

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**КАДСИЛА®**

от 23 мая 2016 г.

### **Регистрационный номер**

ЛП-002692

### **Торговое наименование**

Кадсила® (Kadcyla®)

### **Международное непатентованное название**

Трастузумаб эмтанзин (Trastuzumab emtansine)

### **Лекарственная форма**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

### **Состав**

1 флакон (100 мг) содержит:

*действующее вещество:* трастузумаб эмтанзин – 100 мг;

*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;

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

1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

### **Описание**

Пористая масса, уплотненная в таблетку, иногда в виде отдельных частей таблетки, белого или почти белого цвета.

*Восстановленный раствор* – прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство - антитела моноклональные.

## **Код АТХ**

[L01XC14]

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### ***Механизм действия***

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC (4-(N-малиенимидометил) 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).

После связывания с HER2 трастузумаб эмтанзин попадает внутрь клетки и подвергается протеолитической деградации в лизосомах, что приводит к высвобождению DM1-содержащих цитотоксических катаболитов (главным образом, комплекса лизин-MCC-DM1). Таким образом, конъюгация DM1 с трастузумабом обуславливает селективность цитотоксического препарата в отношении опухолевых клеток с гиперэкспрессией HER2 и облегчает доставку DM1 внутрь опухолевых клеток.

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 МСС позволяет ограничить системное высвобождение DM1 и способствует его направленной доставке внутрь клеток, что подтверждается очень низким содержанием свободного DM1 в плазме крови.

#### Данные доклинического изучения безопасности

##### *Мутагенность*

Доклинические исследования свидетельствуют о наличии у трастузумаба эмтанзина анеугенной и/или кластогенной токсичности.

##### *Тератогенность*

Имеются данные об эмбриотоксическом действии трастузумаба и о потенциальном тератогенном и эмбриотоксическом действии DM1.

##### *Влияние на фертильность*

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о риске нарушений фертильности при применении трастузумаба эмтанзина.

#### **Фармакокинетика**

##### *Всасывание*

Трастузумаб эмтанзин вводится внутривенно. Другие пути введения препарата не изучались.

##### *Распределение*

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.

Средняя максимальная концентрация трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови ( $C_{\text{макс}}$ ) составляет 83.4 ( $\pm 16.5$ ) мкг/мл при внутривенном введении препарата в дозе 3.6 мг/кг каждые три недели. После внутривенного введения объем распределения трастузумаба эмтанзина в центральной камере составляет 3.13 л и приблизительно равен объему плазмы.

##### *Метаболизм*

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 Р.

#### *Выведение*

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.

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, за исключением массы тела, на экспозицию трастузумаба эмтанзина маловероятно.

Катаболиты трастузумаба эмтанзина, в частности, DM1, Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1 в основном выводятся с желчью и в минимальной степени с мочой.

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

##### *Раса и пол*

Раса не влияет на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Влияние пола на фармакокинетику препарата Кадсила® отдельно не изучалось.

##### *Пожилые и старческий возраст*

Возраст не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Не было отмечено значительных различий в фармакокинетике трастузумаба эмтанзина у пациентов в возрасте <65 лет, от 65 до 75 лет и старше 75 лет.

##### *Нарушение функции почек*

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) и средней (КК 30-59 мл/мин) степенью почечной недостаточности схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК  $\geq 90$  мл/мин). Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

### *Нарушения 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 препарата Кадсила® пациентам с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, имеющим нормальную функцию печени (n=10), легкое (класс А по шкале Чайлд-Пью и концентрация общего билирубина  $>1.5 \times$  верхней границы нормы (ВГН) и/или АЛТ или АСТ  $>$ ВГН, но  $<20 \times$ ВГН; n=10) и умеренное (класс В по шкале Чайлд-Пью с АЛТ и/или АСТ  $>$ ВГН, но  $<20 \times$ ВГН; n=8) 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 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 препарата Кадсила® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились.

### **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.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата.

Инфузионные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии.

Беременность и период грудного вскармливания.

Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения у детей не установлены).

Диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит.

Узловая регенеративная гиперплазия печени.

Симптоматическая застойная сердечная недостаточность.

