

# Кадсила - Kadcyla (Трастузумаб эмтанзин)

Препарат Кадсила® в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали трастузумаб и таксан по отдельности или в комбинации. Пациенты должны отвечать следующим условиям:- Ранее получали терапию местно-распространенной или метастатической болезни или- Развился рецидив заболевания в течение или в пределах шести месяцев от момента завершения адъювантной терапии.

**Формы выпуска:** лиофилизат

**МНН:** Трастузумаб эмтанзин

**ФТГ:** Мибп-антитела моноклональные

## Состав

1 флакон (100 мг) содержит:

*действующее вещество:* трастузумаб эмтанзин - 100 мг. После восстановления лиофилизата 5.0 мл стерильной водой для инъекций 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина;

*вспомогательные вещества:* сахароза - 318.0 мг, янтарная кислота - 6.3 мг, натрия гидроксид - 2.4 мг, полисорбат 20 - 1.1 мг.

1 флакон (160 мг) содержит:

*действующее вещество:* трастузумаб эмтанзин - 160 мг. После восстановления лиофилизата 8.0 мл стерильной водой для инъекций 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина;

*вспомогательные вещества:* сахароза – 514.0 мг, янтарная кислота – 10.1 мг, натрия гидроксид – 3.9 мг, полисорбат 20 – 1.7 мг.

## **Описание**

Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость, от бесцветного до слегка коричневатого цвета.

## **Показания к применению**

Препарат Кадсила® в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали трастузумаб и таксан по отдельности или в комбинации. Пациенты должны отвечать следующим условиям:- Ранее получали терапию местно-распространенной или метастатической болезни или- Развился рецидив заболевания в течение или в пределах шести месяцев от момента завершения адъювантной терапии.

## **Способ применения и дозировка**

Препарат Кадсила® должен назначаться исключительно врачом и вводится под контролем специалиста здравоохранения, обладающего опытом лечения пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями.

Пациенты, получающие трастузумаб эмтанзин, должны иметь HER2-позитивный статус опухоли, установленный иммуногистохимическим методом (ИГХ) с оценкой окрашивания 3+, или методом гибридизации *in situ* (ISH) с отношением сигналов  $\geq 2.0$ , оцененным с помощью медицинского оборудования для *in vitro* диагностики (IVD), соответствующего основным требованиям директив ЕС. Если такое оборудование не доступно, HER2-статус следует оценить альтернативным валидированным тестом.

Лекарственные средства для лечения аллергических/анафилактических реакций на инфузию, равно как и оборудование для экстренной помощи,

должны быть доступны для немедленного применения (см. раздел «Меры предосторожности»).

**В целях предотвращения ошибки лечения очень важно перед приготовлением раствора для введения тщательно проверить этикетку флакона и убедиться в том, что приготовленный и вводимый препарат является препаратом Кадсила® (трастузумаб эмтанзин), а не Герцептин (трастузумаб).**

Режим дозирования

Рекомендованная доза трастузумаба эмтанзина составляет 3,6 мг/кг массы тела, которая вводится внутривенно каждые 3 недели (21-дневный цикл). Пациенты должны получать лечение вплоть до прогрессирования заболевания либо до развития неприемлемой токсичности.

Начальная доза должна вводиться путем 90-минутной инфузии. Пациенты подлежат наблюдению в течение инфузии и, как минимум, последующих 90 минут на предмет появления лихорадки, озноба, либо иных инфузионных реакций. Во время введения препарата следует тщательно мониторировать место введения на предмет возможного образования подкожного инфильтрата (см. раздел «Побочное действие»).

В случае хорошей переносимости первого введения, последующие дозы трастузумаба эмтанзина могут вводиться путем 30 минутной инфузии. Пациенты подлежат наблюдению во время инфузии и, как минимум, в последующие 30 минут после введения.

Если у пациента развиваются симптомы инфузионной реакции (см. разделы «Меры предосторожности» и «Побочное действие»), то скорость введения трастузумаба эмтанзина должна быть снижена, либо введение временно остановлено. В случае развития жизнеугрожающих инфузионных реакций трастузумаб эмтанзин следует отменить.

*Изменение дозы*

Контроль над симптомами побочных реакций может потребовать временной остановки введения, снижения дозы или отмены лечения препаратом Кадсила®, согласно указаниям, приводимым в тексте и Таблицах 1-5.

Дозу препарата Кадсила® не следует повторно увеличивать после того, как было осуществлено ее снижение.

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

ВГН = верхняя граница нормы.

ФВЛЖ=Фракция выброса левого желудочка.

### *Отсроченное или пропущенное введение*

Если запланированное введение пропущено, оно должно быть осуществлено как можно скорее; не ожидайте следующего запланированного цикла. График введения должен быть скорректирован, чтобы поддерживать 3-недельный интервал между введениями. Следующая инфузия должна проводиться согласно рекомендациям по дозированию (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

### *Периферическая нейропатия*

Следует временно прекратить лечение трастузумабом эмтанзином пациентов с периферической нейропатией 3 или 4 степени до снижения  $\leq 2$  степени. При повторном курсе лечения может быть рассмотрено снижение дозы в соответствии с графиком снижения дозы (см. Таблицу 1).

### *Особые группы*

#### *Пациенты пожилого возраста*

Для пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет коррекции дозы не требуется. На данный момент имеется недостаточно информации, чтобы установить безопасность и эффективность препарата у пациентов  $\geq 75$  лет вследствие ограниченности данных в этой подгруппе. Популяционный фармакокинетический анализ свидетельствует о том, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина (см. разделы «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика»).

#### *Нарушение функции почек*

Для пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности

коррекции начальной дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Целесообразность корректировки дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности не может быть определена вследствие недостаточности сведений, таким образом, пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности подлежат тщательному наблюдению.

### *Нарушение функции печени*

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью корректировки стартовой дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью трастузумаб эмтанзин не изучался. Лечение пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью вследствие известной гепатотоксичности, наблюдавшейся при применении трастузумаба эмтанзина (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата Кадсила® у детей и подростков до 18 лет не установлены, поскольку не было соответствующего использования препарата по показанию метастатический рак молочной железы (МРМЖ) в педиатрической популяции.

### *Способ введения*

Препарат Кадсила® предназначен для внутривенного введения. Восстановление и разведение трастузумаба эмтанзина проводится специалистами здравоохранения и препарат вводится посредством внутривенной инфузии. Не вводить внутривенно струйно или болюсно.

За руководством по восстановлению и разведению лекарственного средства перед применением препарата см. раздел «Предосторожность при утилизации и обращении».

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из перечисленных в разделе «Состав лекарственного средства» вспомогательных веществ.

# Меры предосторожности

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов, в документации пациента должны быть четко указаны торговое наименование и номер серии применяемого препарата.

