

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

2.1. Общее описание

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизированного моноклонального антитела IgG1 к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2) (трастузумаб), полученного с использованием суспензии клеточной культуры яичника китайского хомячка и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC (MCC linker (SMCC)). Эмтанзин представляет собой комплекс DM1-MCC.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: трастузумаб эмтанзин.

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

Каждый флакон объемом 15 мл содержит 100 мг трастузумаба эмтанзина.

1 мл концентрата (восстановленного раствора) содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

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

Каждый флакон объемом 20 мл содержит 160 мг трастузумаба эмтанзина.

1 мл концентрата (восстановленного раствора) содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

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.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Ранний рак молочной железы

Препарат Кадсила в виде монотерапии показан к применению в качестве адъювантной терапии у взрослых пациентов с ранним HER2-положительным раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью в молочной железе и/или лимфатических узлах после неоадъювантного лечения на основе таксана и HER2-таргетной терапии.

Метастатический рак молочной железы

Препарат Кадсила в виде монотерапии показан к применению у взрослых пациентов с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, ранее получавших лечение трастузумабом и таксаном (последовательно или в комбинации):

- пациенты должны были получить предшествующее лечение по поводу местно-распространенного или метастатического заболевания

ИЛИ

- у пациентов должно было произойти прогрессирование заболевания во время или в течение 6-ти месяцев после завершения адъювантной терапии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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 ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH) или флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Используемые методы тестирования должны быть валидированы.

Во избежание ошибок 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 другой препарат, содержащий трастузумаб (например, трастузумаб или трастузумаб дерукстекал).

В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии следует незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи (см. раздел 4.4).

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 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. При пострегистрационном применении наблюдались случаи отсроченного эпидермального поражения или некроза после экстравазации (см. разделы 4.4 и 4.8).

Если предыдущая 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 (см. разделы 4.4 и 4.8).

В случае возникновения жизнеугрожающей инфузионной реакции терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить.

Длительность терапии

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

У пациентов с метастатическим раком молочной железы терапию препаратом Кадсила следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой 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 и 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
Коррекция дозы при раннем раке молочной железы		
Тромбоцитопения	2–3-я степень в день	Прервать терапию до снижения

	планового введения (25000 – <75000/мм ³)	тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/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/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/мм ³), затем снизить дозу (см. таблицу 1).
Повышение активности АЛТ	2–3-я степень (>3.0 – ≤20 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень(>20 × ВГН в любое время)	Прекратить терапию.
Повышение активности АСТ	2-я степень (>3.0 – ≤5 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени, затем возобновить лечение в той же дозе.
	3-я степень (>5.0 – ≤20 × ВГН в день планового введения)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень(>20 × ВГН в любое время)	Прекратить терапию.
Гипербилирубинемия	Общий билирубин >1.0 – ≤2.0 × ВГН в день планового введения	Прервать терапию до снижения показателя общего билирубина ≤1.0 × ВГН, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	Общий билирубин >2.0 × ВГН в любое время	Прекратить терапию.
Лекарственное поражение печени	Активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови >3 × ВГН при общем билирубине >2 × ВГН	Полностью прекратить терапию при отсутствии другой возможной причины повышения активности ферментов печени и показателя билирубина, например, при метастазах в печени или сопутствующем приеме другого препарата.
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию.
Периферическая	3–4-я степень	Прервать терапию до снижения

нейропатия		тяжести до <2 степени.
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.
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.
Коррекция дозы при метастатическом раке молочной железы		
Тромбоцитопения	3-я степень (25000 –	Прервать терапию до снижения

	<50000/мм ³)	тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/мм ³), затем возобновить лечение в той же дозе.
	4-я степень (<25000/мм ³)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/мм ³), затем снизить дозу (см. таблицу 1).
Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ)	2-я степень (>2.5 – ≤5 × ВГН)	Продолжить терапию без изменения дозы.
	3-я степень (>5 – ≤20 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤2 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень (>20 × ВГН)	Прекратить терапию.
Гипербилирубинемия	2-я степень (>1.5 – ≤3 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени, затем возобновить лечение в той же дозе.
	3-я степень (>3 – ≤10 × ВГН)	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).
	4-я степень (>10 × ВГН)	Прекратить терапию.
Лекарственное поражение печени	Активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови >3 × ВГН при общем билирубине >2 × ВГН	Полностью прекратить терапию при отсутствии другой возможной причины повышения активности ферментов печени и показателя билирубина, например, при метастазах в печени или сопутствующем приеме другого препарата.
Узловая регенеративная гиперплазия	Любая степень	Полностью прекратить терапию.
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 ≥10% по сравнению с исходным	Прервать терапию. Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ не восстановилась

	значением	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.
Периферическая нейропатия	3–4-я степень	Прервать терапию до снижения тяжести до ≤ 2 степени.
Токсичность со стороны легких	Интерстициальная болезнь легких или пневмонит	Полностью 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 ≥ 65 лет не требуется. Эффективность и безопасность применения препарата Кадсила у пациентов в возрасте ≥ 75 лет не установлены ввиду недостаточного количества данных.

