

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кадсила, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Кадсила, 160 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Кадсила, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Действующее вещество: трастузумаб эмтанзин.

Каждый флакон содержит 100 мг трастузумаба эмтанзина.

1 мл концентрата после разведения содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

Кадсила, 160 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

Действующее вещество: трастузумаб эмтанзин.

Каждый флакон содержит 160 мг трастузумаба эмтанзина.

1 мл концентрата после разведения содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

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

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

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

#### 4.1. Показания к применению

Лечение пациентов с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации), которые получали предшествующее лечение метастатического заболевания или у которых произошло прогрессирование заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной терапии.

Адъювантная терапия пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью после неoadъювантной терапии таксаном и трастузумабом.

## 4.2. Режим дозирования и способ применения

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).

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) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH).

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.

Препарат Кадсила должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом.

Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

### 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.

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.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии следует незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи.

*Длительность терапии*

У пациентов с ранним раком молочной железы терапию препаратом Кадсила следует продолжать в течение 14 циклов или до рецидива заболевания или непереносимой токсичности.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы терапию препаратом Кадсила следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

#### *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 1-2. 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

Нежелательная реакция	Тяжесть	Изменение терапии
<b>Коррекция дозы при метастатическом раке молочной железы</b>		
Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ)	2-я степень ( $>2.5 - \leq 5 \times$ ВГН)	Продолжить терапию без изменения дозы.
	3-я степень ( $>5 - \leq 20 \times$ ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 2$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень ( $>20 \times$ ВГН)	Прекратить терапию.

Гипербилирубинемия	2-я степень ( $>1.5 - \leq 3 \times$ ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем возобновить лечение в той же дозе.
	3-я степень ( $>3 - \leq 10 \times$ ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень ( $>10 \times$ ВГН)	Прекратить терапию.
Лекарственное поражение печени	Активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови $>3 \times$ ВГН при общем билирубине $>2 \times$ ВГН	Полностью прекратить терапию при отсутствии другой возможной причины повышения активности ферментов печени и показателя билирубина, например, при метастазах в печень или сопутствующем приеме препарата.
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию.
Тромбоцитопения	3-я степень (25000 - $<50000/\text{мм}^3$ )	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени (показатель тромбоцитов $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем возобновить лечение в той же дозе.
	4-я степень ( $<25000/\text{мм}^3$ )	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени (показатель тромбоцитов $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем снизить дозу (см. таблицу 1).
Дисфункция левого желудочка	Симптоматическая застойная сердечная недостаточность	Прекратить терапию.
	ФВЛЖ $<40\%$	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При подтверждении ФВЛЖ $<40\%$ прекратить терапию.
	ФВЛЖ $40\%-45\%$ и снижение $\geq 10\%$ по сравнению с исходным значением	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ не восстановилась до значений в пределах $10\%$ по сравнению с исходным значением, прекратить терапию.
	ФВЛЖ $40\%-45\%$ и снижение $<10\%$ по сравнению с исходным значением	Продолжить терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели.
	ФВЛЖ $>45\%$	Продолжить терапию.

Токсичность со стороны легких	Интерстициальная болезнь легких или пневмонит	Полностью прекратить терапию.
Периферическая нейропатия	3-4-я степень	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 2$ степени.
<b>Коррекция дозы при раннем раке молочной железы</b>		
Повышение активности АЛТ	2-3-я степень ( $>3.0 - \leq 20 \times$ ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень ( $>20 \times$ ВГН в любое время)	Прекратить терапию.
Повышение активности АСТ	2-я степень ( $>3.0 - \leq 5 \times$ ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем возобновить лечение в той же дозе.
	3-я степень ( $>5.0 - \leq 20 \times$ ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень ( $>20 \times$ ВГН в любое время)	Прекратить терапию.
Гипербилирубинемия	Общий билирубин $>1.0 - \leq 2.0 \times$ ВГН в день планового введения	Прервать терапию до снижения показателя общего билирубина $\leq 1.0 \times$ ВГН, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	Общий билирубин $>2.0 \times$ ВГН в любое время	Прекратить терапию.
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию.
Тромбоцитопения	2-3-я степень в день планового введения ( $25000 - <75000/\text{мм}^3$ )	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени (показатель тромбоцитов $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем возобновить лечение в той же дозе. Если пациенту требуется отложить введение 2 раза из-за тромбоцитопении, следует рассмотреть снижение дозы (см. таблицу 1).
	4-я степень в любое время ( $<25000/\text{мм}^3$ )	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени (показатель тромбоцитов $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем снизить дозу (см. таблицу 1).