**В целях предотвращения ошибки лечения очень важно перед приготовлением раствора для введения тщательно проверить этикетку флакона и убедиться в том, что приготовленный и вводимый препарат является препаратом Кадсила® (трастузумаб эмтанзин), а не Герцептин® (трастузумаб).**

## *Легочная токсичность*

В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина сообщалось о случаях интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), включая пневмонит, приводящих иногда к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДС) или летальному исходу (см. раздел «Побочное действие»). Признаки и симптомы ОРДС включают затруднение дыхания, кашель, утомляемость и легочный инфильтрат.

Рекомендуется навсегда отменить лечение трастузумабом эмтанзином у пациентов с диагностированными ИЗЛ или пневмонитом.

Пациенты с одышкой в состоянии покоя как осложнения прогрессирующего злокачественного процесса и сопутствующих патологий могут иметь повышенный риск событий легочной токсичности.

## *Гепатотоксичность*

Гепатотоксичность, преимущественно в форме бессимптомного повышения концентраций трансаминаз в сыворотке крови (трансаминит 1-4 степени), наблюдалась в клинических испытаниях во время лечения трастузумабом эмтанзином (см. раздел «Побочное действие»). Повышение уровня трансаминаз, в основном, было преходящим с пиком роста на 8-й день после введения и последующим восстановлением до степени 1 или ниже к следующему циклу. Также наблюдался кумулятивный эффект в отношении трансаминаз (доля пациентов с увеличением АЛТ/АСТ 1-2 степени возрастает с последующими циклами).

В большинстве случаев у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз наблюдалось их восстановление до 1 степени или до нормального уровня в течение 30 дней после последнего введения трастузумаба эмтанзина (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, наблюдались серьезные гепатобилиарные нарушения, включая узловую регенеративную гиперплазию (УРГ) печени, некоторые из них с летальным исходом вследствие препарат-индуцированного повреждения печени. Полученные данные могли быть искажены сопутствующими заболеваниями и/или лекарственными средствами с установленным гепатотоксическим потенциалом.

Функция печени подлежит контролю перед началом лечения и каждым введением препарата. Пациенты с исходно повышенным уровнем АЛТ (например, из-за метастазов в печень) могут быть предрасположены к поражению печени с большим риском осложнений 3-5 степени или повышением уровней функциональных проб печени. Снижение дозы или прекращение лечения при повышении сывороточных трансаминаз и общего билирубина приводятся в разделе «Способ применения и дозировка».

Случаи узловой регенеративной гиперплазии (УРГ) печени были определены посредством биопсии печени пациентов, получавших лечение трастузумабом эмтанзином. УРГ является редким заболеванием печени, которое характеризуется распространенной доброкачественной трансформацией паренхимы печени в небольшие регенеративные узлы; УРГ может приводить к нецирротической портальной гипертензии. Диагноз УРГ может быть подтвержден только посредством патогистологического исследования. УРГ следует заподозрить у всех пациентов с клиническими симптомами портальной гипертензии и/или с картиной, напоминающей цирроз, наблюдаемой при компьютерной томографии (КТ), но с нормальным уровнем трансаминаз и отсутствием других проявлений цирроза. При диагностировании УРГ, лечение трастузумабом эмтанзином следует отменить навсегда.

Применение трастузумаба эмтанзина не исследовалось у пациентов с уровнем трансаминаз сыворотки крови  $>2.5 \times \text{ВГН}$  или общим билирубином  $>1.5 \times \text{ВГН}$  перед началом лечения. Следует навсегда отменить лечение у пациентов с уровнем трансаминаз сыворотки крови  $>3 \times \text{ВГН}$  и

сопутствующим общим билирубином  $>2 \times \text{ВГН}$ . Лечение пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью (см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Фармакокинетика»).

### *Дисфункция левого желудочка*

Пациенты, получающие лечение трастузумабом эмтанзином, подвержены повышенному риску развития дисфункции левого желудочка. У получавших лечение трастузумабом эмтанзином пациентов наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до  $< 40\%$  и поэтому имеется потенциальный риск появления симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (см. раздел «Побочное действие»). Основными факторами риска кардиальных осложнений, в том числе описанных в клинических исследованиях терапии трастузумабом при раке молочной железы, являются зрелый возраст ( $> 50$  лет), низкие значения ФВЛЖ ( $< 55\%$ ), низкие уровни ФВЛЖ перед или после адъювантной терапии паклитакселом, предшествовавшее или совместное применение антигипертензивных лекарственных средств, предшествовавшая терапия антрациклином и высокий ИМТ ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ).

Стандартное исследование сердечной функции (эхокардиограмма или радиоизотопная вентрикулография (MUGA)) следует проводить до начала лечения, а также регулярно (напр., каждые три месяца) в течение всего лечения. В клинических исследованиях пациенты исходно имели ФВЛЖ  $> 50\%$ . Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) в анамнезе, требующими лечения нарушениями сердечного ритма, с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе в течение 6 месяцев от момента рандомизации или с сохраняющейся одышкой в покое вследствие злокачественного образования, были исключены из клинических исследований. В случае дисфункции левого желудочка следует отложить введение препарата или, при необходимости, отменить лечение (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

### *Инфузионные реакции*

Лечение трастузумабом эмтанзином у пациентов, полностью прекративших прием трастузумаба вследствие развития инфузионных реакций (ИР), не изучалось; лечение таких пациентов трастузумабом эмтанзином не



рекомендуется. За пациентами следует тщательно наблюдать на предмет ИР, особенно при проведении первой инфузии. Сообщалось об инфузионных реакциях (вследствие высвобождения цитокинов), характеризующихся одним или более из следующих симптомов: покраснением, ознобом, лихорадкой, одышкой, гипотензией, свистящим дыханием, бронхоспазмом и тахикардией. В основном, данные симптомы не проявлялись в тяжелой форме (см. раздел «Побочное действие»). У большинства пациентов указанные реакции разрешились в течение от нескольких часов до 1 дня после прекращения инфузии. У пациентов с тяжелыми формами ИР лечение следует прервать до тех пор, пока признаки и симптомы не разрешатся. Решение о возобновлении лечения должно основываться на клинической оценке степени тяжести реакции. Лечение должно быть отменено навсегда в случае развития жизнеугрожающих ИР (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

#### *Реакции гиперчувствительности*

Лечение трастузумабом эмтанзином пациентов, полностью прекративших прием трастузумаба вследствие реакций гиперчувствительности, не изучалось; лечение трастузумабом эмтанзином данных пациентов не рекомендуется.

Пациенты подлежат пристальному наблюдению на предмет реакций гиперчувствительности / аллергических реакций, которые могут иметь те же клинические проявления, что и ИР. В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина наблюдались серьезные анафилактические реакции. Лекарственные средства для лечения данных реакций, равно как и оборудование для экстренной помощи, должны быть доступны для немедленного применения. В случае истинной реакции гиперчувствительности (при которой тяжесть возрастает с последующими инфузиями), лечение трастузумабом эмтанзином должно быть отменено навсегда.

