

УТВЕРЖДЕНА  
Приказами председателя  
Комитета фармации  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан  
от 23 ноября 2017 г.  
№ N012065, N012066

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

## Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

### Кадсила

#### Торговое название

Кадсила

#### Международное непатентованное название

Трастузумаб эмтанзин

#### Лекарственная форма

Порошок лиофилизированный для приготовления концентрата для инфузионного раствора 100 мг, 160 мг

#### Состав

Один флакон содержит

*активное вещество:* трастузумаб эмтанзин 100 мг, 160 мг

*вспомогательные вещества:* сахароза, кислота янтарная, натрия гидроксид, полисорбат 20

#### Описание

Лиофилизат от белого до почти белого цвета

#### Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевые препараты и иммуномодуляторы. Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Трастузумаб эмтанзин.

Код АТХ L01XC14

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакокинетика***

#### Абсорбция

Трастузумаб эмтанзин вводится внутривенно. Другие пути введения препарата в клинических исследованиях не изучались.

#### Распределение

У пациентов, участвовавших в исследовании TDM4370g/BO21977 и получавших трастузумаб эмтанзин внутривенно в дозе 3.6 мг/кг каждые 3 недели, средняя максимальная концентрация ( $C_{max}$ ) препарата в сыворотке составила 83.4 ( $\pm$  16.5) мкг/мл. Популяционный фармакокинетический анализ показал, что после внутривенного введения объем распределения трастузумаба эмтанзина в центральной камере составляет 3.13 л и приблизительно равен объему плазмы.

#### Метаболизм (трастузумаб эмтанзин и DM1)

Предполагается, что трастузумаб эмтанзин подвергается деконъюгации и катаболизму посредством протеолиза в клеточных лизосомах.

В исследованиях на микросомах печени человека *in vitro* показано, что DM1, низкомолекулярный компонент трастузумаба эмтанзина, главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5. DM1 не является ингибитором основных изоферментов семейства цитохрома CYP450 *in vitro*. Катаболиты трастузумаба эмтанзина, Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 и DM1 обнаруживаются в плазме человека в низких концентрациях. По данным исследования *in vitro* DM1 является субстратом гликопротеина P (Pgp).

#### Выведение

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что после внутривенного введения трастузумаба эмтанзина у пациентов с метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 клиренс трастузумаба эмтанзина составил 0.68 л/день, период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) – приблизительно 4 дня. После многократного внутривенного введения каждые 3 недели аккумуляции трастузумаба эмтанзина не наблюдалось.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что масса тела, концентрация альбумина в сыворотке крови, сумма наибольших диаметров очагов опухоли по критерию RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), исходная концентрация «отщепленного» внеклеточного домена (ECD) HER2, исходная концентрация трастузумаба и исходная активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови являются параметрами, оказывающими статистически значимое влияние на клиренс трастузумаба эмтанзина. Однако клинически значимое влияние данных параметров на экспозицию трастузумаба эмтанзина маловероятно. Помимо этого, поисковый анализ показал, что влияние таких параметров, как функция почек, расовая принадлежность и возраст, на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина и DM1 являлось ограниченным и не имело клинической значимости. В доклинических исследованиях катаболиты трастузумаба эмтанзина, в частности, DM1, Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1 в

основном выводились с желчью и в минимальной степени с мочой.

#### Линейность/нелинейность

Фармакокинетика трастузумаба эмтанзина при внутривенном введении каждые 3 недели в дозах 2.4-4.8 мг/кг носит линейный характер. У пациентов, получавших дозы, равные 1.2 мг/кг или менее, был отмечен более высокий клиренс препарата.

#### Пациенты пожилого возраста

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Не было отмечено значительных различий в фармакокинетики трастузумаба эмтанзина у пациентов в возрасте < 65 лет (n = 577), от 65 до 75 лет (n = 78) и старше 75 лет (n = 16).

#### Нарушение функции почек

Официальные исследования фармакокинетики трастузумаба эмтанзина у пациентов с нарушением функции почек не проводились. По данным популяционного фармакокинетического анализа клиренс креатинина не влияет на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Значения фармакокинетических параметров трастузумаба эмтанзина у пациентов с легкой (клиренс креатинина (КК) 60-89 мл/мин, n=254) и средней (КК 30-59 мл/мин, n=53) степенью почечной недостаточности схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК  $\geq$  90 мл/мин, n=361). Данные о фармакокинетики у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК 15-29 мл/мин) ограничены (n=1), поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

#### Нарушение функции печени

Печень является основным органом выведения DM1 и катаболитов, содержащих DM1. Фармакокинетику трастузумаба эмтанзина и катаболитов, содержащих DM1, изучали после введения 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина пациентам с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, имеющим нормальную функцию печени (n=10), легкое (n=10, класс А по шкале Чайлд-Пью) и умеренное (n=8, класс В по шкале Чайлд-Пью) нарушение функции печени.