Однако, анализ в подгруппе из 345 пациентов в возрасте ≥ 65 лет в исследовании MO28231 показывает тенденцию к более высокой частоте возникновения нежелательных явлений 3, 4 и 5 степеней тяжести, серьезных нежелательных явлений и нежелательных явлений, приводящих к отмене/приостановке терапии, при сопоставимой частоте нежелательных явлений ≥ 3 степени тяжести, которые классифицируются как связанные с препаратом.

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что возраст не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина (см. разделы 5.1 и 5.2).

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 (см. раздел 5.2). Необходимость коррекции дозы у пациентов с тяжелым и терминальным нарушением функции почек (КК <30 мл/мин) не установлена ввиду недостаточности данных, поэтому за такими пациентами нужно тщательно наблюдать.

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 нарушением функции печени следует соблюдать осторожность в связи с известной гепатотоксичностью препарата (см. разделы 4.4 и 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Кадсила у детей в возрасте от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Кадсила предназначен для внутривенного введения.

Препарат Кадсила должен вводиться квалифицированным медицинским специалистом только внутривенно капельно.

Нельзя вводить препарат внутривенно струйно или болюсно!

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

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к трастузумабу эмтанзину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

В медицинской документации пациента 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 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.

Тромбоцитопения

Сообщалось о случаях тромбоцитопении 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 азиатской расы в клинических исследованиях (см. раздел 4.8).

Рекомендуется оценивать количество тромбоцитов перед каждым введением препарата Кадсила. 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).

Трастузумаб эмтанзин не изучался у пациентов с количеством тромбоцитов $<100000/\text{мм}^3$ перед назначением терапии. При применении препарата Кадсила сообщалось о редких

случаях тяжелой и длительной тромбоцитопении (тромбоцитопения ≥ 3 степени тяжести продолжительностью более 90 дней). В большинстве случаев пациенты одновременно получали рекомбинантный человеческий тромбопоэтин. 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).

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 ряде случаев 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. Следует соблюдать осторожность, а также проводить дополнительный мониторинг в случаях, когда одновременное применение указанных лекарственных средств с препаратом Кадсила необходимо по медицинским показаниям.

Гепатотоксичность

В клинических исследованиях препарата Кадсила отмечалась гепатотоксичность, которая в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности aminотрансфераз (трансаминаз 1–4 степени) для которой характерен эффект накопления (см. раздел 4.8). Повышение уровня трансаминаз, как правило, было временным с максимальным повышением на 8-ой день после инфузии, и с последующим восстановлением до 1 степени тяжести или до нормы к моменту следующей инфузии. Данный показатель в большинстве случаев восстанавливался до 1 степени тяжести или до нормы в течение 30 дней после прекращения терапии (см. раздел 4.8).

В клинических исследованиях препарата Кадсила также были отмечены случаи серьезных гепатобилиарных нарушений, в частности, узловой регенеративной гиперплазии (УРГ) печени, а также летального 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.

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 aminотрансфераз и

отсутствии иных проявлений цирроза. Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если у пациента диагностирована УРГ.

Трастузумаб эмтанзин не изучен у пациентов с активностью aminотрансфераз $>2.5 \times \text{ВГН}$ или концентрацией общего билирубина $>1.5 \times \text{ВГН}$ перед началом лечения. Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить в случае повышения активности aminотрансфераз в сыворотке крови $>3 \times \text{ВГН}$ при общем билирубине $>2 \times \text{ВГН}$. Лечение пациентов с нарушением функции печени следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

Нейротоксичность

В клинических исследованиях зарегистрированы случаи периферической нейропатии, большинство из которых имели 1-ю степень тяжести. В большинстве случаев наблюдалась периферическая сенсорная нейропатия.

Пациентов с метастатическим раком молочной железы и периферической нейропатией ≥ 3 степени тяжести, а также пациентов с ранним раком молочной железы и периферической нейропатией ≥ 2 степени тяжести на момент назначения препарата исключали из клинических исследований.

Лечение препаратом Кадсила следует прервать в случае развития периферической нейропатии 3 или 4 степени тяжести до полного разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего ≤ 2 степени тяжести. Необходимо проводить регулярный медицинский осмотр на предмет развития признаков или симптомов нейротоксичности.

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).

Основными факторами риска развития кардиологических нежелательных явлений, выявленных в клинических исследованиях трастузумаба в адъювантной терапии, были: возраст >50 лет, низкое значение ФВЛЖ перед началом лечения ($<55\%$), низкое значение ФВЛЖ до или после адъювантной терапии паклитакселом, предшествующее или одновременное применение гипотензивных препаратов, предшествующая терапия антрациклинами и высокий индекс массы тела ($>25 \text{ кг/м}^2$).