Почечная недостаточность тяжелой и терминальной степени (клиренс креатинина  $<30$  мл/мин), тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз  $>3\times$  верхней границы нормы (ВГН) при концентрации общего билирубина  $>2\times$  ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены).

Значение фракции выброса левого желудочка сердца  $<50\%$  перед началом лечения; хроническая сердечная недостаточность в анамнезе; одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии; инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 месяцев перед началом лечения; количество тромбоцитов  $<100\,000/\text{мм}^3$  перед началом лечения; периферическая нейропатия  $\geq 3$  степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены).

### **С осторожностью**

Нарушение функции печени легкой или умеренной степени тяжести (см. подраздел «Нарушения функции печени» раздела «Фармакологические свойства», раздел «Способ применения и дозы», раздел «Особые указания»).

Дисфункция левого желудочка (см. раздел «Особые указания», подраздел «Дисфункция левого желудочка»).

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

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила<sup>®</sup>, должны использовать эффективные методы

контрацепции в период лечения препаратом Кадсила® и в течение 7 месяцев после введения последней дозы.

В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная решит продолжить терапию препаратом Кадсила®, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей.

Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания терапии препаратом Кадсила®.

### **Способ применения и дозы**

Перед применением лекарственного препарата 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).

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

Необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2 перед началом лечения препаратом Кадсила®. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИНС) и/или степень амплификации  $\geq 2.0$  по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Используемые методы тестирования должны быть валидированы.

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Кадсила®) и номер серии. Замена препарата Кадсила® на другой препарат биологического происхождения должна быть согласована с лечащим врачом.

### **Режим дозирования**

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 Кадсила® 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 препарата Кадсила® необходимо как можно раньше ввести препарат в рекомендуемой дозе, при этом скорость инфузии может быть той же, при которой предшествующая инфузия хорошо переносилась пациентом. 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®

Правила снижения дозы (начальная доза 3.6 мг/кг)	Рекомендуемая доза
1-ое снижение дозы	3 мг/кг
2-ое 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 (аспартатаминотрансферазы (АСТ)/ аланинаминотрансферазы (АЛТ)) в сыворотке крови

Степень 2 (от $>2.5$ до $\leq 5 \times \text{ВГН}^*$ )	Степень 3 (от $>5$ до $\leq 20 \times \text{ВГН}$ )	Степень 4 ( $>20 \times \text{ВГН}$ )
Коррекция дозы препарата Кадсила® не требуется.	Прервать терапию препаратом Кадсила® до снижения токсичности до $\leq 2$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).	Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила®.

\*ВГН = верхняя граница нормы

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила® при гипербилирубинемии

Степень 2 (от $>1.5$ до $\leq 3 \times \text{ВГН}$ )	Степень 3 (от $>3$ до $\leq 10 \times \text{ВГН}$ )	Степень 4 ( $>10 \times \text{ВГН}$ )
Прервать терапию препаратом Кадсила® до снижения токсичности до $\leq 1$ степени, затем возобновить лечение в той же дозе.	Прервать терапию препаратом Кадсила® до снижения токсичности до $\leq 1$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).	Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила®.

Терапию препаратом Кадсила® следует полностью прекратить, если активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови составляет  $>3 \times \text{ВГН}$  при общем билирубине  $>2 \times \text{ВГН}$ , а также в случае развития узловой регенеративной гиперплазии.

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила® при тромбоцитопении

Степень 3 от 25000 до $<50000/\text{мм}^3$	Степень 4 $<25000/\text{мм}^3$
Прервать терапию препаратом Кадсила® до снижения токсичности до $\leq 1$ степени (до $\geq 75000/\text{мм}^3$ ) и возобновить лечение в той же дозе.	Прервать терапию препаратом Кадсила® до снижения токсичности до $\leq 1$ степени (до $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем снизить дозу (см. таблицу 1).

Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила<sup>®</sup> при дисфункции левого желудочка

Симптоматическая застойная сердечная недостаточность	ФВЛЖ* <40%	ФВЛЖ 40%-45%		ФВЛЖ >45%
		снижение $\geq 10\%$ по сравнению с исходным значением	снижение <10% по сравнению с исходным значением	
Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила <sup>®</sup> .	Прервать терапию препаратом Кадсила <sup>®</sup> .	Прервать терапию препаратом Кадсила <sup>®</sup> .	Продолжить терапию препаратом Кадсила <sup>®</sup> .	Продолжить терапию препаратом Кадсила <sup>®</sup> .
	Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При повторном определении ФВЛЖ <40% полностью прекратить 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 препаратом Кадсила <sup>®</sup> .	Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели.	

\*ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка

Терапию препаратом Кадсила<sup>®</sup> следует полностью прекратить, если у пациента диагностирована интерстициальная болезнь легких или пневмонит.

При развитии периферической нейропатии 3 и 4 степени тяжести терапию препаратом Кадсила® следует прервать до разрешения симптомов до уровня  $\leq 2$  степени.

### ***Особые указания по дозированию***

#### ***Пожилрой и старческий возраст***

Коррекции начальной дозы препарата Кадсила® у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет не требуется. Эффективность и безопасность применения препарата Кадсила® у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет не установлены ввиду недостаточного количества данных.

#### ***Дети***

Эффективность и безопасность препарата Кадсила® у детей не установлены.

#### ***Нарушение функции почек***

Коррекции начальной дозы у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-89 мл/мин) и средней (КК 30-59 мл/мин) степени тяжести не требуется. Необходимость коррекции дозы у пациентов с тяжелым и терминальным нарушением функции почек (КК  $< 30$  мл/мин) не установлена.

#### ***Нарушение функции печени***

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция начальной дозы не требуется (см. подраздел «Фармакокинетика у особых групп пациентов» раздела «Фармакологические свойства»). Исследования препарата Кадсила® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не проводились. При применении препарата Кадсила® у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени следует проявлять осторожность в связи с известной гепатотоксичностью препарата (см. раздел «Особые указания»).

### ***Подготовка к введению***

**Препарат Кадсила® вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!**

Растворение и разведение препарата Кадсила® должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях с соблюдением надлежащих правил приготовления химиотерапевтических препаратов.

### ***Внимание!***

**Препарат Кадсила® несовместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.**

**Препарат Кадсила® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.**

Раствор препарата Кадсила® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не содержащий ПВХ или латекс).

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.

В случае использования 0.45% раствора натрия хлорида применение встроенного инфузионного фильтра из полиэфирсульфона с диаметром пор 0.2-0.22 мкм не требуется. Раствор препарата Кадсила® не содержит консервантов и предназначен для однократного использования.

Инструкция по приготовлению концентрата (восстановленного раствора) для приготовления раствора для инфузий

1. Стерильным шприцем медленно ввести 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 100 мг трастузумаба эмтанзина, или 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 160 мг трастузумаба эмтанзина. Концентрация получившегося раствора должна составить 20 мг/мл.
2. Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Не встряхивать!

Перед использованием концентрат, полученный после растворения лиофилизата, необходимо визуально проверить на предмет отсутствия инородных включений, изменения цвета или помутнения. Концентрат должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, без видимых частиц, бесцветным или с коричневатым оттенком. Нельзя использовать концентрат, если в нем содержатся видимые частицы, при его помутнении или изменении окраски.

Концентрат для приготовления раствора для инфузий следует использовать сразу после растворения лиофилизата. Допускается хранение концентрата в течение 24 ч при температуре 2-8°C при условии, что растворение проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях.

Не замораживать!

Если по истечении данного срока концентрат не использован, его следует утилизировать.

Инструкции по приготовлению раствора для инфузии

1. Определить требуемую дозу (мг/кг) препарата Кадсила®.
2. Определить объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, необходимый для введения требуемой дозы препарата Кадсила®, по следующей формуле:

$$\text{масса тела (кг)} \times \text{доза (мг/кг)}$$

**Объем (мл)** =-----

**20 (мг/мл)** (концентрация восстановленного раствора)

3. Отобрать необходимый объем из флакона с концентратом и ввести его в инфузионный пакет из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не содержащий ПВХ или латекс) с 250 мл 0.45% или 0.9% раствора натрия хлорида.
4. Осторожно перевернуть инфузионный пакет для перемешивания раствора. Не встряхивать!