Плазменные концентрации DM1 и катаболитов, содержащих DM1 (Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1), были низкими и сопоставимыми у пациентов с нарушением и без нарушения функции печени.

Системные экспозиции (AUC) трастузумаба эмтанзина во время 1-го цикла у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени были приблизительно на 38 % и 67 % ниже экспозиций у пациентов с нормальной функцией печени, соответственно. Во время 3-го цикла терапии экспозиция трастузумаба эмтанзина (AUC) после повторного введения у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени находилась в пределах значений, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

Исследования трастузумаба эмтанзина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились.

## Другие особые категории пациентов

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что раса не влияет на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Ввиду того, что большинство пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин в клинических исследованиях, являлись женщинами, влияние пола на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина формально не оценивалось.

## **Фармакодинамика**

### *Механизм действия*

Кадсила (трастузумаб эмтанзин) - конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное майтанзина), ковалентно связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC (4-(N- малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). Эмтанзин представляет собой комплекс DM1-MCC. Среднее количество молекул DM1, конъюгированных с каждой молекулой трастузумаба, составляет 3.5.

Трастузумаб эмтанзин селективно взаимодействует с рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2), тем самым ускоряя доставку DM1 на внутриклеточном уровне непосредственно к опухолевым клеткам. После связывания с HER2 трастузумаб эмтанзин попадает внутрь клетки и подвергается опосредованной рецептором интернализации и последующей деградации в лизосомах, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (главным образом, комплекса лизин-MCC-DM1).

Механизм действия трастузумаба эмтанзина является сочетанием механизмов действия трастузумаба и DM1:

- Трастузумаб эмтанзин, как и трастузумаб, связывается с доменом IV внеклеточного домена HER2, а также с рецепторами Fcγ и белком комплемента C1q. Трастузумаб эмтанзин, подобно трастузумабу, предотвращает «слушивание» внеклеточного домена HER2 с поверхности клетки, ингибирует передачу внутриклеточного сигнала по пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), а также способствует активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) в клетках рака молочной железы человека с гиперэкспрессией HER2.
- DM1, цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина, связывается с тубулином и подавляет его полимеризацию. Благодаря действию цитотоксического компонента трастузумаб эмтанзин, как и DM1, вызывает блокаду клеточного цикла в фазе G2/M, что в итоге приводит к апоптозу. Результаты исследования цитотоксичности DM1 *in vitro* продемонстрировали, что активность DM1 в 20-200 раз превышает активность таксанов и алкалоидов барвинка.
- Структура линкера MCC позволяет ограничить системное высвобождение DM1 и способствует его направленной доставке внутрь клеток, что подтверждается очень низким содержанием свободного DM1 в плазме крови.

## **Показания к применению**

### *Метастатический рак молочной железы*

Препарат Кадсила применяется в виде монотерапии после предшествующей химиотерапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы.

## **Способ применения и дозы**

Применение препарата Кадсила должно проводиться только под наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний.

Пациенты, получающие лечение трастузумабом эмтанзином, должны иметь HER2-положительный статус опухоли, определяемый как 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации  $\geq 2.0$  по результатам гибридизации *in situ* (ISH), проводимых с помощью медицинского изделия для диагностики *in vitro* (IVD), имеющего маркировку CE. При отсутствии подобного медицинского изделия статус HER2 должен определяться с помощью другого утвержденного метода.

**В целях предотвращения ошибок в назначении препарата, перед его применением необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что используемый для приготовления и введения препарат представляет собой препарат Кадсила (трастузумаб эмтанзин), а не препарат Герцептин (трастузумаб).**

### *Дозировка*

Рекомендуемая доза препарата Кадсила составляет 3.6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели (21-дневный цикл) в виде внутривенной капельной инфузии. Терапию препаратом следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первую дозу рекомендуется вводить в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии. Необходимо наблюдение за пациентом во время первой инфузии и, по меньшей мере, в течение 90 минут после ее окончания на предмет появления лихорадки, озноба или других инфузионных реакций. Также необходим тщательный осмотр места введения препарата на предмет возможного образования подкожных инфильтратов.

Если предшествующая инфузия переносилась хорошо, то следующие инфузии можно проводить в течение 30 минут, продолжая наблюдение за пациентом в течение как минимум 30 минут после окончания инфузии.

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата Кадсила при появлении у пациента признаков инфузионной реакции. В случае возникновения угрожающей жизни инфузионной реакции терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить.

Лекарственные препараты для терапии возможных инфузионных реакций

аллергического/анафилактического типа, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения.