Перед назначением препарата Кадсила, а также на протяжении терапии с рекомендуемой частотой 1 раз в 3 месяца следует проводить стандартное кардиологическое обследование, включая эхокардиографию или радиоизотопную вентрикулографию. В клинических исследованиях у всех пациентов на исходном уровне показатель ФВЛЖ составил $\geq 50\%$.

В исследования не включали пациентов с застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; с серьезными нарушениями 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 (ВО39807) у $\sim 22\%$ 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.

Нарушения со стороны легких

При применении препарата Кадсила в клинических исследованиях зарегистрированы случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), в частности, пневмонита.

Некоторые из них приводили к развитию острого респираторного дистресс-синдрома или к летальному исходу (см. раздел 4.8).

Признаки и симптомы ИБЛ включали одышку, кашель, повышенную утомляемость и наличие инфильтратов в легких.

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если диагностирована ИБЛ или пневмонит.

В случае радиационного пневмонита у пациентов, получающих адъювантную терапию препаратом Кадсила, терапию следует полностью прекратить при развитии радиационного пневмонита ≥ 3 степени тяжести или 2 степени тяжести, не разрешившегося после стандартного лечения (см. раздел 4.2).

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

Инфузионные реакции

У пациентов, у которых предшествующую терапию трастузумабом пришлось полностью прекратить по причине развития инфузионных реакций, применение препарата Кадсила не изучали. Лечение препаратом Кадсила таким пациентам не рекомендуется.

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

Инфузионные реакции (в связи с синдромом высвобождения цитокинов), которые наблюдались в клинических исследованиях, проявлялись одним или несколькими симптомами: «приливами», ознобом, пирексией, 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 инфузионной реакции 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 жизнеугрожающей инфузионной реакции 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, применение препарата Кадсила не изучали. Лечение препаратом Кадсила таким пациентам не рекомендуется.

В ходе лечения препаратом Кадсила следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет развития реакций гиперчувствительности/аллергических реакций, клинические проявления которых могут быть схожими с клиническими проявлениями инфузионных реакций.

В клинических исследованиях 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.

Реакции в месте инъекции

Экстравазация трастузумаба эмтанзина во время внутривенной инфузии может вызвать боль в месте инфузии. В исключительных случаях может отмечаться тяжелое поражение тканей и эпидермальный некроз. В случае экстравазации следует немедленно прекратить инфузию, и регулярно проверять состояние пациента, поскольку некроз может развиваться в течение нескольких дней или недель после инфузии.

Содержание натрия во вспомогательных веществах

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (или 23 мг) натрия на дозу препарата (одна доза составляет 3.6 мг трастузумаба эмтанзина на каждый килограмм массы тела), то есть по сути не содержит натрия.

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 нежелательных 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 во время лечения препаратом Кадсила и в течение 7 месяцев после введения последней дозы.

Беременность

Данные о применении трастузумаба эмтанзина у беременных женщин отсутствуют. Трастузумаб, компонент трастузумаба эмтанзина, может оказывать негативное воздействие на плод или вызывать его гибель при применении во время беременности. В период пострегистрационного наблюдения у беременных женщин, получавших лечение трастузумабом, были зарегистрированы случаи маловодия, иногда сопровождающиеся гипоплазией легких у плода с летальным исходом. Исследования мейтанзина (химически сходного вещества из того же класса мейтанзиноидов, что и DM1) у животных указывают на то, что DM1 (цитотоксический компонент, ингибирующий микротрубочки, входящий в состав трастузумаба эмтанзина) может обладать тератогенным и эмбриотоксическим потенциалом (см. раздел 5.3).

Введение трастузумаба эмтанзина беременным женщинам не рекомендовано. Следует проинформировать пациенток до наступления беременности о возможности нанесения вреда плоду. В случае наступления беременности пациентка должна немедленно обратиться к врачу. Необходимо предупредить женщину о возможности негативного воздействия на плод. Если беременная женщина решит продолжить терапию препаратом Кадсила, то ей рекомендуется находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Лактация

Сведения о проникновении трастузумаба эмтанзина в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, а также ввиду возможного развития серьезных нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, пациентки должны прекратить грудное вскармливание перед началом терапии трастузумабом эмтанзином. Грудное вскармливание можно начать через 7 месяцев после завершения лечения.

Фертильность

Исследований репродуктивной токсичности и токсического воздействия трастузумаба эмтанзина на развивающийся организм не проводилось.

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 работать с 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 2611 пациентов с раком молочной железы. В данной популяции пациентов:

- Наиболее частыми ($>0.5\%$) серьезными нежелательными реакциями были кровотечения, пирексия, 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 ≥ 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.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые отмечались у 2611 пациентов, получавших препарат Кадсила, представлены в таблице 3.