#### *Кровотечение*

Зарегистрированы случаи геморрагических осложнений на фоне терапии препаратом Кадсила®, включая кровотечения в центральной нервной системе, органах дыхания и желудочно-кишечном тракте. Некоторые из этих

кровотечений привели к летальному исходу. В некоторых из наблюдаемых случаев пациенты получали также антикоагулянтную терапию, антитромбоцитарную терапию или имели тромбоцитопению, в остальных случаях дополнительные факторы риска неизвестны. Следует соблюдать осторожность при использовании данных лекарственных средств и предусмотреть дополнительный контроль, если применение такой комбинации необходимо по медицинским показаниям.

### *Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения, или уменьшение количества тромбоцитов, часто встречалась при лечении трастузумабом эмтанзином и являлась наиболее распространенной побочной реакцией, приводящей к прекращению лечения (см. раздел «Побочное действие»). В клинических испытаниях частота возникновения и тяжесть тромбоцитопении была выше у азиатских пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Рекомендуется контроль числа тромбоцитов перед каждым введением трастузумаба эмтанзина. Пациенты с тромбоцитопенией ( $\leq 100000/\text{мм}^3$ ) и пациенты, получающие антикоагулянтную терапию (напр., варфарин, гепарин, низкомолекулярные гепарины) подлежат пристальному контролю в период лечения трастузумабом эмтанзином. Трастузумаб эмтанзин не изучался у пациентов с исходным количеством тромбоцитов  $\leq 100000/\text{мм}^3$ . В случае падения количества тромбоцитов до степени 3 или более ( $\leq 50000/\text{мм}^3$ ), не следует вводить трастузумаб эмтанзин до восстановления до степени 1 ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ) (см. раздел «Способ применения и дозировка»).

### *Нейротоксичность*

В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина сообщалось о периферической нейропатии, в основном степени 1 и преимущественно сенсорной. Пациенты с исходной периферической нейропатией степени  $\geq 3$  были исключены из клинических исследований. Применение трастузумаба эмтанзина должно быть временно приостановлено у пациентов с периферической нейропатией степени 3 или 4 до разрешения симптомов или до снижения проявлений  $\leq 2$  степени. Пациенты подлежат клиническому наблюдению на предмет возникновения признаков и симптомов

нейротоксичности.

#### *Содержание натрия во вспомогательных веществах*

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон, т.е., по сути, «не содержит натрия».

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Официальных испытаний по взаимодействию не проводилось.

Исследования *invitro* метаболизма в микросомах печени человека указывают на то, что DM1, компонент трастузумаба эмтанзина, метаболизируется преимущественно CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A5. Совместного применения сильных ингибиторов CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, атазанавира, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина и вориконазола) с трастузумабом эмтанзином следует избегать из-за возможного увеличения концентрации DM1 и его токсичности. Следует рассмотреть альтернативное лекарственное средство с отсутствием или минимальным потенциалом ингибирования CYP3A4. Если совместное применение с сильными ингибиторами CYP3A4 неизбежно, по возможности следует прекратить лечение трастузумабом эмтанзином до выведения ингибиторов CYP3A4 из кровотока (примерно 3 периода полувыведения ингибиторов). Если одновременно применяется сильный ингибитор CYP3A4 и лечение трастузумабом эмтанзином не может быть отложено, следует пристально следить за пациентами в отношении развития у них побочных реакций.

## **Фертильность, беременность и лактация**

#### Мужская и женская контрацепция

Женщинам детородного возраста во время лечения трастузумабом эмтанзином и в течение 7 месяцев после введения последней дозы препарата надлежит применять эффективную контрацепцию. Пациентам мужского пола или их партнершам следует также использовать

эффективную контрацепцию.

### Беременность

Сведения о применении трастузумаба эмтанзина у беременных отсутствуют. Применение у беременной женщины трастузумаба, компонента трастузумаба эмтанзина, может наносить вред плоду и приводить к его гибели. В постмаркетинговом периоде использования трастузумаба сообщалось о случаях олигогидрамниона, иногда сопряженных с летальной гипоплазией легких. Испытания на животных майтанзина, химически близкого вещества того же майтанзиноидного класса, что и DM1, указывают на то, что DM1, ингибирующий микротрубочки цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина, может быть тератогенным и потенциально эмбриотоксичным (см. раздел «Доклинические данные по безопасности»).

Введение трастузумаба эмтанзина беременным женщинам не рекомендовано, женщины также должны быть информированы до начала беременности о возможном вреде для плода. Забеременевшим женщинам следует незамедлительно связаться со своим доктором. Если беременная женщина получает лечение трастузумабом эмтанзином, рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение за ней многопрофильной бригадой.

### Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли трастузумаб эмтанзин с грудным молоком человека. Поскольку многие препараты выводятся с грудным молоком, существует большая вероятность серьезных побочных реакций у грудных детей, женщинам следует прекратить грудное вскармливание до начала лечения трастузумабом эмтанзином. Женщины могут начать грудное вскармливание через 7 месяцев после завершения лечения.

### Фертильность

Исследований с трастузумабом эмтанзином по репродуктивной токсикологии и тератогенезу не проводилось.

# Влияние на способность управлять автотранспортом и механизмами

Трастузумаб эмтанзин не оказывает влияния или влияет незначительно на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

Значимость таких указанных побочных реакций как утомляемость, головная боль, головокружение и нечеткость зрения для способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами неизвестна. Пациентам с инфузионными реакциями следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до утихания симптомов.

## Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность трастузумаба эмтанзина оценивалась в клинических исследованиях 1871 пациентов, страдающих раком молочной железы. В данной группе пациентов:- самыми частыми серьезными нежелательными реакциями ( $> 0.5\%$  пациентов) были кровотечение, лихорадка, одышка, мышечно-скелетная боль, тромбоцитопения, абдоминальная боль и рвота.- самыми частыми нежелательными реакциями (НР) ( $\geq 25\%$ ) при применении трастузумаба эмтанзина были тошнота, утомляемость и головная боль. Большинство наблюдаемых НР были 1 или 2 степени тяжести.- самыми частыми НР степени  $\geq 3$  ( $> 2\%$ ) согласно общим терминологическим критериям побочных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE) были тромбоцитопения, повышение трансаминаз, анемия, нейтропения, утомляемость, гипокалиемия, мышечно-скелетная боль и кровотечение.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата трастузумаб эмтанзин у 1871 пациента, представлены в Таблице 6. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органный классификацией (СОК) медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения. Частота

возникновения классифицирована следующим образом: 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 ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого СОК расположены в порядке уменьшения степени их серьезности. О побочных реакциях сообщалось с использованием шкалы Национального института рака (NCI CTCAE) для оценки токсичности.

Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Повышение уровня трансаминаз (АСТ/АЛТ)*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином наблюдалось повышение уровня трансаминаз сыворотки крови (Степень 1-4) (см. раздел «Меры предосторожности»). Повышение уровня трансаминаз было преимущественно временным. Наблюдался кумулятивный эффект трастузумаба эмтанзина на трансаминазы и, как правило, нивелирующийся после прекращения лечения. В клинических исследованиях сообщалось о повышении уровня трансаминаз у 24.2% пациентов. Увеличение АСТ и АЛТ до степени 3 или 4 наблюдалось у 4.2% и 2.7% пациентов и, как правило, происходило вначале терапии (на 1-6 цикле). Осложнения со стороны печени степени  $\geq 3$ , в основном, не были связаны с неблагоприятным клиническим исходом; последующие оценки выявили тенденцию к улучшению значений, позволяющих пациентам остаться в исследовании и продолжать получать исследуемый препарат в прежней или сниженной дозе. Не было получено взаимосвязи между концентрацией трастузумаба эмтанзина (AUC), максимальной концентрацией трастузумаба эмтанзина в сыворотке ( $C_{max}$ ), общей концентрацией трастузумаба (AUC), или  $C_{max}$  DM1 и повышением уровня трансаминаз. Сведения по изменению дозы в случае повышения уровня трансаминаз см. разделы «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности».

#### *Дисфункция левого желудочка*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином сообщалось о дисфункции левого желудочка у 2.2% пациентов. Большинство случаев представляли собой бессимптомное снижение ФВЛЖ степени 1 или 2. Степени 3 или 4 наблюдались у 0.4% пациентов. Для пациентов с ФВЛЖ  $\leq$

45% рекомендуется дополнительный мониторинг ФВЛЖ (см. таблицу 5 в разделе «Способ применения и дозировка» для определенных изменений дозировки).

### *Инфузионные реакции*

Инфузионные реакции характеризуются одним или более из следующих симптомов: покраснение, озноб, лихорадка, одышка, гипотензия, свистящее дыхание, бронхоспазм и тахикардия. В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином сообщалось об инфузионных реакциях у 4.0% пациентов, о шести случаях степени 3 и отсутствии реакций степени 4. Инфузионные реакции разрешались через несколько часов – день после прекращения введения. В клинических исследованиях взаимосвязи с дозой не наблюдалось. Сведения по изменению дозы в случае инфузионных реакций см. в разделах «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности».

### *Реакции гиперчувствительности*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином сообщалось о гиперчувствительности у 2.6% пациентов, об одном случае степени 3 и 4. В целом, большинство реакций гиперчувствительности имели легкую или среднюю степень тяжести и разрешались сразу после лечения. Сведения по изменению дозы в случае реакций гиперчувствительности см. в разделах «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности».

### *Кровоизлияние*

Частота случаев кровотечения >3-й степени тяжести составила 2.2% у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, в клинических исследованиях. В некоторых из наблюдаемых случаев пациенты получали также антикоагулянтную терапию, антитромбоцитарную терапию или имели тромбоцитопению, в остальных случаях дополнительные факторы риска неизвестны. Зарегистрированы случаи кровотечений с летальным исходом.

### *Тромбоцитопения*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином сообщалось о тромбоцитопении или снижении количества тромбоцитов у

24.9% пациентов, что являлось наиболее частой побочной

реакцией, приводящей к прекращению лечения (2.6%). У большинства пациентов имела место степень 1 или 2 ( $\geq 50000/\text{мм}^3$ ), с самым низким уровнем на 8-ой день и, обычно, с возвратом до степени 0 или 1 ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ) к следующему запланированному введению. В клинических испытаниях частота возникновения и тяжесть тромбоцитопении была выше у азиатских пациентов. Независимо от расовой принадлежности, частота возникновения случаев степени 3 или 4 ( $\leq 50000/\text{мм}^3$ ) составляла 8.7% пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин. Частота тяжелых геморрагических случаев (степень  $\geq 3$ ) наблюдалась у 2.2% от общего числа пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, и у 1.8% азиатских пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин. В некоторых из данных случаев пациенты также получали антикоагулянтную терапию. Наблюдались случаи кровотечений с летальным исходом. Сведения по изменению дозы в случае тромбоцитопении, см. в разделах «Способ применения и дозировка» и «Меры предосторожности».

### *Иммуногенность*

Как и для всех белковых препаратов, существует вероятность иммунной реакции на трастузумаб эмтанзин. 836 пациентов в шести клинических исследованиях подвергались тестированию в различных временных точках на предмет выработки антитерапевтических антител (АТА) на применение трастузумаба эмтанзина. 5,3% (44/836) пациентов показали положительный результат на антитела к трастузумабу эмтанзину в одной или более временных точках после введения. Клиническая значимость антител к трастузумабу эмтанзину пока не определена.

### *Экстравазация*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином наблюдались вторичные проявления экстравазации. Данные реакции протекали обычно в легкой или средней степени и включали эритему, болезненность, раздражение кожи, боль или отечность в месте введения. Наиболее часто данные реакции наблюдались в течение 24 часов после инфузии. Специального лечения экстравазации при использовании



трастузумаба эмтанзина в настоящее время нет.

Отклонение результатов лабораторных исследований

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях.

## **Передозировка**

Известного антидота при передозировке трастузумаба эмтанзина нет. В случае передозировки за пациентом следует тщательно наблюдать для выявления признаков или симптомов побочных реакций и провести надлежащее симптоматическое лечение. Сообщалось о случаях передозировки при лечении трастузумабом эмтанзином, большинство из них были сопряжены с тромбоцитопенией, и одним летальном исходе. В случае летального исхода пациент ошибочно получил 6 мг/кг трастузумаба эмтанзина, и смерть наступила через 3 недели после передозировки; взаимосвязь с трастузумабом эмтанзином установлена не была.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Прочие противоопухолевые средства, моноклональные антитела.

Код АТХ L01XC14.

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### *Механизм действия*

Кадсила®, трастузумаб эмтанзин, является целенаправленно действующим

на HER2-рецептор конъюгатом антитела и лекарственного средства, содержащим гуманизированный анти-HER2 иммуноглобулин G1, трастузумаб, ковалентно связанный с ингибитором микротрубочек DM1 (производным майтанзина) посредством устойчивого тиоэфирного линкера MCC (4-[N-малеимидометил] циклогексан-1-карбоксилат). Эмтанзин представляет собой комплекс MCC-DM1. В среднем 3.5 DM1 молекулы соединяются с каждой молекулой трастузумаба.

Конъюгация DM1 с трастузумабом обеспечивает избирательность цитотоксического средства к HER2-сверхэкспрессирующим опухолевым клеткам, тем самым увеличивая внутриклеточную доставку DM1 непосредственно в злокачественные клетки. После связывания с HER2, трастузумаб эмтанзин подвергается рецептор-опосредованной интернализации и последующему лизосомальному расщеплению, выражающемуся в высвобождении DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (преимущественно лизин-MCC-DM1).