*Пропуск в плановом введении*

При пропуске в плановом введении трастузумаба эмтанзина, необходимо как можно раньше ввести препарат в рекомендуемой дозе; не следует ждать следующего запланированного цикла. График введений препарата должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.

*Коррекция дозы*

Возможными мерами по устранению симптомов нежелательных реакций являются снижение дозы, временный перерыв в лечении или полное прекращение терапии препаратом Кадсила. Соответствующие рекомендации приведены ниже в Таблицах 1-5.

Если дозу препарата Кадсила пришлось снизить, то при последующих введениях увеличивать ее нельзя.

**Таблица 1. Схема снижения дозы препарата Кадсила**

<b>Правила снижения дозы (начальная доза 3.6 мг/кг)</b>	<b>Рекомендуемая доза</b>
Первое снижение дозы	3 мг/кг
Второе снижение дозы	2.4 мг/кг
Необходимость дальнейшего снижения дозы	Полностью прекратить терапию

**Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила при повышении активности печеночных аминотрансфераз (АСТ/АЛТ)**

<b>Степень 2 (<math>&gt; 2.5 - \leq 5 \times</math> ВГН)</b>	<b>Степень 3 (<math>&gt; 5 - \leq 20 \times</math> ВГН)</b>	<b>Степень 4 (<math>&gt; 20 \times</math> ВГН)</b>
Коррекция дозы не требуется.	Прервать терапию до тех пор, пока уровни АСТ/АЛТ не восстановятся до степени $\leq 2$ ( $> 2.5 - \leq 5 \times$ ВГН), затем снизить дозу (см. Таблицу 1).	Полностью прекратить терапию

АЛТ = аланинаминотрансфераза; АСТ = аспартатаминотрансфераза; ВГН = верхняя граница нормы.

**Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы при гипербилирубинемии**

<b>Степень 2 (<math>&gt; 1.5 - \leq 3 \times</math> ВГН)</b>	<b>Степень 3 (<math>&gt; 3 - \leq 10 \times</math> ВГН)</b>	<b>Степень 4 (<math>&gt; 10 \times</math> ВГН)</b>
--	---	--

Прервать терапию до тех пор, пока уровни общего билирубина не восстановятся до степени $\leq 1$ ( $> \text{ВГН} - 1.5 \times \text{ВГН}$ ). Коррекция дозы не требуется.	Прервать терапию до тех пор, пока уровни общего билирубина не восстановятся до степени $\leq 1$ ( $> \text{ВГН} - 1.5 \times \text{ВГН}$ затем снизить дозу (см. Таблицу 1)).	Полностью прекратить терапию
--	---	------------------------------

ВГН = верхняя граница нормы.

**Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы препарата при тромбоцитопении**

Степень 3 (от 25000 до $< 50000/\text{мм}^3$ )	Степень 4 ( $< 25000/\text{мм}^3$ )
Прервать терапию до тех пор, пока количество тромбоцитов не восстановится до степени $\leq 1$ ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ). Коррекция дозы не требуется.	Прервать терапию до тех пор, пока количество тромбоцитов не восстановится до степени $\leq 1$ ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем снизить дозу (см. Таблицу 1).

**Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы препарата при дисфункции левого желудочка**

ФВЛЖ $< 40\%$	ФВЛЖ $> 45\%$	ФВЛЖ $40\% - \leq 45\%$ и снижение $< 10\%$ по сравнению с исходным значением	ФВЛЖ $40\% - \leq 45\%$ и снижение $\geq 10\%$ по сравнению с исходным значением	Симптоматическая ЗСН
Прервать терапию.  Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При повторном определении ФВЛЖ $< 40\%$ полностью прекратить терапию.	Продолжить терапию	Продолжить терапию.  Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели.	Прервать терапию.  Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ не восстановилась до значений в пределах $10\%$ по сравнению с исходным значением, следует полностью прекратить лечение.	Полностью прекратить терапию

ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ЗСН – застойная сердечная недостаточность

### *Периферическая нейропатия*

При развитии периферической нейропатии 3 и 4 степени тяжести терапию препаратом Кадсила следует прервать до разрешения симптомов до уровня  $\leq 2$  степени. В случае повторного назначения препарата его дозу можно снизить в соответствии со схемой снижения дозы препарата Кадсила (см. Таблицу 1).

#### *Пациенты пожилого возраста*

Коррекции начальной дозы препарата Кадсила у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет не требуется. Эффективность и безопасность применения препарата у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет не установлены ввиду недостаточного количества данных для этой подгруппы. Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, возраст не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина.

#### *Почечная недостаточность*

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция начальной дозы не требуется. Необходимость в снижении дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью установить невозможно ввиду недостаточности данных, поэтому за такими пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение.