В таблице 3 представлена объединенная информация за весь период лечения пациентов в исследованиях метастатического (N=1871, среднее количество циклов терапии трастузумабом эмтанзином составило 10) и раннего (N=740, среднее количество циклов терапии трастузумабом + эмтанзином составило 14) рака молочной железы.

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 ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), 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 NCI-CTCAE.

Таблица 3. Табличное резюме нежелательных реакций у пациентов, получавших препарат Кадсила в клинических исследованиях

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Инфекция мочевыводящих путей
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень часто	Тромбоцитопения, анемия
	Часто	Нейтропения, лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто	Гиперчувствительность к лекарственному препарату
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гипокалиемия
Психические нарушения	Очень часто	Бессонница
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Периферическая нейропатия, головная боль

	Часто	Головокружение, дисгевзия, нарушение памяти
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Сухость глаз, конъюнктивит, помутнение в поле зрения, повышенное слезоотделение
Нарушения со стороны сердца	Часто	Дисфункция левого желудочка
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Кровотечения
	Часто	Артериальная гипертензия
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	Гепатотоксичность, узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия
	Редко	Печеночная недостаточность
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд, алопеция, поражение ногтя, ладонно-подошвенная эритродизестезия, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	Очень часто	Костно-мышечная боль, артралгия, миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Повышенная утомляемость, пирексия, астения
	Часто	Периферические отеки, озноб
	Нечасто	Экстравазация в месте инфузии
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Часто	Инфузионные реакции
	Нечасто	Радиационный пневмонит

Описание отдельных нежелательных реакций

Тромбоцитопения

Тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов отмечалась у 24.9% пациентов с метастатическим раком молочной железы, и было наиболее частой нежелательной реакцией, приводившей к прекращению терапии трастузумабом эмтанзином (2.6%). Частота случаев тромбоцитопении составила 28.6% у пациентов с ранним раком молочной железы в клинических исследованиях; тромбоцитопения была наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией всех степеней и ≥ 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 ($\geq 75000/\text{мм}^3$). В клинических исследованиях отмечалась более высокая частота и степень тяжести случаев тромбоцитопении у пациентов азиатской расы. 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 и о редких случаях развития тяжелой и длительной тромбоцитопении представлена в разделах 4.2 и 4.4.

Кровотечения

Кровотечения отмечались в клинических исследованиях у 34.8% пациентов с метастатическим раком молочной железы; из них частота тяжелых кровотечений (≥ 3 степени тяжести) составила 2.2%.

Кровотечения отмечались у 29.2% пациентов с ранним раком молочной железы; из них частота тяжелых кровотечений (≥ 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 в клинических исследованиях 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 32.6% пациентов с ранним раком молочной железы; явления 3 и 4 степени тяжести наблюдались у 1.6% пациентов с ранним раком молочной железы.

Как правило, нарушения функции печени ≥ 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 в рамках исследования.

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 ФВЛЖ 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 (ВО39807) у ~22% (7 из 32) 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 степени тяжести отмечались у 0.5% пациентов; явлений более высокой степени тяжести отмечено не было. Информация по коррекции дозы в случае дисфункции левого желудочка представлена в разделах 4.2 и 4.4.

Периферическая нейропатия

При применении трастузумаба эмтанзина в клинических исследованиях 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 ≥ 2 степени тяжести.

У пациентов с ранним раком молочной железы общая частота явлений периферической нейропатии составила 32.0% и 10.1% для явлений ≥ 2 степени тяжести.

Инфузионные реакции

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

Частота инфузионных реакций при применении трастузумаба эмтанзина в клинических исследованиях 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 в клинических исследованиях.

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

Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях 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 степени тяжести составила 0.4%; явлений более высокой степени тяжести отмечено не было. 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 в клинических исследованиях 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 в исключительных случаях отмечались эпидермальное поражение или некроз после экстравазации в течение нескольких дней или недель после инфузии.

Специфическое лечение симптомов экстравазации препарата Кадсила отсутствует (см. раздел 4.4).

Изменения в лабораторных показателях

В таблицах 4 и 5 представлены изменения в лабораторных показателях, которые отмечались у пациентов, получавших препарат Кадсила в клиническом исследовании TDM4370g/BO21977/EMILIA и исследовании BO27938/KATHERINE.