Трастузумаб эмтанзин обладает механизмами действия как трастузумаба, так и DM1:- Трастузумаб эмтанзин, как и трастузумаб, связывается с IV доменом HER2 внеклеточного домена (ECD), а также с Fcγ рецепторами и компонентом C1q. В дополнение, трастузумаб эмтанзин, как и трастузумаб, ингибирует слищивание экстрацеллюлярного домена HER2-рецептора, ингибирует сигналы через сигнальный путь фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3-K) и опосредует антителозависимую клеточно-опосредованную цитотоксичность (ADCC) в клетках рака молочной железы человека, избыточно экспрессирующих HER2.- DM1, цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина, связывается с тубулином. Ингибируя полимеризацию тубулина, как DM1, так и трастузумаб эмтанзин приводят к блокировке G2/M фазы клеточного цикла, приводя в конечном счете к апоптозу клеток. Результаты *invitro* проб на цитотоксичность показывают в 20-200 раз большую эффективность DM1 по сравнению с таксанами и алкалоидами барвинка.- Линкер MCC предназначен для ограничения системного выделения и улучшения адресной доставки DM1, что подтверждается выявлением в плазме очень низких уровней свободного DM1.

*Клиническая эффективность*

Рандомизированное международное многоцентровое открытое исследование III фазы было проведено у пациентов с HER2-позитивным неоперабельным местно-распространенным раком молочной железы (МРРМЖ) или метастатическим раком молочной железы (МРМЖ), ранее получавших терапию препаратами из группы таксанов и терапию на основе трастузумаба, включая ранее получавших адъювантную терапию препаратами из группы таксанов и трастузумабом с рецидивом по прошествии или в течение шести месяцев после завершения адъювантной терапии. Лишь пациенты с общим состоянием 0 или 1 согласно шкале Восточной объединенной онкологической группы (ECOG) вошли в исследование. Перед включением в исследование опухолевые образцы проходили централизованное подтверждение HER2-позитивного статуса, определенного как иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ) клеток с интенсивностью 3 + или амплификация гена по данным гибридизации *insitu* (ISH). Основные характеристики пациентов и опухолей были тщательно сбалансированы среди групп лечения. Пациенты с лечеными метастазами в головном мозге включались в эксперимент в случае отсутствия необходимости терапии для нормализации симптомов. Из рандомизированных для лечения трастузумабом эмтанзином пациентов, средний возраст которых составлял 53 года, большинство пациентов были женского пола (99.8%), большинство были европеоидами (72%) и 57% имели эстроген и/или прогестерон рецепторположительные формы рака молочной железы. В исследовании сравнивались безопасность и эффективность трастузумаба эмтанзина с таковыми для схемы лапатиниб + капецитабин. 991 пациент был рандомизирован в группу для терапии трастузумабом эмтанзином или в группу терапии лапатиниб + капецитабин следующим образом:- Группа трастузумаба эмтанзина: трастузумаб эмтанзин 3.6 мг/кг внутривенно в течение 30-90 минут в 1-й день 21-дневного цикла - Контрольная группа (лапатиниб + капецитабин): лапатиниб 1250 мг/день перорально 1 раз в день в течение 21-дневного цикла + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально дважды в день в 1-14 дни 21-дневного цикла.

Первичными конечными точками эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая независимым наблюдательным комитетом (ННК), и общая выживаемость (ОВ) (см. Таблицу 8 и Диаграммы

1-2).

При проведении клинического исследования было также оценено время до прогрессирования симптомов, определенного как снижение на 5 пунктов по оценке Показателя результатов исследования молочной железы (ТОI-V), являющейся подшкалой опросника Функциональной оценки качества жизни при терапии рака молочной железы (FACT B QoL). Изменение в 5 пунктов по ТОI-V считается клинически значимым. Кадсила® увеличивала время до прогрессирования симптомов на 7.1 месяцев в сравнении с 4.6 месяцами контрольной группы (отношение рисков 0.796 (0.667, 0.951); значение  $p$  0.0121). Данные получены из открытого исследования и окончательных выводов сделать нельзя.

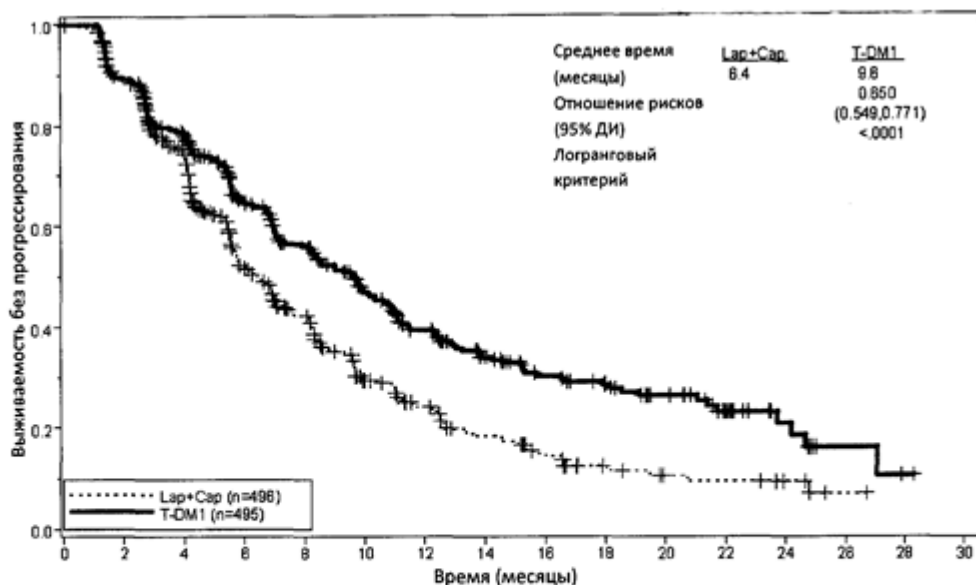
ОВ: общая выживаемость; ВВП: выживаемость без прогрессирования; ЧОО: частота объективных ответов; ОО: объективный ответ; НКК: независимый наблюдательный комитет; ОР: отношения рисков; ДИ: доверительный интервал.

\* Стратифицировано по: региону (Соединенные Штаты, Западная Европа, прочие), числу химиотерапевтических курсов для местно-распространенной или метастатической опухоли (0-1 против >1) и висцеральное поражение против невисцерального.

\*\* Промежуточный анализ ОВ проводился при получении 331 события. Поскольку пределы эффективности в данном исследовании были достигнуты, указанное рассматривается как окончательный анализ.

Преимущества лечения наблюдались в подгруппе пациентов с рецидивом заболевания в течение 6 месяцев по завершении адъювантной терапии, ранее не получавших системной противоопухолевой терапии по поводу метастазирования ( $n = 118$ ); отношения рисков ВВП и ОВ составили 0.51 (95% ДИ: 0.30, 0.85) и 0.61 (95% ДИ: 0.32, 1.16) соответственно. Медианы ВВП и ОВ для группы, получавшей трастузумаб эмтанзин, составили 10.8 месяца и не была достигнута, соответственно, в сравнении с 5.7 месяца и 27.9 месяца для группы, получавшей лапатиниб + капецитабин.