#### *Печеночная недостаточность*

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция начальной дозы не требуется. Исследования трастузумаба эмтанзина у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводились. При применении препарата у пациентов с нарушением функции печени следует проявлять осторожность в связи с известной гепатотоксичностью препарата.

#### *Применение у детей*

Эффективность и безопасность препарат у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена, так как применение трастузумаба эмтанзина в рамках данной популяции не является релевантным с точки зрения показания к применению (метастатический рак молочной железы (мРМЖ)).

#### Способ применения

Восстановление и разведение препарата Кадсила должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом. Препарат Кадсила вводят только внутривенно капельно. Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя.

#### *Приготовление концентрата*

Приготовление раствора следует проводить в асептических условиях и придерживаться соответствующих правил приготовления химиотерапевтических лекарственных препаратов.

Восстановленный раствор препарата Кадсила должен разводиться в инфузионных пакетах, изготовленных из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (без содержания ПВХ или латекса).

При проведении инфузии с использованием 0.9 % раствора натрия хлорида обязательно применение инфузионной системы со встроенным инфузионным фильтром из полиэфирсульфона (PES) с диаметром пор 0.2-0.22 мкм.

- Используя стерильный шприц, медленно вводят 5 мл стерильной воды для инъекций в 100 мг флакон, или 8 мл стерильной воды для инъекций в 160 мг флакон трастузумаба эмтанзина.
- Осторожно покачивают флакон до полного растворения лиофилизата. **НЕ ВСТРЯХИВАТЬ!**

Восстановленный концентрат перед введением необходимо визуально осмотреть на предмет наличия твердых частиц и изменения цвета. В восстановленном концентрате не должно быть видимых твердых частиц, он должен быть прозрачным или иметь слабую опалесценцию. Цвет восстановленного концентрата от бесцветного до бледно-коричневого. Не следует использовать препарат, если восстановленный концентрат содержит видимые частицы, а также если он мутный, или изменил свой цвет.

*Приготовление раствора для инфузии:*

Необходимо рассчитать требуемый объем концентрата из расчета 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина/кг массы тела (см. раздел *Коррекция дозы*):

$$\text{Объем (мл)} = \frac{\text{Масса тела (кг)} \times \text{доза (мг/кг)}}{20 \text{ мг/мл (концентрация восстановленного раствора)}}$$

Соответствующее количество концентрата набирают из флакона и добавляют к 250 мл 0.45 % или 0.9 % физиологического раствора. Не следует использовать раствор декстрозы (5 %). 0.45 % физиологический раствор можно использовать без встроенного фильтра с полиэфирсульфоном (ПЭС) в 0.22 микрона. Если для инфузии используется 0.9 % физиологический раствор, требуется встроенный фильтр с полиэфирсульфоном (ПЭС) в 0.20 или 0.22 микрона. Инфузию следует начать немедленно после приготовления раствора.

*Несовместимость*

Не следует использовать раствор декстрозы (5 %) для приготовления раствора, так как он вызывает агрегацию белка.

Трастузумаб эмтанзин не следует разбавлять или смешивать с другими препаратами.

*Хранение и утилизация*

Восстановленный препарат не содержит консервантов и предназначен только для разового использования. Неиспользованное количество раствора подлежит уничтожению.

Разведенный в инфузионных пакетах, содержащих раствор хлорида натрия в концентрации 9 мг/мл (0.9 %) или в концентрации 4.5 мг/мл (0.45 %), сохраняет стабильность в течение максимум 24 часов при температуре 2 - 8 °C при условии, что приготовление раствора проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. Если раствор разводят в 0.9 % растворе хлорида натрия, в нем при хранении могут обнаруживаться взвешенные частицы. Любое неиспользованное через 24 часа количество препарата утилизируют.

## **Побочные действия**

### Краткое описание профиля безопасности

Безопасность трастузумаба эмтанзина оценивалась в клинических исследованиях у 1871 пациента с раком молочной железы. В рамках данной популяции:

- самыми распространенными серьезными нежелательными лекарственными реакциями (НЛР) ( $> 0.5$  % пациентов) являлись кровотечения, повышение температуры тела, одышка, костно-мышечная боль, тромбоцитопения, боли в животе и рвота.
- самыми распространенными НЛР ( $\geq 25$  %) всех типов тяжести являлись тошнота, повышенная утомляемость и головная боль. Большинство НЛР относились к реакциям 1-2 степеней тяжести.
- самыми распространенными ( $> 2$  %) нежелательными реакциями 3-й и и более высоких степеней тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTCAE), версия 3.0, являются тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечные боли и кровотечения.