Дисфункция левого желудочка	ФВЛЖ <45%	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При подтверждении ФВЛЖ <45% прекратить терапию.
	ФВЛЖ 45% - <50% и снижение $\geq 10\%$ по сравнению с исходным значением*	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ сохраняется на уровне <50% и не восстановилась до значений в пределах <10% по сравнению с исходным значением, прекратить терапию.
	ФВЛЖ 45% - <50% и снижение <10% по сравнению с исходным значением*	Продолжить терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели.
	ФВЛЖ $\geq 50\%$	Продолжить терапию.
Сердечная недостаточность	Симптоматическая застойная сердечная недостаточность, Систолическая дисфункция левого желудочка 3-4-й степени или сердечная недостаточность 3-4-й степени или сердечная недостаточность 2 степени с одновременным показателем ФВЛЖ <45%	Прекратить терапию.
Периферическая нейропатия	3-4-я степень	Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 2$ степени.
Токсичность со стороны легких	Интерстициальная болезнь легких или пневмонит	Полностью прекратить терапию.
Пневмонит, связанный с лучевой терапией	2-я степень	Прекратить терапию, если явление не разрешилось после стандартного лечения.
	3-4-я степень	Прекратить терапию.

АЛТ = аланинаминотрансфераза

АСТ = аспаратаминотрансфераза

ФВЛЖ = фракция выброса левого желудочка

ВГН = верхняя граница нормы

\*Перед началом терапии препаратом Кадсила.

### Особые группы пациентов

#### *Пациенты пожилого возраста*

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.

#### *Пациенты с нарушением 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.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам с легким или умеренным нарушением функции печени коррекция начальной дозы не требуется (см. раздел 5.2). 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 4.4).

### Дети

Эффективность и безопасность препарата Кадсила у детей и подростков ( $< 18$  лет) не установлены.

### Способ применения

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

### **4.3. Противопоказания**

Повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата, перечисленных в разделе 6.1.

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

Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

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).

Застойная 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).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

##### С осторожностью

Нарушение функции печени легкой или умеренной степени тяжести (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.2).

Значение фракции выброса левого желудочка сердца  $<50\%$  перед началом лечения.

Дисфункция левого желудочка (см. раздел 4.4).

Одновременное проведение антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии.

Препарат Кадсила 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).

Терапия препаратом Кадсила должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

##### Нарушения со стороны легких

При применении препарата Кадсила зарегистрированы случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), в частности, пневмонита. Некоторые из них приводили к развитию острого респираторного дистресс-синдрома или к летальному исходу (см. раздел 4.8). Признаки и симптомы ИБЛ включали одышку, кашель, повышенную утомляемость и инфильтраты в легких.

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если диагностирована ИБЛ или пневмонит, за исключением случаев радиационного пневмонита у пациентов,



получающих адъювантную терапию препаратом Кадсила, когда терапию следует полностью прекратить при развитии радиационного пневмонита  $\geq 3$  степени или 2 степени, не разрешившегося после стандартного лечения (см. раздел 4.2).

У пациентов с одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией, а также получающих сопутствующую лучевую терапию легких, риск развития нарушений со стороны легких может быть повышен.

#### Гепатотоксичность

Гепатотоксичность препарата Кадсила в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности aminотрансфераз 1-4 степени, для которого характерен эффект накопления (см. раздел 4.8) и временный характер. Активность aminотрансфераз 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 (см. раздел 4.8).

Отмечены также случаи серьезных гепатобилиарных нарушений, в частности, узловой регенеративной гиперплазии (УРГ) печени, а также фатального лекарственно-индуцированного поражения печени. Сопутствующие заболевания, а также одновременное применение препаратов с установленным риском токсического воздействия на печень являются возможными дополнительными факторами риска. Следует оценивать функцию печени перед началом терапии, а также перед каждым последующим введением препарата Кадсила.

У пациентов с увеличенной активностью АЛТ перед началом лечения (например, при наличии метастазов в печени), может быть 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 aminотрансфераз и содержания общего билирубина приведены в разделе 4.2.

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

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить в случае повышения активности aminотрансфераз в сыворотке крови  $>3 \times$  ВГН при общем билирубине  $>2 \times$  ВГН.