Таблица 4. Отдельные нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении препарата Кадсила у пациентов в исследовании TDM4370g/BO21977/EMILIA

	Трастузумаб эмтанзин (N=490)		
	Все степени тяжести	Степень тяжести 3	Степень тяжести 4
	%	%	%
<i>Показатели функции печени</i>			
Повышение концентрации билирубина	21	<1	0
Повышение активности АСТ	98	8	<1
Повышение активности АЛТ	82	5	<1
<i>Гематологические показатели</i>			
Снижение количества тромбоцитов	85	14	3

Снижение концентрации гемоглобина	63	5	1
Снижение числа нейтрофилов	41	4	<1
Электролиты			
Снижение концентрации калия	35	3	<1

Таблица 5. Отдельные нарушения лабораторных показателей, наблюдавшиеся при применении препарата Кадсила у пациентов в исследовании BO27938/KATHERINE

	Трастузумаб эмтанзин (N=740)		
	Все степени тяжести %	Степень тяжести 3 %	Степень тяжести 4 %
Показатели функции печени			
Повышение концентрации билирубина	11	0	0
Повышение АСТ	79	<1	0
Повышение АЛТ	55	<1	0
Гематологические показатели			
Снижение количества тромбоцитов	51	4	2
Снижение концентрации гемоглобина	31	1	0
Снижение числа нейтрофилов	24	1	0
Электролиты			
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.

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а
 тел. +375 (17) 299 55 14; факс +375 (17) 242 00 29
 e-mail: rcpl@rceth.by
www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения
 «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета

медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
010000, г. Астана, район Байконур, ул. Амангелди Иманова, д. 13
тел. +7 (7172) 235 135
e-mail: farm@dari.kz
www.ndda.kz

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики
720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, д. 25
тел. 0 800 800 26 26 «горячая линия»; +996 (312) 21 92 89
e-mail: dlsmi@pharm.kg
www.pharm.kg

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
тел. 8 (800) 550 99 03
e-mail: info@roszdravnadzor.gov.ru
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

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.

Лечение

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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2-го типа).

Код АТХ: L01FD03

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 «слищивание» внеклеточного домена HER2 с поверхности клетки, ингибирует передачу внутриклеточного сигнала по пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), а также способствует активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) в клетках рака молочной железы человека с гиперэкспрессией HER2.

DM1, цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина, связывается с тубулином и подавляет его полимеризацию. Благодаря действию цитотоксического компонента трастузумаб эмтанзин, как и DM1, вызывает блокаду клеточного цикла в фазе G2/M, что в итоге приводит к апоптозу. Результаты исследования цитотоксичности DM1 *in vitro* продемонстрировали, что активность DM1 в 20–200 раз превышает активность таксанов и алкалоидов барвинка.

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

Клиническая эффективность и безопасность

Ранний рак молочной железы

Исследование BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) — это рандомизированное многоцентровое открытое исследование с участием 1486 пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с остаточной инвазивной опухолью (пациенты, у которых не был достигнут полный патологический ответ (пПО)) в молочной железе и/или подмышечных лимфатических узлах после прохождения предоперационной системной терапии, которая включала химиотерапию и HER2-таргетную терапию. К участию допускались, в том числе, пациенты, получившие более одной линии HER2-таргетной терапии. В соответствии с местными руководствами пациенты получали лучевую и/или гормональную терапию одновременно с исследуемой терапией. Для подтверждения гиперэкспрессии HER2 3+ по результатам ИНС либо коэффициента амплификации ISH 2.0 и более в центральной лаборатории необходимо было отбирать образцы опухоли молочной железы. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для лечения трастузумабом или трастузумабом эмтанзином. Рандомизация

была стратифицирована в соответствии с клинической стадией рака на момент постановки диагноза (неоперабельный или операбельный), статусом гормональных рецепторов, полученной до операции HER2-таргетной терапии (трастузумаб, трастузумаб + дополнительные HER2-таргетные препараты) и патологическим статусом лимфоузлов по оценке после терапии, получаемой до операции.

Трастузумаб эмтанзин вводили внутривенно в дозе 3.6 мг/кг в 1-й день 21-дневного цикла. Трастузумаб вводили внутривенно в дозе 6 мг/кг в 1-й день 21-дневного цикла. Пациентам назначали терапию трастузумабом эмтанзином или трастузумабом в течение 14 циклов, если не происходил рецидив заболевания, отзыв информированного согласия или возникновение неприемлемой токсичности (в зависимости от того, что происходило раньше). Пациенты, которые прекратили лечение трастузумабом эмтанзином, имели возможность завершить плановый курс исследуемой терапии и получить 14 циклов HER2-таргетной терапии. Для этого в случае необходимости, исходя из соображений приемлемости токсичности и на усмотрение исследователя, применяли трастузумаб.

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлась выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБПИЗ). Под ВБПИЗ подразумевали время между датой рандомизации и датой первого рецидива ипсилатеральной инвазивной опухоли молочной железы, рецидива ипсилатерального местно-распространенного инвазивного рака молочной железы, отдаленного рецидива, контралатерального инвазивного рака молочной железы или смерти от любой причины. Дополнительные конечные точки включали ВБПИЗ, в том числе вторую первичную опухоль, не относящуюся к раку молочной железы, выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ), общую выживаемость (ОВ) и период времени без отдаленных рецидивов (ПВБОР).