### Табличный перечень нежелательных реакций

Данные по НЛР, зарегистрированным у 1871 пациента, получавших лечение трастузумабом эмтанзином, представлены в таблице 6. Перечисленные ниже НЛР указаны в разрезе системно-органный класса (СОК) по классификации Медицинского словаря нормативно-правовой деятельности (MedDRA) и категорий частоты возникновения. Частота определяется следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), иногда ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). В рамках каждой категории частоты нежелательные реакции указаны в порядке снижения степени их серьезности. Для оценки токсичности НЛР использовались критерии NCI-CTCAE.

**Таблица 6 Перечень НЛР у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин**

<b>Класс систем органов</b>	<b>Очень часто</b>	<b>Часто</b>	<b>Иногда</b>
<b>Инфекционные и паразитарные заболевания</b>	инфекция мочевых путей		
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>	тромбоцитопения, анемия	нейтропения, лейкопения	
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>		лекарственная гиперчувствительность	
<b>Нарушения обмена веществ и питания</b>	гипокалиемия		

<b>Нарушения психики</b>	бессонница		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	периферическая нейропатия, головная боль	головокружение, нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия),	
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>		сухость глаз, конъюнктивит, затуманивание зрения, повышенное слезоотделение	
<b>Нарушения со стороны сердца</b>		дисфункция левого желудочка	
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	кровотечения	повышение артериального давления	
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>	носовое кровотечение, кашель, одышка		пневмонит (ИБЛ)
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе	диспепсия, кровоточивость десен	
<b>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</b>			явления гепатотоксичности, печеночная недостаточность, узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>	сыпь	зуд, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенная эритродизестезия, крапивница	
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и</b>	костно-мышечная боль, артралгия, миалгия		
<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб	периферические отеки	экстравазация в месте инфузии

<b>Лабораторные и инструментальные данные</b>	повышение активности печеночных аминотрансфераз	повышение активности щелочной фосфатазы в крови	
<b>Травмы, отравления и осложнения процедур</b>		инфузионные реакции	

### Описание некоторых нежелательных реакций

#### *Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АСТ/АЛТ)*

В клинических исследованиях у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, наблюдалось повышение сывороточных уровней трансаминаз 1-4. Подобные повышения уровней обычно были временными. Также наблюдался эффект накопления трансаминаз, который в большинстве случаев был обратимым после прекращения терапии. Повышенные уровни трансаминаз наблюдались у 24.3 % пациентов, участвовавших в клинических исследованиях. Повышение уровней АСТ и АЛТ 3-4 степени было зарегистрировано у 4.2 % и 2.7 % пациентов, соответственно, и обычно возникало в течение первых циклов терапии (1-6). Как правило, нарушения функции печени степени  $\geq 3$  не были связаны с неблагоприятным исходом лечения; значения уровней печеночных аминотрансфераз, полученные на стадии последующего наблюдения, свидетельствовали об улучшении функции печени, что позволяло пациентам продолжить участие в исследовании и получать назначенный препарат в такой же или сниженной дозе. Не наблюдалось зависимости между экспозицией (AUC) трастузумаба эмтанзина, максимальной концентрацией трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови ( $C_{max}$ ), суммарной экспозицией трастузумаба (AUC),  $C_{max}$  DM1 и повышением уровней трансаминаз.

#### *Дисфункция левого желудочка*

В клинических исследованиях частота случаев дисфункции левого желудочка на фоне терапии трастузумабом эмтанзином составила 2 %. В большинстве случаев наблюдалось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка 1 или 2 степени. Случаи дисфункции левого желудочка 3 или 4 степени тяжести наблюдались с частотой 0.4 %. Дополнительный мониторинг фракции выброса левого желудочка рекомендуется у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 45$  % (рекомендации по коррекции дозы в случае нарушения функции левого желудочка указаны в Таблице 5).

#### *Инфузионные реакции*

Инфузионные реакции характеризуются одним или несколькими из следующих симптомов: «приливы», озноб, повышение температуры тела, одышка, артериальная гипотензия, хрипы, бронхоспазм и тахикардия. Частота инфузионных реакций в клинических исследованиях составила 4.0 %, было зарегистрировано 6 реакций 3-й степени и ни одной реакции 4-й степени тяжести. Время разрешения симптомов инфузионных реакций составляло, как правило, от нескольких часов до 1 дня после окончания инфузии. Не наблюдалось зависимости частоты развития инфузионных реакций от дозы.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Частота реакций гиперчувствительности составила в клинических исследованиях 2.6 %, было зарегистрировано по одной реакции 3-й и 4-й степеней тяжести. Как правило, в большинстве случаев реакции гиперчувствительности были легкой и средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения.