*Раствор для инфузии* следует использовать сразу после приготовления. В исключительных случаях *раствор для инфузии* можно хранить в холодильнике при температуре 2-8°C не более 24 часов перед использованием, если приготовление раствора проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. Во время хранения *раствора для инфузии*, приготовленного с использованием 0.9% раствора натрия хлорида, допускается образование видимых частиц. Не замораживать!

### **Побочное действие**

Наиболее частыми серьезными нежелательными реакциями являются повышение температуры тела, тромбоцитопения, рвота, боли в животе, тошнота, запор, диарея, одышка и пневмонит.

Наиболее частыми ( $\geq 25\%$ ) нежелательными реакциями являются кровотечения (в том числе носовое кровотечение), повышение активности печеночных аминотрансфераз, повышенная утомляемость, костно-мышечная боль, головная боль. Большинство наблюдавшихся нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести.

Наиболее частыми ( $> 2\%$ ) нежелательными реакциями 3 и 4 степеней тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTC AE), версия 3.0, являются тромбоцитопения, повышенная утомляемость, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, гипокалиемия, костно-мышечные боли и нейтропения.

В данном разделе нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) и очень редкие ( $< 1/10000$ ), включая единичные случаи.

Нежелательные реакции каждой группы расположены в порядке уменьшения степени тяжести, определяемой в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTC AE), версия 3.0.

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

*Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – лекарственная гиперчувствительность.

*Нарушения обмена веществ и питания:* очень часто – гипокалиемия.

*Нарушения психики:* очень часто – бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – периферическая нейропатия, головная боль, головокружение; часто – нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушения памяти.

*Нарушения со стороны органа зрения:* часто – сухость глаз, конъюнктивит, затуманивание зрения, повышенное слезоотделение.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – дисфункция левого желудочка.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – кровотечения; часто – повышение артериального давления.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – носовое кровотечение, кашель, одышка; нечасто – пневмонит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; часто – диспепсия, кровоточивость десен.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* нечасто – явления гепатотоксичности, печеночная недостаточность, узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – сыпь; часто – зуд, алоpecia, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенная эритродизестезия, крапивница.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – костно-мышечная боль, артралгия, миалгия.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* очень часто – инфекции мочевыводящих путей.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – повышенная утомляемость, повышение температуры тела, астения, озноб; часто – периферические отеки; нечасто – экстравазация в месте инфузии.

*Лабораторные и инструментальные данные:* очень часто – повышение активности печеночных аминотрансфераз; часто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто – инфузионные реакции.

***Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям***

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

Наблюдавшиеся на фоне применения препарата Кадсила® повышение активности аминотрансфераз 1-4 степени тяжести и эффект накопления аминотрансфераз в сыворотке крови в большинстве случаев были обратимыми.

Активность аминотрансфераз максимально возрастала на 8 день после инфузии, и, как правило, восстанавливалась до 1 степени или до нормы к моменту следующей инфузии. Данный показатель в большинстве случаев восстанавливался до 1 степени или до нормы в течение 30 дней после прекращения терапии.

Повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 28% пациентов, получавших терапию препаратом Кадсила®.

Повышение активности АСТ и АЛТ 3 и 4 степени тяжести наблюдалось у 4.1% и 2.8% пациентов соответственно и, как правило, происходило в начале терапии (на 1-6 цикле). Как правило, нарушения функции печени  $\geq 3$  степени тяжести не ассоциировались с неблагоприятным исходом, и показатели функции печени при последующем наблюдении свидетельствовали о постепенном улучшении состояния пациента до уровня, позволявшего продолжить терапию препаратом Кадсила® в рекомендуемой или сниженной дозе.

Закономерной зависимости повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови от экспозиции (AUC, площадь под кривой «концентрация-время»), суммарной экспозиции, максимальной концентрации ( $C_{\text{макс}}$ ) трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови или от  $C_{\text{макс}}$  DM1 не наблюдалось.

***Нарушение функции левого желудочка сердца***

Частота случаев дисфункции левого желудочка на фоне терапии препаратом Кадсила® 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 0.3%, как правило, в начале лечения (на 1-2 цикле).