В группах лечения были пропорционально представлены пациенты со сходными демографическими характеристиками и исходными характеристиками опухолей. Средний возраст составлял примерно 49 лет (от 23 до 80 лет), 72.8% пациентов были представителями европеоидной расы, 8.7% — азиатской и 2.7% — негроидной или афроамериканцами. Все пациенты, кроме 5, были женщинами; трое мужчин были включены в группу трастузумаба, а двое — в группу трастузумаба эмтанзина. 22.5% пациентов были включены в исследование в Северной Америке, 54.2% — в Европе и 23.3% — в других регионах. Прогностические характеристики опухоли, включая гормон-рецепторный статус (положительный: 72.3%, отрицательный: 27.7%), клиническую стадию на момент постановки диагноза (неоперабельная: 25.3%, операбельная: 74.8%) и патологическое состояние лимфатических узлов после предоперационной терапии (с поражением лимфатических узлов: 46.4%, без поражения лимфатических узлов или отсутствие оценки: 53.6%) были сходными в группах исследования.

Большинство пациентов (76.9%) получали схему неоадьювантной химиотерапии, содержащей антрациклин. 19.5% пациентов получали еще одно HER2-таргетное средство в дополнение к трастузумабу в качестве компонента неоадьювантной терапии; 93.8 % этих пациентов получали пертузумаб. Все пациенты получали таксаны в рамках неоадьювантной химиотерапии.

На момент первичного анализа у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб, наблюдалось статистически значимое увеличение ВБПИЗ, см. таблицу 6.

Финальный описательный анализ ВБПИЗ был проведен, когда было зарегистрировано 385 явлений ВБПИЗ. Результаты данного анализа сопоставимы с результатами первичного анализа (ОР = 0.54, 95% ДИ: 0.44 – 0.66), см. рисунок 1. Второй промежуточный анализ ОВ был выполнен после медианного периода наблюдения в 101 месяц и показал статистически значимое увеличение ОВ у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин по сравнению с

пациентами, получавшими трастузумаб (нестратифицированное ОР = 0.66, 95% ДИ: 0.51 – 0.87, $p = 0.0027$). См. таблицу 6 и рисунок 2.

Таблица 6. Сводные данные по эффективности на основании исследования BO27938 (KATHERINE)

	Трастузумаб N = 743	Трастузумаб эмтанзин N = 743
Первичная конечная точка		
Выживаемость без признаков инвазивного заболевания (ВБПИЗ)^{1,3}		
Количество (%) пациентов с явлением	165 (22.2%)	91 (12.2%)
ОР [95% ДИ]	0,50 [0.39; 0.64]	
р-значение (логранговый критерий, нестратифицированный)	< 0.0001	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² , % [95 % ДИ]	77.02 (73.78; 80.26)	88.27 (85.81; 90.72)
Вторичные конечные точки³		
Общая выживаемость (ОВ)⁴		
Количество (%) пациентов с явлением	126 (17.0%)	89 (12.0%)
ОР [95% ДИ]	0.66 (0.51; 0.87)	
р-значение (логранговый критерий, нестратифицированный)	0.0027	
7-летняя выживаемость ² , % [95% ДИ]	84.4 (81.58; 87.16)	89.1 (86.71; 91.42)
ВБИЗ, включая вторую первичную опухоль, не относящуюся к раку молочной железы^{1,5}		
Количество (%) пациентов с явлением	167 (22,5%)	95 (12,8%)
ОР [95% ДИ]	0.51 (0.40; 0.66)	
р-значение (логранговый критерий, нестратифицированный)	< 0.0001	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² , % [95% ДИ]	76.9 (73.65; 80.14)	87.7 (85.18; 90.18)
Выживаемость без признаков заболевания (ВБПЗ)^{1,5}		
Количество (%) пациентов с явлением	167 (22.5%)	98 (13.2%)
ОР [95% ДИ]	0.53 (0.41; 0.68)	
р-значение (логранговый критерий, нестратифицированный)	<0.0001	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² , % [95% ДИ]	76.9 (73.65; 80.14)	87.41 (84.88; 89.93)
Период времени без отдаленных рецидивов (ПВБОР)^{1,5}		
Количество (%) пациентов с явлением	121 (16.3%)	78 (10.5%)

	Трастузумаб N = 743	Трастузумаб эмтанзин N = 743
ОР [95% ДИ]	0.60 (0.45; 0.79)	
p-значение (логранговый критерий, нестратифицированный)	0.0003	
3-летняя бессобытийная выживаемость ² , % [95% ДИ]	83.0 (80.10; 85.92)	89.7 (87.37; 92.01)

Расшифровка сокращений (таблица 6): ОР — отношение рисков; ДИ — доверительные интервалы.