#### *Геморрагии*

Случаи геморрагий тяжелой степени (степень тяжести  $\geq 3$ ) отмечались у 2.2 % пациентов, принимавших трастузумаб эмтанзин в клинических исследованиях. В некоторых случаях пациенты имели тромбоцитопению или получали антикоагулянтную или антиагрегантную терапию; в остальных случаях известных дополнительных факторов риска не было. Также сообщалось о кровотечениях с летальным исходом.

#### *Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения, или снижение количества тромбоцитов, наблюдалась у 24.9 % пациентов, которые получали трастузумаб эмтанзин в клинических исследованиях, и являлась самой распространенной нежелательной реакцией, по причине которой пациенты прекращали терапию (2.6 %). Большая часть случаев тромбоцитопении была 1 или 2 степени тяжести (число тромбоцитов  $\geq 50000/\text{мм}^3$ ), при этом наиболее низкое содержание тромбоцитов наблюдалось на 8-ой день после введения препарата. В последующие дни данный показатель увеличивался и достигал 0 или 1 степени тяжести ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ) к моменту следующего введения трастузумаба эмтанзина. Отмечалась более высокая частота и степень тяжести случаев тромбоцитопении у пациентов – выходцев из стран Азии. Независимо от расы частота случаев тромбоцитопении 3 и 4 степени ( $< 50000/\text{мм}^3$ ) на фоне терапии трастузумабом эмтанзином составила 8.7 %.

#### *Иммуногенность*

Как и в случае со всеми терапевтическими белками, возможно развитие иммунного ответа на трастузумаб эмтанзин. В общей сложности у 836 пациентов, участвовавших в шести клинических исследованиях, несколько раз в течение терапии брались анализы на антитела к трастузумабу эмтанзину. У 5.3 % (44/836) пациентов обнаруживались антитела к трастузумабу эмтанзину в одной и более временных точках после введения препарата. Клиническая значимость образования антител к трастузумабу эмтанзину не установлена.

#### *Экстравазация*

В клинических исследованиях у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, наблюдались вторичные реакции, связанные с попаданием препарата под кожу. Данные явления наиболее часто возникали в течение первых 24 часов после инфузии и обычно были легкой степени тяжести. К таким реакциям относились эритема, болезненность, раздражение кожи, боль или отек в месте введения. Специфическое лечение симптомов экстравазации препарата Кадсила в настоящее время отсутствует.

#### Изменения в лабораторных показателях

В Таблице 6 перечислены нарушения лабораторных показателей, которые наблюдались у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин в клиническом исследовании TDM4370g/BO21977.

**Таблица 6. Нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении трастузумаб эмтанзина в исследовании TDM4370g/BO21977**

Параметр	Трастузумаб эмтанзин		
	Все степени (%)	Степень 3 (%)	Степень 4 (%)
<b>Показатели функции печени</b>			
Повышение концентрации билирубина	21	< 1	0
Повышение активности АСТ	98	8	< 1
Повышение активности АЛТ	82	5	< 1
<b>Гематологические показатели</b>			
Снижение количества тромбоцитов	85	14	3
Снижение концентрации гемоглобина	63	5	1
Снижение числа нейтрофилов	41	4	< 1
<b>Калий</b>			
Снижение концентрации калия	35	3	<1

### Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ
- беременность и период лактации
- пациенты в возрасте 75 лет и старше
- детский и подростковый возраст до 18 лет

### Лекарственные взаимодействия

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

Исследования метаболизма *in vitro* в микросомах печени человека свидетельствуют о том, что DM1, компонент трастузумаба эмтанзина, метаболизируется в основном изоферментом CYP3A4 и, в меньшей степени, изоферментом CYP3A5. Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, атазанавира, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина и вориконазола) и препарата Кадсила из-за возможного увеличения экспозиции и токсических проявлений DM1. Следует рассмотреть альтернативный лекарственный препарат, ингибирующее влияние которого на изофермент CYP3A4 минимально или отсутствует. Если применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 необходимо, следует рассмотреть возможность отложить терапию препаратом Кадсила до выведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно 3 периода полувыведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4). Если терапию трастузумабом эмтанзином нельзя отложить, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития побочных реакций при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

## **Особые указания**

В целях повышения качества прослеживаемости биологических лекарственных средств, название назначаемого препарата должно быть понятным образом записано в истории болезни пациента.

**В целях предотвращения ошибок в назначении препарата, перед его применением необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что используемый для приготовления и введения препарат представляет собой препарат Кадсила (трастузумаб эмтанзин), а не препарат Герцептин (трастузумаб).**

### *Легочная токсичность*

При применении препарата Кадсила в клинических исследованиях зарегистрированы случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), в частности, пневмонита. Некоторые из них приводили к развитию острого респираторного дистресс-синдрома или к летальному исходу. Симптомы ИБЛ включают одышку, кашель, повышенную утомляемость и инфильтраты в легких.