**Диаграмма 1. Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по оценке НКК**



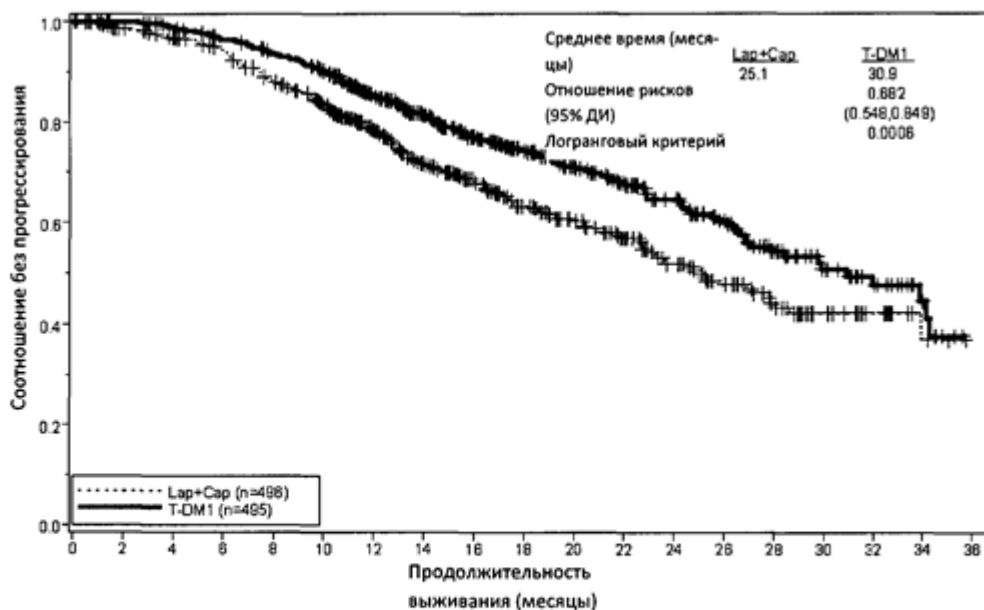
Кол-во пациентов, подверженных риску:

Lap+Cap	496	404	310	176	128	73	53	35	25	14	8	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: трастузумаб эмтанзин; Lap: лапатиниб; Cap: капецитабин; ННК: независимый наблюдательный комитет.

Отношение рисков приблизительно вычислено при помощи стратифицированной модели Кокса; значение p приблизительно вычислено по логранговому критерию

## Диаграмма 2. Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости



Кол-во пациентов, подверженных риску:

Lap+Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: трастузумаб эмтанзин; Lap: лапатиниб; Cap: капецитабин;

Отношение рисков приблизительно вычислено при помощи стратифицированной модели Кокса; значение p приблизительно вычислено по логранговому критерию

В исследовании TDM4370g/BO21977 наблюдался устойчивый эффект при лечении трастузумабом эмтанзином у большинства предварительно заданных оцениваемых подгрупп, который обеспечил стабильность общего результата. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор негативной опухолью

(n = 426) отношения рисков для ВВП и ОВ составляли 0.56 (95% ДИ: 0.44, 0.72) и 0.75 (95% ДИ: 0.54, 1.03) соответственно. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор позитивной опухолью (n = 545) отношения рисков для ВВП и ОВ составляли 0.72 (95% ДИ: 0.58, 0.91) и 0.62 (95% ДИ: 0.46, 0.85) соответственно.

В подгруппе пациентов с неизмеримой опухолью (n = 205), основываясь на оценке ННК, отношения рисков ВВП и ОВ составили 0.91 (95% ДИ: 0.59, 1.42) и 0.96 (95% ДИ: 0.54, 1.68) соответственно. У пациентов  $\geq 65$  лет (n = 138 в обеих группах лечения) отношения рисков для ВВП и ОВ составили 1.06 (95% ДИ: 0.68, 1.66) и 1.05 (95% ДИ: 0.58, 1.91) соответственно. У пациентов от 65 до 74 лет (n = 113), по оценке ННК, отношения рисков для ВВП и ОВ составили 0.88 (95% ДИ: 0.53, 1.45) и 0.74 (95% ДИ: 0.37, 1.47) соответственно. Для пациентов 75 лет или старше, основываясь на оценке ННК, отношения рисков для ВВП и ОВ составили 3.51 (95% ДИ: 1.22, 10.13) и 3.45 (95% ДИ: 0.94, 12.65) соответственно. Подгруппа пациентов 75 лет или старше не продемонстрировала преимуществ по ВВП или ОВ, однако была слишком мала (n = 25) чтобы сделать любые определенные заключения.

В описательном анализе общей выживаемости в периоде последующего наблюдения относительный риск равнялся 0.75 (95% ДИ 0.64, 0.88). Медиана продолжительности общей выживаемости составила 29.9 месяца в группе трастузумаба эмтанзина в сравнении с 25.9 месяца в группе лапатиниб плюс капецитабин. На момент описательного анализа общей выживаемости в периоде последующего наблюдения 27.4% пациентов в целом перешли из группы лапатиниб плюс капецитабин в группу трастузумаба эмтанзина. В анализе чувствительности у пациентов, цензорированных на момент перехода, относительный риск был 0.69 (95% ДИ 0.59, 0.82). Результаты этого описательного анализа общей выживаемости в периоде последующего наблюдения согласуются с подтверждающим анализом общей выживаемости. *TDM4450g*

В рандомизированном международном многоцентровом открытом исследовании II фазы оценены эффекты применения трастузумаба эмтанзина в сравнении со схемой трастузумаб + доцетаксел у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, ранее не получавших химиотерапию по поводу метастатической болезни. Пациенты были рандомизированы для получения трастузумаба эмтанзина 3.6 мг/кг

внутривенно каждые 3 недели ( $n = 67$ ) или внутривенной нагрузочной дозы трастузумаба 8 мг/кг, с последующей дозой 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели ( $n = 70$ ).