Дополнительный мониторинг фракции выброса левого желудочка рекомендуется у пациентов с ФВЛЖ  $\leq 45\%$ .

***Инфузионные реакции***

Инфузионные реакции (высвобождение цитокинов) характеризуются одним или несколькими из следующих симптомов: «приливы», озноб, повышение температуры тела, одышка, артериальная гипотензия, хрипы, бронхоспазм и тахикардия.

Частота инфузионных реакций при применении препарата Кадсила® составила 4.5%. Инфузионные реакции 3 степени тяжести наблюдались очень редко, случаев 4 степени тяжести не отмечено.

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/анафилаксии*

Частота реакций гиперчувствительности составила 2.6%, при этом реакций гиперчувствительности 3 и 4 степени тяжести не зарегистрировано. В большинстве случаев реакции гиперчувствительности были легкой и средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения.

#### *Тромбоцитопения*

Частота случаев тромбоцитопении (снижения количества тромбоцитов) при терапии препаратом Кадсила® составила 31.4%.

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 препарата Кадсила®. 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 препаратом Кадсила® составила 11.3%.

Частота тяжелых кровотечений ( $\geq 3$  степени тяжести) составила 1.7%. У пациентов – выходцев из стран Азии данный показатель составил 1%.

#### *Иммуногенность*

Возможно развитие иммунного ответа на трастузумаб эмтанзин.

При применении препарата Кадсила® у 5.3% 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*

При применении препарата Кадсила® наблюдались реакции, связанные с попаданием препарата под кожу и проявлялись в виде эритемы, болезненности, раздражения кожи, боли или отека в месте введения.

Данные явления наиболее часто возникали в течение первых 24 часов после инфузии и обычно были легкой степени тяжести.



При проведении инфузии препарата Кадсила® следует отслеживать возможное образование подкожных инфильтратов в месте введения. Специфическое лечение симптомов экстравазации препарата Кадсила® отсутствует.

#### ***Изменения в лабораторных показателях***

Таблица 6. Отдельные нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении препарата Кадсила®

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

#### **Передозировка**

Антидот для лечения передозировки препаратом Кадсила® неизвестен. В случае превышения рекомендуемой дозы препарата Кадсила® 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 препаратом Кадсила® не установлены.

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

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

Следует избегать одновременного применения мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 (например, кетоконазола, итраконазола, кларитромицина, атазанавира, индинавира, нефазодона, нелфинавира, ритонавира, саквинавира, телитромицина и вориконазола) и препарата Кадсила<sup>®</sup> из-за возможного увеличения экспозиции и токсических проявлений DM1 (компонент трастузумаба эмтанзина).

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<sup>®</sup> до выведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно 3 периода полувыведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4).

Если терапию препаратом Кадсила<sup>®</sup> нельзя отложить, следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития побочных реакций при одновременном применении с мощным ингибитором изофермента CYP3A4.

### **Особые указания**

Препарат Кадсила<sup>®</sup> должен назначаться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии белка HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или SISH).

#### *Нарушения со стороны легких*

При применении препарата Кадсила<sup>®</sup> зарегистрированы случаи диффузной 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<sup>®</sup> 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 препарата Кадсила<sup>®</sup> в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности aminотрансфераз 1-4 степени, для которого характерен эффект накопления.

Отмечены также случаи серьезных гепатобилиарных нарушений, в частности, узловой регенеративной гиперплазии 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 препарата Кадсила®.

У пациентов с увеличенной активностью АЛТ перед началом лечения (например, при наличии метастазов в печени), повышен риск развития гепатотоксичности 3-5 степени тяжести или увеличения показателей функции печени. Рекомендации относительно снижения дозы или временного прекращения терапии вследствие повышения активности печеночных аминотрансфераз и содержания общего билирубина приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Эффективность и безопасность препарата Кадсила® не изучены у пациентов с активностью аминотрансфераз  $>2.5 \times \text{ВГН}$  или концентрацией общего билирубина  $>1.5 \times \text{ВГН}$  перед началом лечения.

