялар дамыған жағдайда Кадсила препаратымен емдеуді симптомдар толық қайтқанша тоқтата тұрған жөн. Препаратты енгізуді қайта жаңғыртқан кезде пациентті мұқият бақылау қажет. Ауыр инфузиялық реакциялары бар пациенттерде емдеуді қайта жаңғырту жөніндегі шешімді байқалған реакцияның ауырлық дәрежесіне клиникалық баға беруді ескеріп қабылдаған жөн. Өмірге қауіп төндіретін инфузиялық реакциялар туындаған жағдайда трастузумаб эмтанзинмен емдеуді толық тоқтату керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары

Бұның алдында трастузумабпен емделген пациенттерде аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуы, Кадсила препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмауы себебінен емдеуді толық тоқтатуға тура келді; трастузумаб эмтанзинмен мұндай пациенттерді емдеу ұсынылмайды.

Кадсила препаратымен емделу барысында клиникалық көріністері инфузиялық реакциялардың клиникалық көріністерімен ұқсас болуы мүмкін аса жоғары сезімталдық реакцияларының/аллергиялық реакциялардың дамуы тұрғысынан пациенттерді мұқият бақылауға алған жөн. Трастузумаб эмтанзинге жүргізілген клиникалық зерттеулерде күрделі анафилаксиялық реакциялар жөнінде мәлімделді. Осы реакциялардың симптомдарын емдеуге арналған препараттар, сондай-ақ шұғыл жәрдем көрсетуге арналған құрал-жабдықтар дереу қолдану үшін қолжетімді болуы тиіс. Аса жоғары сезімталдықтың нақты реакциялары жағдайында (кейінгі инфузияларда ауырлық дәрежесінің артуы тән) Кадсила препаратымен емдеуді толық тоқтату керек.

Геморрагиялар

Трастузумаб эмтанзинмен емдеу аясында миға қан құйылуды, респираторлы және асқазан-ішек жолындағы қан кетулерді қоса, геморрагиялық құбылыстар жөнінде мәлімделді. Кейбір жағдайлар өліммен аяқталды. Кейбір жағдайларда пациенттерде тромбоцитопения болды немесе олар антикоагулянттық немесе антиагреганттық ем қабылдады; қалған жағдайларда белгілі қосымша қауіп факторлары болған жоқ. Аталған препараттарды сақтықпен қолданған және оларды бірге тағайындау қажет болған жағдайда пациенттерді мұқият бақылаған жөн.

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения, немесе тромбоциттер санының азаюы, трастузумаб эмтанзин қабылдаған пациенттерде жиі тіркелді, және ең көп таралған жағымсыз реакция болды, соның салдарынан пациенттер емделуді тоқтатты. Клиникалық зерттеулерде тромбоцитопенияның даму жиілігі және ауырлық дәрежесі азиялық этникалық нәсілділерде жоғары болды.

Трастузумаб эмтанзин препаратын әрбір енгізу алдында тромбоциттер санына баға беру ұсынылады. Емделу кезінде тромбоциттер саны $\leq 100000/\text{мм}^3$ құрайтын пациенттерді, сондай-ақ антикоагулянттармен (мысалы, варфарин, гепарин, соның ішінде төмен молекулалы гепариндер) ем қабылдап жүрген пациенттерді мұқият бақылаған жөн. Кадсила препаратымен емдеудің тиімділігі мен қауіпсіздігі емдеуді тағайындар алдында тромбоциттер саны $\leq 100000/\text{мм}^3$ болған пациенттерде анықталған жоқ. Ауырлығы 3 және одан көбірек дәрежедегі ($< 50000/\text{мм}^3$) тромбоцитопения дамыған жағдайда Кадсила препаратымен емдеуді симптомдар қайтқанша және ауырлығы 1-ші дәрежеге сәйкес келетін ($\geq 75000/\text{мм}^3$) жағдайға жеткенше тоқтата тұрған жөн.

Нейроуыттылық

Трастузумаб эмтанзинге жүргізілген клиникалық зерттеулерде шеткері нейропатия (негізінен сенсорлы) жағдайлары тіркелді, олардың көбісінің ауырлығы 1-ші дәрежеде болды. Ауырлығы 3-ші және одан да жоғары дәрежедегі шеткері нейропатиясы бар пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды. Кадсила препаратымен емдеуді ауырлығы 3 немесе 4 дәрежедегі шеткері нейропатия дамыған жағдайда және симптомдар толық қайтқанша және ауырлық дәрежесі ≤ 2 -ге сәйкес жағдайға жеткенше тоқтата тұрған жөн. Нейроуыттылық белгілерінің немесе симптомдарының дамуы тұрғысында ұдайы медициналық тексеру жүргізу қажет.

Натрийдің мөлшері

Осы дәрілік заттың бір дозасында 1 мМольден аз натрий (23 мг) бар, яғни шын мәнісінде құрамында натрий жоқ препарат деп саналуы мүмкін.

Артық дозалануы

Кадсила препаратымен артық дозалануды емдеуге арналған антидот белгісіз. Трастузумаб эмтанзиннің ұсынылатын дозасын арттырған жағдайда препараттың фармакологиялық әсерімен байланысты жағымсыз реакциялар белгілерінің немесе симптомдарының пайда болуы тұрғысында пациенттерді мұқият бақылау, және тиісті симптоматикалық ем тағайындау қажет. Кадсила препаратының артық дозалану жағдайлары жөнінде мәлімделді, олардың көбісі тромбоцитопениямен қатар жүрді. Трастузумаб эмтанзинді 6 мг/кг дозада пациентке қателесіп енгізуден кейін шамамен 3 аптадан соң басталған өліммен аяқталу жағдайы белгілі, алайда өлімнің себебі, сондай-ақ оның трастузумаб эмтанзинмен байланысты екендігі анықталған жоқ.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Фторлы полимерден жабыны бар бутилкаучуктен жасалған тығынмен және «flip-off» пластик қақпағы бар алюминий қалпақшамен бекітілген, 1 типті түссіз шыны құтыларға 100 мг және 160 мг препараттан салынған.

1 құты медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі

нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

2 °C-ден 8 °C-ге дейінгі температурада. Мұздатып қатыруға болмайды.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші және қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария

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

Тіркеу куәлігінің иесі

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) Қазақстан Республикасы аумағында қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның мекенжайы

«Рош Қазақстан» ЖШС

A26A3D8, Алматы қ., Қазақстан Республикасы, Луганский к-сі, 137,

«Керуен» бизнес орталығы

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com