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если диагностирована диффузная интерстициальная болезнь легких или пневмонит.

У пациентов с одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией, повышен риск развития нарушений со стороны легких.

### *Гепатотоксичность*

Гепатотоксичность трастузумаба эмтанзина в клинических исследованиях в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности аминотрансфераз (трансаминит) 1-4 степени. Повышение уровней трансаминаз обычно носило временный характер, максимальные концентрации наблюдались через 8 дней после введения дозы препарата, после чего уровни восстанавливались до 1-й степени тяжести (или ниже) до начала следующего цикла терапии. Также наблюдался эффект накопления трансаминаз (доля пациентов с нарушением уровней АЛТ/АСТ 1-2 степени увеличивается после каждого следующего цикла лечения).

У пациентов с повышенной активностью трансаминаз уровни АЛТ/АСТ, как правило, восстанавливались до 1-й степени (или до нормы) в течение 30 дней после получения последней дозы трастузумаба эмтанзина.

Отмечены также случаи серьезных гепатобилиарных нарушений, в частности, узловой регенеративной гиперплазии (УРГ) печени, а также фатального лекарственно-индуцированного поражения печени. Сопутствующие заболевания, а также одновременное применение препаратов с установленным риском токсического воздействия на печень являются возможными дополнительными факторами риска.

Следует оценивать функцию печени перед началом терапии, а также перед каждым последующим введением трастузумаба эмтанзина.

У пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, были выявлены случаи УРГ печени по результатам проведенной биопсии печени. УРГ – редкое заболевание печени, характеризующееся обширной доброкачественной трансформацией

паренхимы печени в небольшие регенеративные узлы; УРГ может приводить к развитию нецирротического генеза. Диагноз УРГ может быть подтвержден только с помощью гистопатологического анализа. Возможность наличия УРГ должна приниматься во внимание у всех пациентов, имеющих клинические симптомы портальной гипертензии и/или признаки, указывающие на возможный цирроз, выявляемые с помощью компьютерной томографии (КТ) печени; при этом у таких пациентов уровни трансаминаз могут быть в норме и не иметься других клинических проявлений цирроза. В случае постановки диагноза УРГ терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить.

Эффективность и безопасность трастузумаба эмтанзина не изучены у пациентов с активностью аминотрансфераз  $> 2.5 \times$  ВГН или концентрацией общего билирубина  $> 1.5 \times$  ВГН перед началом лечения. Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить в случае повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови  $> 3 \times$  ВГН при общем билирубине  $> 2 \times$  ВГН. Лечение пациентов с нарушениями функции печени следует проводить с особой осторожностью.

#### *Дисфункция левого желудочка*

На фоне терапии препаратом Кадсила повышается риск развития дисфункции левого желудочка. Регистрировались случаи ФВЛЖ  $< 40 \%$ , что свидетельствует о возможном риске развития симптоматической застойной сердечной недостаточности. Факторами риска развития кардиологических нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях трастузумаба в адъювантной терапии, были: возраст  $> 50$  лет, низкое значение ФВЛЖ перед началом лечения ( $< 55 \%$ ), низкое значение ФВЛЖ до или после адъювантной терапии паклитакселом, предшествующее или одновременное применение гипотензивных препаратов, предшествующая терапия антрациклинами и высокий индекс массы тела ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ).

Перед назначением препарата Кадсила, а также на протяжении терапии с рекомендуемой частотой 1 раз в 3 месяца следует проводить стандартное кардиологическое обследование, включая эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию. В клинических исследованиях исходное значение ФВЛЖ у пациентов составляло  $\geq 50\%$ . Не изучались эффективность и безопасность лечения препаратом Кадсила у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе; одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; при серьезных нарушениях сердечного ритма, требующих лекарственной терапии; с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, которые развились в течение 6 месяцев до начала лечения. В случае развития дисфункции левого желудочка следует отложить введение препарата Кадсила или полностью отменить терапию.

#### *Инфузионные реакции*

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития инфузионных реакций, безопасность и эффективность препарата Кадсила не установлены; лечение трастузумабом эмтанзином таким пациентам не рекомендовано.

В ходе лечения препаратом Кадсила, в особенности во время первой инфузии, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития инфузионных реакций.

Инфузионные реакции (вызванные высвобождением цитокинов) проявлялись одним или несколькими симптомами: «приливами», ознобом, повышением температуры тела, одышкой, артериальной гипотензией, хрипами, бронхоспазмом и тахикардией. В среднем наблюдавшиеся инфузионные реакции были нетяжелыми и в большинстве случаев симптомы разрешались в течение нескольких часов или 1-го дня после окончания инфузии.