У пациентов, получавших препарат Кадсила, были выявлены случаи УРГ при проведении биопсии. 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 (см. раздел 4.8). 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 кг/м<sup>2</sup>).

Перед назначением препарата Кадсила, а также на протяжении терапии с рекомендуемой частотой 1 раз в 3 месяца следует проводить стандартное кардиологическое обследование, включая эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию.

Не изучались эффективность и безопасность терапии препаратом Кадсила у пациентов с застойной 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 наблюдательном исследовании в рамках реальной клинической практики у ~22% пациентов с метастатическим раком молочной железы и ФВЛЖ 40-49% на исходном уровне регистрировались случаи снижения ФВЛЖ >10% по сравнению с исходным уровнем и/или застойная сердечная недостаточность. У большинства из этих пациентов имелись другие факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Решение о применении препарата Кадсила у пациентов с метастатическим раком молочной железы и

низким значением ФВЛЖ должно быть принято только после всесторонней оценки соотношения пользы и риска; у таких пациентов следует тщательно мониторировать функцию сердца (см. раздел 4.8).

В случае развития дисфункции левого желудочка следует отложить введение препарата Кадсила или полностью отменить терапию. Рекомендации относительно снижения дозы или временного прекращения терапии препаратом Кадсила приведены в разделе 4.2.

#### Инфузионные реакции

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

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

Инфузионные реакции (в связи с синдромом высвобождения цитокинов) проявлялись одним или несколькими симптомами: «приливами», ознобом, повышением температуры тела, одышкой, артериальной гипотензией, хрипами, бронхоспазмом и тахикардией. В целом наблюдавшиеся инфузионные реакции были нетяжелыми (см. раздел 4.8) и в большинстве случаев симптомы разрешались в течение от нескольких часов до 1-го дня после окончания инфузии. При развитии тяжелой реакции на инфузию терапию препаратом Кадсила следует прервать до полного разрешения признаков и симптомов. 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, терапию препаратом Кадсила следует полностью отменить (см. раздел 4.2).

#### 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.

В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии следует незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи.

В случае истинной реакции гиперчувствительности (характерно увеличение степени тяжести при последующих инфузиях) терапию препаратом Кадсила следует полностью отменить.

#### Кровотечения

При применении препарата Кадсила зарегистрированы случаи кровотечений различной локализации, в том числе в центральной нервной системе, дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте. Отдельные случаи закончились летальным исходом.

В отдельных случаях пациенты на фоне приема препарата Кадсила также получали терапию антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или имели тромбоцитопению, при этом у некоторых пациентов известных дополнительных факторов риска не было.

В случаях, когда одновременное применение указанных лекарственных средств с препаратом Кадсила необходимо по медицинским показаниям, следует соблюдать осторожность, а также проводить дополнительный мониторинг.

#### Тромбоцитопения

Сообщалось о частых случаях тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов) при применении препарата Кадсила, что являлось наиболее частой причиной прекращения терапии, снижения дозы или прерывания терапии (см. раздел 4.8).

Отмечалась более высокая частота и степень тяжести случаев тромбоцитопении у пациентов-выходцев из стран Азии (см. раздел 4.8).

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 ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ) (см. раздел 4.2).

#### 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 метастатическим раком молочной железы и периферической нейропатией  $\geq 3$  степени

тяжести, а также у пациентов с ранним раком молочной железы и периферической нейропатией  $\geq 2$  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.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

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 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 до выведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно 3 периода полувыведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4).

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

#### **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

##### Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины с детородным потенциалом, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила и в течение 7 месяцев после введения последней дозы.

##### Беременность

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.

## Лактация

Неизвестно, проникает ли трастузумаб эмтанзин в грудное молоко. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и, как минимум, в течение 7 месяцев после последнего приема препарата Кадсила

### **4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Препарат Кадсила не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Значимость наблюдавшихся нежелательных реакций, а именно повышенной утомляемости, головной боли, головокружения и затуманивания зрения, для способности управлять транспортными средствами и механизмами, неизвестна. Пациентам с симптомами инфузионных реакций («приливы», озноб, лихорадка, затрудненное дыхание, низкое артериальное давление или учащенное сердцебиение) следует рекомендовать воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами до их разрешения.

### **4.8. Нежелательные реакции**

#### Резюме профиля безопасности

Безопасность трастузумаба эмтанзина оценивали в клинических исследованиях у пациентов с раком молочной железы.

Наиболее частыми (>0.5%) серьезными нежелательными реакциями были кровотечения, повышение температуры тела, тромбоцитопения, одышка, боли в животе, костно-мышечные боли и рвота.