1 Данные первичного анализа

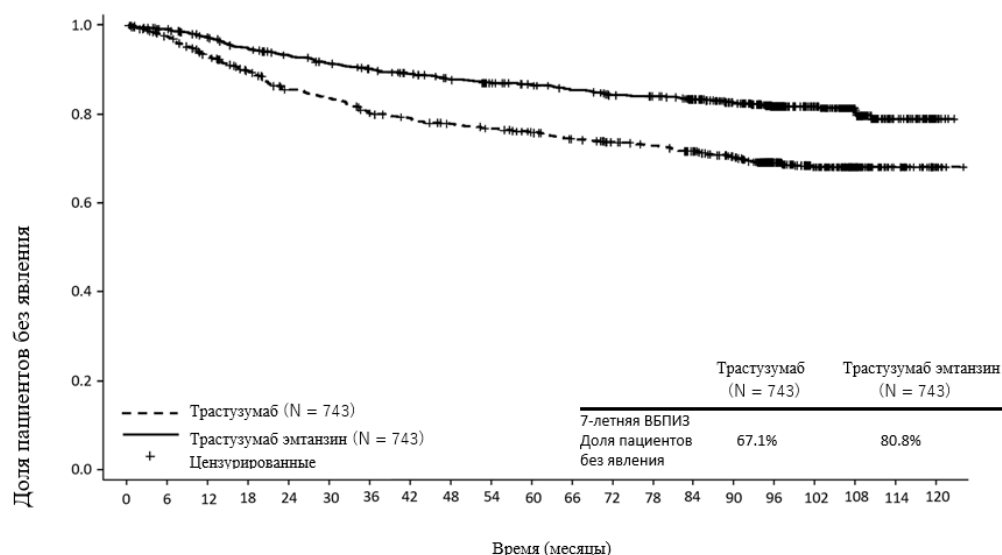
2 3-летняя бессобытийная выживаемость и 7-летняя выживаемость по оценкам Каплана-Мейера

3 Иерархическое тестирование ВБПИЗ и ОВ

4 Данные второго промежуточного анализа ОВ

5 Вторичные конечные точки без поправки на множественность

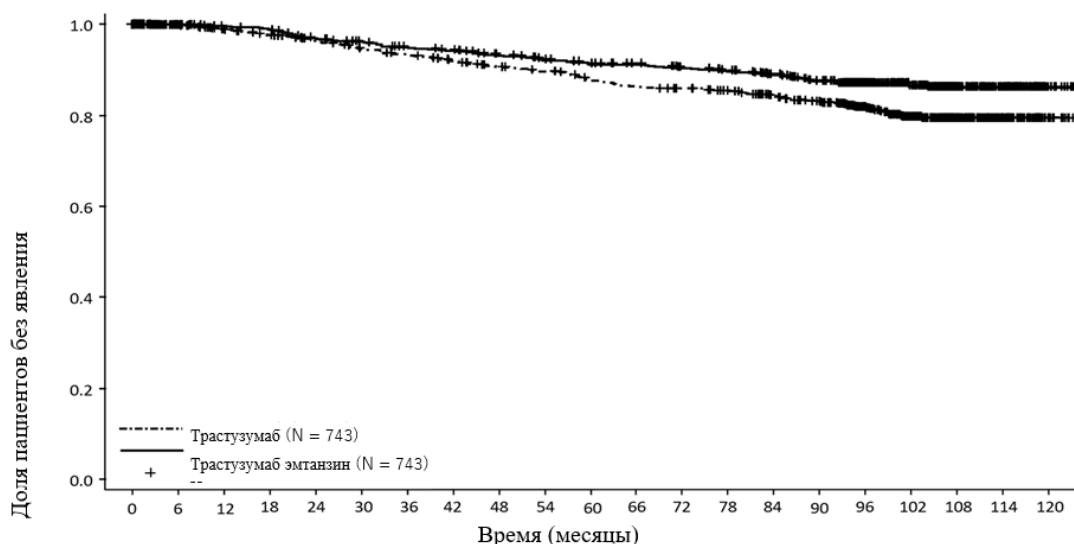
Рисунок 1. График Каплана-Мейера оценки ВБПИЗ в исследовании KATHERINE (обновленный анализ)



Пациенты, подверженные риску

Трастузумаб	743	677	636	595	556	540	511	495	485	475	460	444	431	421	397	368	238	187	74	42	2
Пациенты с явлением ВБПИЗ	0	22	54	84	115	131	156	169	175	182	188	200	204	210	220	229	235	239	239	239	239
Цензурированные пациенты	0	44	53	64	72	72	76	79	83	86	95	99	108	112	126	146	270	317	430	462	502
Трастузумаб эмтанзин	743	708	682	658	637	620	605	591	574	561	548	537	521	516	481	443	281	236	89	50	3
Пациенты с явлением ВБПИЗ	0	7	23	44	57	70	81	88	98	104	108	116	124	126	131	137	141	142	145	146	146
Цензурированные пациенты	0	28	38	41	49	53	57	64	71	78	87	90	98	101	131	163	321	365	509	547	594