Первичной конечной точкой была определяемая исследователем ВБП. Средняя ВБП составила 9.2 месяца в группе, получавшей трастузумаб + доцетаксел, и 14.2 месяца в группе получавшей трастузумаб эмтанзин (отношение рисков 0.59;  $p = 0.035$ ), с последующим наблюдением в среднем около 14 месяцев за каждой группой. Частота объективных ответов (ЧОО) составила 58.0% в группе трастузумаб + доцетаксел и 64.2% в группе трастузумаба эмтанзина. Медиана продолжительности ответа на трастузумабе эмтанзине не была достигнута, а в контрольной группе составила 9.5 месяца. *TDM4374g*

В открытом несравнительном исследовании II фазы оценены эффекты применения трастузумаба эмтанзина у пациентов с HER2-позитивным неизлечимым МРРМЖ или МРМЖ. Все пациенты предварительно получали HER2-направленную терапию (трастузумаб и лапатиниб) и химиотерапию (антрациклин, таксаны и капецитабин) в неoadъювантном, адъювантном режиме терапии местно-распространенного или метастатического поражения. Среднее количество противоопухолевых средств, которые получили пациенты с любой формой рака, составило 8.5 (диапазон 5-19) и с метастатической формой составило 7.0 (диапазон 3-17), включая все препараты, предназначавшиеся для лечения рака молочной железы.

Пациенты ( $n = 110$ ) получали 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина внутривенно каждые 3 недели вплоть до прогрессирования заболевания или до неприемлемой токсичности.

Основные анализы эффективности были основаны на ЧОО, определяемого на основании независимого радиологического исследования и продолжительности объективных ответов. ЧОО составила 32.7% (95% ДИ: 24.1, 42.1),  $n = 36$  респондентов, по отчетам ННК и исследователей. Средняя продолжительность ответа по оценке ННК достигнута не была (95% ДИ: от 4.6 месяца до не поддающегося оценке).

*Дети*

Европейское агентство лекарственных средств отозвало требование предоставлять результаты исследований трастузумаба эмтанзина у всех подгрупп педиатрической популяции с раком молочной железы (обратитесь к разделу «Способ применения и дозировка» за информацией по применению у детей).

## **Фармакокинетика**

### Всасывание

Трастузумаб эмтанзин вводится внутривенно. Исследований иных способов введения не проводилось.

### Распределение

У пациентов в исследовании TDM4370g/BO21977, получавших 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина внутривенно каждые 3 недели, среднее значение максимальной сывороточной концентрации трастузумаба эмтанзина ( $C_{max}$ ) составило 83.4 ( $\pm$  16.5) мкг /мл. Исходя из популяционного ФК-анализа, после внутривенного введения центральный объем распределения трастузумаба эмтанзина составил 3.13 л и приблизился к объему плазмы.

### Биотрансформация (трастузумаб эмтанзин и DM1)

Трастузумаб эмтанзин предположительно подвергается деконъюгации и катаболизму за счет протеолиза в клеточных лизосомах.

Исследования *invitro* метаболизма в микросомах печени человека указывают на то, что DM1, малый молекулярный компонент трастузумаба эмтанзина, метаболизируется преимущественно CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A5. DM1 не ингибировал основные ферменты CYP450 *invitro*. В плазме человека были обнаружены низкие уровни катаболитов трастузумаба эмтанзина MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, а также DM1. *Invitro* DM1 являлся субстратом Р-гликопротеина (P-gp).

### Выведение

Исходя из популяционного фармакокинетического (ФК) анализа, после внутривенного введения трастузумаба эмтанзина у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, клиренс



трастузумаба эмтанзина составил 0.68 л/день, а период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составил около 4 дней. После регулярного введения трастузумаба эмтанзина каждые 3 недели кумуляции препарата не наблюдалось.

Исходя из популяционного ФК анализа, масса тела, уровень альбумина, сумма наибольших диаметров целевых очагов поражения по критерию оценки ответа при солидных опухолях (RECIST), слущенных внеклеточных доменов HER2 (ECD), базовые концентрации трастузумаба и аспаратаминотрансферазы (АСТ) были определены как статически важные переменные для ФК трастузумаба эмтанзина. Однако степень влияния данных переменных на концентрацию трастузумаба эмтанзина говорит о том, что эти переменные вряд ли окажут существенное клиническое воздействие. В дополнение, исследовательский анализ продемонстрировал, что влияние переменных (т.е., почечной функции, расы и возраста) на общую фармакокинетику трастузумаба и DM1 было ограниченным и не было клинически существенным. В доклинических исследованиях катаболиты трастузумаба эмтанзина, включая DM1, Lys-MCC-DM1, и MCC-DM1 преимущественно выводились с желчью при минимальном выведении с мочой.

#### Линейность/нелинейность

Трастузумаб эмтанзин при внутривенном введении каждые 3 недели продемонстрировал линейную ФК в интервале доз от 2.4 до 4.8 мг/кг; пациенты, получавшие меньшую или равную 1.2 мг/кг дозу, имели более высокий клиренс.

#### Пациенты пожилого возраста

Популяционный ФК анализ свидетельствует об отсутствии влияния возраста на ФК трастузумаба эмтанзина. Существенных различий в ФК трастузумаба эмтанзина у пациентов < 65 лет ( $n = 577$ ), пациентов 65-75 лет ( $n = 78$ ) и пациентов >75 лет ( $n = 16$ ) не наблюдалось.

#### Нарушение функции почек

Официального ФК анализа пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Популяционный ФК анализ продемонстрировал отсутствие влияния клиренса креатинина на ФК трастузумаба эмтанзина. ФК

трастузумаба эмтанзина у пациентов с легкой (клиренс креатинина CLcr 60 до 89 мл/мин, n = 254) или средней (CLcr 30 до 59 мл/мин, n = 53) почечной недостаточностью была схожа с ФК у пациентов с нормальной почечной функцией (CLcr  $\geq$  90 мл/мин, n = 361). ФК данные пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (CLcr 15 до 29 мл/мин) ограничены (n = 1), поэтому рекомендаций по дозированию сделано быть не может.

#### Нарушение функции печени

Печень является первичным органом элиминации DM1 и DM1-содержащих катаболитов. Фармакокинетика трастузумаба эмтанзина и DM1-содержащих катаболитов оценивалась после введения 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина пациентам с метастатическим HER2+ раком молочной железы с нормальной функцией печени (n = 10), а так же пациентам с легкой (Чайлд-Пью А; n = 10) и умеренной (Чайлд-Пью В; n = 8) печеночной недостаточностью.- Плазменные концентрации DM1 и DM1-содержащих катаболитов (Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1) были низкими и сравнимыми у пациентов с наличием и отсутствием печеночной недостаточности.- Системная экспозиция (AUC) трастузумаба эмтанзина в цикле 1 у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью была приблизительно на 38% и 67% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени, соответственно. Экспозиция трастузумаба эмтанзина (AUC) в цикле 3 после введения повторных доз у пациентов с легкой и умеренной дисфункцией печени была в границах, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

Трастузумаб эмтанзин не изучался у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по Чайлд-Пью).

#### Иные особые группы

Популяционный ФК анализ свидетельствует об отсутствии выявленного влияния расовой принадлежности на ФК трастузумаба эмтанзина. Поскольку большинство пациентов в клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина были женщинами, влияние гендерной принадлежности на ФК трастузумаба эмтанзина официально не может быть оценено.