Наиболее частыми ( $\geq 25\%$ ) нежелательными реакциями были тошнота, повышенная утомляемость, костно-мышечные боли, кровотечения, головная боль, повышение активности печеночных аминотрансфераз, тромбоцитопения и периферическая нейропатия. Большинство наблюдавшихся нежелательных реакций были 1 или 2 степени тяжести.

Наиболее частыми (>2%) нежелательными реакциями  $\geq 3$  степени тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE) были тромбоцитопения, повышение активности печеночных аминотрансфераз, анемия, нейтропения, повышенная утомляемость и гипокалиемия.

#### Резюме нежелательных реакций

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

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (не может быть установлена на основании имеющихся данных). Нежелательные реакции каждой группы расположены в порядке уменьшения степени серьезности, определяемой в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI-CTCAE).

*Инфекции и инвазии:* очень часто – инфекции мочевыводящих путей.

*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:* часто – гипокалиемия.

*Нарушения психики:* очень часто – бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – периферическая нейропатия, головная боль; часто – головокружение, 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 (интерстициальная болезнь легких).

*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:* очень часто – повышение активности печеночных аминотрансфераз; часто – повышение активности щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации билирубина в крови; нечасто – явления гепатотоксичности, печеночная недостаточность, узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия.

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

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

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

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто – инфузионные реакции; нечасто – радиационный пневмонит.

Выше представлена объединенная информация за весь период лечения пациентов в исследованиях метастатического (среднее количество циклов терапии трастузумабом эмтанзином составило 10) и раннего (среднее количество циклов терапии трастузумабом +эмтанзином составило 14) рака молочной железы.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

##### *Тромбоцитопения*

Частота случаев тромбоцитопении (снижение количества тромбоцитов) составила 24.9% у пациентов с метастатическим раком молочной железы; тромбоцитопения была наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии трастузумабом эмтанзином (2.6%).

Частота случаев тромбоцитопении составила 28.5% у пациентов с ранним раком молочной железы; тромбоцитопения была наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией всех степеней и  $\geq 3$  степени тяжести, а также наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии трастузумабом эмтанзином (4.2%), прерыванию терапии и снижению дозы.

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 к моменту следующего введения препарата достигал 0 или 1 степени тяжести ( $\geq 75000/\text{мм}^3$ ). Отмечалась более высокая частота и степень тяжести случаев тромбоцитопении у пациентов-выходцев из стран Азии.

Независимо от расы частота случаев тромбоцитопении 3 или 4 степени ( $< 50000/\text{мм}^3$ ) на фоне терапии трастузумабом эмтанзином составила 8.7% у пациентов с метастатическим раком молочной железы и 5.7% у пациентов с ранним раком молочной железы.

Информация по коррекции дозы в случае развития тромбоцитопении представлена в разделах 4.2 и 4.4.

##### *Кровотечения*



Кровотечения отмечались у 34.8% пациентов с метастатическим раком молочной железы; из них частота тяжелых кровотечений ( $\geq 3$  степени тяжести) составила 2.2%.

Кровотечения отмечались у 29% пациентов с ранним раком молочной железы; из них частота тяжелых кровотечений ( $\geq 3$  степени тяжести) составила 0.4%, включая одно явление 5 степени тяжести.

В отдельных случаях на фоне приема трастузумаба эмтанзина пациенты также получали терапию антикоагулянтами, антитромбоцитарными средствами или имели тромбоцитопению, при этом у некоторых пациентов известных дополнительных факторов риска не было. Отмечены случаи кровотечений с летальным исходом у пациентов с метастатическим и ранним раком молочной железы.

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

При применении трастузумаба эмтанзина отмечалось повышение активности печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови (1-4 степени тяжести), в основном, временного характера (см. раздел 4.4).

Наблюдалось накопительное влияние трастузумаба эмтанзина на активность печеночных аминотрансфераз, которое обычно было обратимым после прекращения терапии.

Повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 24.2% пациентов с метастатическим раком молочной железы. Повышение активности АСТ и АЛТ 3 или 4 степени тяжести наблюдалось у 4.2% и 2.7% пациентов с метастатическим раком молочной железы, соответственно и, как правило, происходило в начале терапии (на 1-6 цикле). Повышение активности печеночных аминотрансфераз наблюдалось у 32.4% пациентов с ранним раком молочной железы; явления 3 и 4 степени тяжести наблюдались у 1.5% пациентов.