При развитии клинически значимой реакции на инфузию терапию препаратом Кадсила следует прервать до полного разрешения симптомов. При возобновлении введения препарата следует внимательно наблюдать за пациентом. Решение о возобновлении терапии у пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует принимать с учетом клинической оценки степени тяжести наблюдавшейся реакции. При возникновении инфузионной реакции, угрожающей жизни, лечение трастузумабом эмтанзином следует полностью отменить.

#### *Реакции гиперчувствительности*

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития реакций гиперчувствительности, безопасность и эффективность препарата Кадсила не установлены; лечение трастузумабом эмтанзином таким пациентам не рекомендовано.

В ходе лечения препаратом Кадсила следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития реакций гиперчувствительности/аллергических реакций, клинические проявления которых могут быть схожими с клиническими проявлениями инфузионных реакций. В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина сообщалось о серьезных анафилактических реакциях. Препараты для лечения симптомов данных реакций, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения. В случае истинной реакции гиперчувствительности (характерно увеличение степени тяжести при последующих инфузиях) терапию препаратом Кадсила следует полностью отменить.

#### *Геморрагии*

На фоне терапии трастузумабом эмтанзином сообщалось о случаях геморрагических явлений, включая кровоизлияния в головной мозг, кровотечения в респираторном и желудочно-кишечном тракте. Некоторые случаи оканчивались летальным исходом. В некоторых случаях пациенты имели тромбоцитопению или получали антикоагулянтную или антиагрегантную терапию; в остальных случаях известных дополнительных факторов риска не было. Следует с осторожностью применять указанные препараты и тщательно наблюдать за пациентами при необходимости их совместного назначения.

#### *Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения, или снижение числа тромбоцитов, часто регистрировалась у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, и являлась самой распространенной нежелательной реакцией, вследствие которой пациенты

прекращали терапию. В клинических исследованиях частота развития и степень тяжести тромбоцитопении была выше у пациентов азиатской этнической принадлежности.

Рекомендуется оценивать количество тромбоцитов перед каждым введением препарата трастузумаба эмтанзина. Во время лечения следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых количество тромбоцитов составляет  $\leq 100000/\text{мм}^3$ , а также за пациентами, получающими лечение антикоагулянтами (например, варфарин, гепарин, в том числе низкомолекулярные гепарины). Эффективность и безопасность терапии препаратом Кадсила у пациентов с количеством тромбоцитов  $\leq 100000/\text{мм}^3$  перед назначением терапии не установлены. В случае развития тромбоцитопении 3 и более степени тяжести ( $< 50000/\text{мм}^3$ ) терапию препаратом Кадсила следует прервать до разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего 1-й степени тяжести ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ).

#### *Нейротоксичность*

В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина зарегистрированы случаи периферической нейропатии (в основном сенсорной), большинство из которых имели 1-ю степень тяжести. Пациенты с периферической нейропатией 3-й и более высоких степеней тяжести исключались из клинических исследований. Лечение препаратом Кадсила следует прервать в случае развития периферической нейропатии 3 или 4 степени тяжести до полного разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего  $\leq 2$  степени тяжести. Необходимо проводить регулярный медицинский осмотр на предмет развития признаков или симптомов нейротоксичности.

#### *Содержание натрия*

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 мМоль натрия (23 мг) на одну дозу, т.е. фактически может считаться препаратом, не содержащим натрия.

### **Передозировка**

Антидот для лечения передозировки препаратом Кадсила неизвестен. В случае превышения рекомендуемой дозы трастузумаба эмтанзина необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет появления признаков или симптомов нежелательных реакций, связанных с фармакологическим действием препарата, и назначение соответствующего симптоматического лечения. Сообщалось о случаях превышения дозы препарата Кадсила, большинство из которых сопровождалось тромбоцитопенией. Известен случай летального исхода, который наступил спустя примерно 3 недели после ошибочного введения пациенту трастузумаба эмтанзина в дозе 6 мг/кг, однако причина смерти, а также связь с трастузумабом эмтанзином не установлены.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 100 мг и 160 мг препарата помещают во флаконы бесцветного стекла типа 1, укупоренные пробкой из бутилкаучука с покрытием из фтористого полимера и алюминиевым колпачком с пластиковой крышкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

**Условия хранения**

При температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.  
Хранить в недоступном для детей месте!

**Срок хранения**

3 года

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель и упаковщик**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Кайзераугст, Швейцария  
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

**Владелец регистрационного удостоверения**

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

**Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Рош Казахстан»

А26А3D8, г. Алматы, Республика Казахстан, ул. Луганского, 137, бизнес центр «Керуен»

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: [kz.safety@roche.com](mailto:kz.safety@roche.com), [kz.quality@roche.com](mailto:kz.quality@roche.com)