#### **Данные доклинических исследований безопасности**

Токсикология и/или фармакология у животных

Введение трастузумаба эмтанзина хорошо переносилось крысами и обезьянами при дозах до 20 и 10 мг/кг, соответствующих 2040  $\mu\text{g DM1/m}^2$  у обоих видов, что приблизительно эквивалентно клинической дозе трастузумаба эмтанзина у пациентов. В исследованиях токсичности GLP, за исключением периферической необратимой аксональной токсичности (наблюдаемой только у обезьян на дозе  $\geq 10$  мг/кг) и токсичности в отношении репродуктивных органов (наблюдалась только у крыс на дозе 60 мг/кг), у подопытных животных обнаруживались частично или полностью обратимые дозозависимые проявления токсичности. Основные проявления токсичности затрагивали печень (повышение уровня ферментов печени) на дозах  $\geq 20$  мг/кг и  $\geq 10$  мг/кг, костный мозг (снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов)/гематологические показатели на дозах  $\geq 20$  мг/кг и  $\geq 10$  мг/кг и лимфоидные органы на дозах  $\geq 20$  мг/кг и  $\geq 3$  мг/кг, у крыс и обезьян, соответственно.

#### Мутагенность

При однократном *in vivo* введении в костный мозг подопытной крысы DM1 являлся анеугенным или кластогенным, по оценке тест-системы выявления микроядер, в концентрациях, сравнимых со средним значением максимальных концентраций DM1, измеренных у людей, получавших трастузумаб эмтанзин. DM1 не проявил мутагенности в одном *in vitro* бактериальном исследовании обратимой мутации (Ames).

#### Нарушение фертильности и тератогенность

Целенаправленных исследований фертильности с трастузумабом эмтанзином не проводилось. Тем не менее, основываясь на результатах исследований общей токсичности на животных, следует ожидать отрицательного воздействия на фертильность.

Целенаправленных исследований воздействия трастузумаба эмтанзина на эмбриофетальное развитие на животных не проводилось. Эмбриофетотоксичность трастузумаба была определена в клинических условиях, хотя этого не предполагалось в доклинической программе. В дополнение, эмбриофетотоксичность майтанзина была определена в доклинических исследованиях, что предполагает, что DM1, микротубулоингибирующий цитотоксичный майтанзиноидный компонент

трастузумаба эмтанзина, будет обладать схожим тератогенным и потенциальным эмбриотоксическим действием.

## **Несовместимость**

Данное лекарственное средство не подлежит смешиванию или разведению с другими лекарственными средствами кроме перечисленных в разделе «Предосторожность при утилизации и обращении». Раствор глюкозы (5%) не допускается применять для восстановления или разведения, поскольку он вызывает агрегацию белка.

## **Срок годности**

### *Невскрытый флакон*

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### *Восстановленный раствор*

Химическая и физическая стабильность восстановленного раствора наблюдалась до 24 часов при температуре 2-8 °С. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован немедленно. Если лекарственное средство не применяется немедленно, флаконы с восстановленным раствором могут храниться в течение 24 ч часов при температуре 2-8 °С при условии, что его приготовление происходило в контролируемых и валидированных стерильных условиях. Если по истечении данного срока концентрат не использован, его следует утилизировать.

### *Разведенный раствор*

Восстановленный раствор препарата Кадсила®, разбавленный в инфузионных пакетах раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инфузий или раствором натрия хлорида 4.5 мг/мл (0.45%) для инфузий, стабилен до 24 часов при температуре 2-8 °С при условии разбавления в контролируемых и валидированных стерильных условиях. При хранении могут наблюдаться микрочастицы в случае разведения раствором 0.9% натрия хлорида (см. раздел «Предосторожность при утилизации и обращении»).

## **Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного средства см. в разделе «Срок годности».

## **Условия отпуска**

По рецепту.

## **Упаковка**

По 100 мг трастузумаба эмтанзина во флакон 15 мл или 160 мг трастузумаба эмтанзина во флакон 20 мл из бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой.

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

### **Предосторожность при утилизации и обращении**

Следует применять надлежащую асептическую технику. Следует использовать соответствующие процедуры для приготовления химиотерапевтических средств.

Восстановленный раствор препарата Кадсила® следует разводить в поливинилхлоридных (PVC) или безлатексных неполивинилхлоридных полиолефиновых инфузионных пакетах.

При инфузии необходимо применять катетер с встроенным фильтром в 0.20 или 0.22 микрон из полиэфирсульфона (PES), если концентрат разведен раствором хлорида натрия для инфузий 9 мг/мл (0.9%).

**В целях предотвращения ошибки лечения очень важно перед**

**приготовлением раствора для введения тщательно проверить этикетку флакона и убедиться в том, что приготовленный и вводимый препарат является препаратом Кадсила® (трастузумаб эмтанзин), а не Герцептин® (трастузумаб).** Инструкция по восстановлению

- 100 мг трастузумаба эмтанзина во флаконе: при помощи стерильного шприца медленно введите 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон.-  
160 мг трастузумаба эмтанзина во флаконе: при помощи стерильного шприца медленно введите 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон.-  
Осторожно поворачивайте флакон до растворения. Не встряхивайте.

Восстановленный раствор перед применением должен быть осмотрен на предмет нерастворенных частиц и изменения цвета. Восстановленный раствор должен быть свободным от видимых частиц, прозрачным или слегка опалесцирующим. Цвет восстановленного раствора должен варьировать от бесцветного до светло-коричневого. Не применять, если восстановленный раствор содержит видимые частицы, если он мутный или изменил цвет. Инструкция по разведению

Определите необходимый объем восстановленного раствора исходя из дозы 3.6 мг трастузумаба эмтанзина/кг массы тела (см. раздел «Способ применения и дозировка»): **Объем (мл) = Общая доза для введения (масса тела (кг) × дозу (мг/кг)) / 20 (мг/мл, концентрация восстановленного раствора)**

Необходимое количество раствора должно быть извлечено из флакона и добавлено в инфузионный мешок, содержащий 250 мл раствора хлорида натрия для инфузий 4.5 мг/мл (0.45%) или раствора хлорида натрия для инфузий 9.0 мг/мл (0.9%). Раствор глюкозы (5%) использовать нельзя (см. раздел «Несовместимость»), Раствор хлорида натрия для инфузий 4.5 мг/мл (0.45%) может применяться без встроенного в катетер 0.20 или 0.22 микронного фильтра из полиэфирсульфона (PES). Если для инфузии используется инфузионный раствор хлорида натрия 9.0 мг/мл (0.9%), требуется встроенный в катетер фильтр 0.20 или 0.22 микрон (PES). Приготовленный раствор подлежит немедленному введению.

Не замораживайте и не встряхивайте раствор во время хранения. Утилизация

Восстановленный продукт не содержит консервантов и предназначен

исключительно для однократного применения. Любые неиспользованные остатки необходимо утилизировать.

Неиспользованное лекарственное средство или отработанный материал подлежат утилизации в соответствии с местными требованиями.