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»), максимальной концентрации ( $C_{\text{макс}}$ ) трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови, суммарной экспозиции трастузумаба или от  $C_{\text{макс}}$  DM1 не наблюдалось. Информация по коррекции дозы в случае повышения активности печеночных аминотрансфераз представлена в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Нарушение функции левого желудочка сердца*

Частота случаев дисфункции левого желудочка у пациентов с метастатическим раком молочной железы составила 2.2%; в большинстве случаев наблюдалось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка 1 или 2 степени. Случаи дисфункции левого желудочка 3 или 4 степени тяжести наблюдались с частотой 0.4% у пациентов с метастатическим раком молочной железы.

В наблюдательном исследовании у ~22% пациентов с метастатическим раком молочной железы и ФВЛЖ 40-49% на исходном уровне регистрировались случаи снижения ФВЛЖ >10% по сравнению с исходным уровнем и/или застойная сердечная недостаточность. У большинства из этих пациентов имелись другие факторы риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Частота случаев дисфункции левого желудочка у пациентов с ранним раком молочной железы составила 3.0%; явления 3 или 4 степени тяжести отмечались у 0.5% пациентов. Информация по коррекции дозы в случае дисфункции левого желудочка представлена в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Периферическая нейропатия*

При применении трастузумаба эмтанзина наблюдались явления периферической нейропатии, в основном 1 степени тяжести и преимущественно сенсорной.

У пациентов с метастатическим раком молочной железы общая частота явлений периферической нейропатии составила 29.0% и 8.6% для явлений  $\geq 2$  степени тяжести.

У пациентов с ранним раком молочной железы общая частота явлений периферической нейропатии составила 32.3% и 10.3% для явлений  $\geq 2$  степени тяжести.

#### *Инфузионные реакции*

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

Частота инфузионных реакций при применении трастузумаба эмтанзина составила 4.0% у пациентов с метастатическим раком молочной железы; наблюдалось 6 инфузионных реакций 3 степени тяжести, случаев 4 степени тяжести не отмечено.

Частота инфузионных реакций при применении трастузумаба эмтанзина составила 1.6% у пациентов с ранним раком молочной железы; случаев 3 или 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.

Информация по коррекции дозы в случае развития инфузионных реакций представлена в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Реакции гиперчувствительности*

Частота реакций гиперчувствительности составила 2.6% у пациентов с метастатическим раком молочной железы, при этом отмечалось по одному случаю реакции гиперчувствительности 3 и 4 степени тяжести. Частота реакций гиперчувствительности составила 2.7% у пациентов с ранним раком молочной железы, при этом частота явлений 3 или 4 степени тяжести составила 0.4%. В большинстве случаев реакции гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. Информация по коррекции дозы в случае развития реакций гиперчувствительности представлена в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Экстравазация*

При применении трастузумаба эмтанзина 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 или средней степени тяжести.

При пострегистрационном применении очень редко отмечались случаи повреждения эпидермиса или некроза после экстравазации.

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 3. Отдельные нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении препарата Кадсила у пациентов с метастатическим раком молочной железы

	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

Таблица 4. Отдельные нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении препарата Кадсила у пациентов с ранним раком молочной железы

	Все степени тяжести %	Степень тяжести 3 %	Степень тяжести 4 %
<b><i>Показатели функции печени</i></b>			
Повышение концентрации билирубина	11	0	0
Повышение АСТ	79	<1	0
Повышение АЛТ	55	<1	0
<b><i>Гематологические показатели</i></b>			
Снижение количества тромбоцитов	51	4	2
Снижение концентрации гемоглобина	31	1	0
Снижение числа нейтрофилов	24	1	0
<b><i>Электролиты</i></b>			
Снижение концентрации калия	26	2	<1

#### 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

- *Российская Федерация*

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

тел. +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30; факс +7 (495) 698 15 73

e-mail: [pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

[www.roszdravnadzor.ru](http://www.roszdravnadzor.ru)

#### **4.9. 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 сопровождались 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.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – антитела моноклональные.

Код АТХ: L01XC14

#### Механизм действия

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизованного 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.

#### *Иммуногенность*

Возможно развитие иммунного ответа на препарат Кадсила. В клинических исследованиях у 5.1% пациентов обнаруживались антитела к препарату Кадсила в одной и более временных точках после инфузии. По результатам нескольких клинических исследований у 6.4% пациентов были выявлены антитела к препарату Кадсила. В клиническом исследовании при метастатическом раке молочной железы положительные результаты на антитела к препарату Кадсила отмечались у 5.2% пациентов; у 13 из них антитела были нейтрализующими.