Терапию препаратом Кадсила® следует полностью прекратить в случае повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови  $>3 \times \text{ВГН}$  при общем билирубине  $>2 \times \text{ВГН}$ . Узловая регенеративная гиперплазия печени (УРГ) – редкое заболевание печени, при котором в результате доброкачественной трансформации паренхимы в печени образуются множественные мелкие регенераторные узлы. УРГ может быть причиной портальной гипертензии нецирротического генеза. Диагноз УРГ должен быть подтвержден результатами гистологического анализа.

Диагностика УРГ должна быть проведена у всех пациентов с клиническими симптомами портальной гипертензии и/или данными компьютерной томографии печени, свидетельствующими о развитии цирроза, при нормальной активности аминотрансфераз и отсутствии иных проявлений цирроза. Терапию препаратом Кадсила® следует полностью прекратить, если у больного диагностирована УРГ.

#### *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<sup>®</sup>, а также на протяжении терапии с рекомендуемой частотой 1 раз в 3 месяца следует проводить стандартное кардиологическое обследование, включая эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию.

Не изучались эффективность и безопасность лечения препаратом Кадсила<sup>®</sup> у пациентов с ФВЛЖ  $<50\%$  перед назначением терапии, 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<sup>®</sup> или полностью отменить терапию. Рекомендации относительно снижения дозы или временного прекращения терапии препаратом Кадсила<sup>®</sup> приведены в разделе «Способ применения и дозы».

#### *Инфузионные реакции*

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития инфузионных реакций, безопасность и эффективность препарата Кадсила<sup>®</sup> не установлены.

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

Инфузионные реакции 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<sup>®</sup> 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 препаратом Кадсила<sup>®</sup> 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.

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.

Сообщалось о серьезных анафилактических реакциях. Препараты для лечения симптомов данных реакций, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения. Решение о продолжении терапии следует принимать с учетом клинической оценки наблюдавшейся реакции: в случае истинной реакции гиперчувствительности (характерно увеличение степени тяжести при последующих инфузиях) терапию препаратом Кадсила® следует полностью отменить.

### *Тромбоцитопения*

Сообщалось о частых случаях снижения количества тромбоцитов при применении препарата Кадсила®. Тромбоцитопения являлась наиболее частой причиной прекращения терапии.

Зарегистрированы случаи кровотечений с летальным исходом на фоне терапии препаратом Кадсила®, а также тяжелые случаи кровотечений, в частности, внутричерепное кровоизлияние; частота случаев не зависит от этнической принадлежности. Часть пациентов, у которых были зарегистрированы тяжелые случаи кровотечений, получали сопутствующую терапию антикоагулянтами.

Во время лечения следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых количество тромбоцитов составляет  $<100000/\text{мм}^3$ , а также за пациентами, получающими лечение антикоагулянтами (например, варфарин, гепарин, в том числе низкомолекулярные гепарины). Рекомендуется оценивать количество тромбоцитов перед каждым введением препарата Кадсила®. Эффективность и безопасность терапии препаратом Кадсила® у пациентов с количеством тромбоцитов  $<100000/\text{мм}^3$  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*

Зарегистрированы случаи периферической нейропатии, большинство из которых имели 1-ю степень тяжести.

В большинстве случаев наблюдалась периферическая сенсорная нейропатия. Эффективность и безопасность препарата Кадсила® не изучены у пациентов с периферической нейропатией  $\geq 3$  степени тяжести на момент назначения препарата. 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.

*Показатель общего состояния (PS) по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG)  $\geq 2$*

Эффективность и безопасность применения препарата Кадсила® у пациентов с ECOG PS  $\geq 2$  не установлены ввиду недостаточного количества данных.

*Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности.*

Попадание лекарственного препарата Кадсила® в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности должно проводиться в соответствии с требованиями лечебного учреждения.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Влияние трастузумаба эмтанзина на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности, головокружения, бессонницы, повышенной утомляемости и затуманивания зрения, а также инфузионных реакций, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 100 мг и 160 мг

По 100 мг или 160 мг трастузумаба эмтанзина во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

**Срок годности**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

**Производитель**

Патеон Мануфактуринг Сервисез ЭлЭлСи, США

Patheon Manufacturing Services LLC, 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, North Carolina (NC) 27834, USA

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

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

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

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

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

тел./факс (4942) 650-806