В клиническом исследовании адъювантной терапии раннего рака молочной железы положительные результаты на антитела к препарату Кадсила отмечались у 3.7% пациентов; у 5 из них антитела были нейтрализующими. Поскольку частота образования антител к препарату была низкой, нельзя сделать вывод об их влиянии на фармакокинетику, безопасность и эффективность терапии препаратом Кадсила.

Результаты анализа иммуногенности могут сильно зависеть от различных факторов, таких как: чувствительность и специфичность анализа, методология анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, применение сопутствующих препаратов и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к препарату Кадсила и частоты обнаружения антител к другим препаратам может оказаться неинформативным.

#### **5.2. Фармакокинетические свойства**

Популяционный фармакокинетический анализ трастузумаба эмтанзина не показал различий в экспозиции препарата Кадсила в зависимости от статуса заболевания (метастатический рак молочной железы и ранний рак молочной железы (адъювантная терапия)).

#### Абсорбция

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

#### Распределение

Фармакокинетика trastuzумаба 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.

При внутривенном введении препарата в дозе 3.6 мг/кг каждые три недели средняя максимальная концентрация trastuzумаба эмтанзина в сыворотке крови ( $C_{\text{макс}}$ ) в цикле 1 составила 83.4 ( $\pm 16.5$ ) мкг/мл у пациентов с метастатическим раком молочной железы и 72.6 ( $\pm 24.3$ ) мкг/мл у пациентов с ранним раком молочной железы.

После внутривенного введения объем распределения trastuzумаба эмтанзина в центральной камере составляет 3.13 л и приблизительно равен объему плазмы.

#### Биотрансформация

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

#### Элиминация

После внутривенного введения trastuzумаба эмтанзина у пациентов с метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 клиренс trastuzумаба эмтанзина составил 0.68 л/день, период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) – приблизительно 4 дня. После многократного внутривенного введения каждые 3 недели аккумуляции trastuzумаба 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 trastuzумаба и исходная активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) в сыворотке крови являются параметрами, оказывающими статистически значимое влияние на клиренс trastuzумаба эмтанзина. Однако клинически значимое влияние данных параметров, за исключением массы тела, на экспозицию trastuzумаба эмтанзина маловероятно.

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

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Почечная недостаточность

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 фармакокинетики у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

#### Печеночная недостаточность

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.

У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) специальные фармакокинетические исследования препарата Кадсила не проводили, данные по популяционной фармакокинетики отсутствуют.

#### Раса и пол



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

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

#### Генотоксичность

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

#### Репродуктивная токсичность

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.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

Сахароза

Янтарная кислота

Натрия гидроксид

Полисорбат 20

### **6.2. Несовместимость**

Препарат Кадсила нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами, за исключением указанных в разделе 6.6.

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

### **6.3. Срок годности**

3 года

#### Концентрат (восстановленный раствор)

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

Не замораживать!

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

#### Раствор для инфузий

Раствор для инфузий следует использовать сразу после приготовления. В исключительных случаях раствор для инфузий можно хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С не

более 24 часов перед использованием, если приготовление раствора проходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. Во время хранения раствора для инфузий, приготовленного с использованием 0.9% раствора натрия хлорида, допускается образование видимых частиц. Не замораживать!

#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре 2-8 °С.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 100 мг или 160 мг трасузумаба 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 (листок-вкладыш) помещают в картонную пачку.

С целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

*В случае упаковки на АО «ОРТАТ»:* с целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом АО «ОРТАТ».

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом**

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

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 препарата Кадсила, или 8 мл стерильной воды для инъекций во

флакон, содержащий 160 мг препарата Кадсила. 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.

#### *Инструкции по приготовлению раствора для инфузий*

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:

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

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!

#### Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами.

Необходимо строго соблюдать следующие рекомендации по использованию и утилизации шприцев и игл:

- иглы и шприцы нельзя использовать повторно;
- использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость).

Уничтожение неиспользованного препарата или препарата с истекшим сроком годности, а также расходных материалов, должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Швейцария

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

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

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

- *Российская Федерация*

АО «Рош-Москва»

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42

тел. +7 (495) 229 29 99

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

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

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

тел./факс (4942) 650-806

## **8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ**

## **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации:

## **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Кадсила доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>.