Рисунок 2. График Каплана-Мейера оценки ОВ в исследовании KATHERINE (обновленный анализ)



Пациенты, подверженные риску

Трастузумаб	743	696	677	661	643	625	616	600	586	576	558	549	543	532	511	490	374	280	146	72	9
Пациенты с явлением ОВ	0	1	7	16	22	36	43	53	62	68	81	90	92	95	102	110	117	125	126	126	126
Цензурированные пациенты	0	46	59	66	78	82	84	90	96	99	104	104	108	116	130	143	252	338	471	545	608
Трастузумаб эмтанзин	743	719	702	695	675	662	649	642	626	614	604	597	585	576	554	530	394	312	158	93	14
Пациенты с явлением ОВ	0	1	3	8	21	26	34	39	46	53	59	59	64	69	74	83	86	88	89	89	89
Цензурированные пациенты	0	23	38	40	47	55	60	62	71	76	80	87	94	98	115	130	263	343	496	561	640

В исследовании KATHERINE стабильная клиническая польза трастузумаба эмтанзина с точки зрения ВБПИЗ была отмечена во всех предварительно определенных подгруппах, в которых была проведена оценка, что подтверждает общий результат.

Метастатический рак молочной железы

Исследование TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Было проведено рандомизированное многоцентровое международное открытое клиническое исследование III фазы с участием пациентов с HER2-положительным неоперабельным местно-распространенным раком молочной железы (мРМЖ) или метастатическим раком молочной железы (мРМЖ), которые ранее получали терапию на основе таксанов и трастузумаба, включая пациентов, ранее получавших терапию трастузумабом и таксаном в условиях адъювантной терапии и имевших рецидив во время или в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии. В исследование включали только пациентов со статусом 0 или 1 по критериям Восточной объединенной онкологической группы США (ECOG). Перед включением необходимо было подтвердить HER2-положительный статус на образцах опухоли молочной железы, определяемый как показатель 3+ по ИHC или по генной амплификации с использованием ISH. Исходные характеристики пациентов и опухолей в группах лечения были сбалансированы. Пациенты, получавшие лечение по поводу метастазов в головной мозг, соответствовали критериям включения в исследование, если им не требовалась терапия для контроля симптомов. У пациентов, рандомизированных для получения трастузумаба эмтанзина, медиана возраста составляла 53 года, большинство

пациентов были женского пола (99.8 %), европесидной расы (72 %), 57 % имели эстроген-рецептор-положительное и/или прогестерон-рецептор-положительное заболевание. В исследовании сравнивали безопасность и эффективность трастузумаба эмтанзина с таковыми комбинации лапатиниб + капецитабин. Был рандомизирован 991 пациент, получавший трастузумаб эмтанзин либо комбинацию лапатиниб + капецитабин:

- группа трастузумаба эмтанзина: трастузумаб эмтанзин в дозе 3.6 мг/кг внутривенно в течение 30–90 минут в 1-й день 21-дневного цикла;
- контрольная группа (лапатиниб + капецитабин): лапатиниб в дозе 1250 мг/сутки внутрь один раз в сутки в течение 21-дневного цикла + капецитабин в дозе 1000 мг/м² внутрь 2 раза в сутки в 1–14 дни 21-дневного цикла.

Комбинированные первичные конечные точки эффективности в исследовании включали ВБП по оценке независимого экспертного комитета (НЭК) и ОВ (см. таблицу 7 и рисунки 3 и 4).

В клиническом исследовании также оценивали время до прогрессирования симптомов, которое определяли по 5-балльному снижению показателя подшкалы оценки результата исследования рака молочной железы (ТОI-V) Опросника функциональной оценки противоопухолевой терапии — качество жизни при раке молочной железы (FACT-B QoL). Изменение в 5 баллов в ТОI-V считается клинически значимым. Препарат Кадсила замедлял регистрируемое пациентами время до прогрессирования симптомов на 7.1 месяца по сравнению с 4.6 месяца в контрольной группе (отношение рисков 0.796 (0.667; 0.951); р-значение = 0.0121). Данные взяты из открытого исследования, и точные выводы сделать нельзя.

Таблица 7. Сводные данные по эффективности на основании исследования TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Лапатиниб + капецитабин n = 496	Трастузумаб эмтанзин n = 495
Первичные конечные точки		
Оцениваемая НЭК выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
Количество (%) пациентов с явлением	304 (61.3%)	265 (53.5%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	6.4	9.6
Отношение рисков (стратифицированное*)	0.650	
95 % ДИ для отношения рисков	(0.549; 0.771)	
р-значение (логарифмический ранговый критерий, стратифицированный*)	< 0.0001	
Общая выживаемость (ОВ)**		
Количество (%) умерших пациентов	182 (36.7%)	149 (30.1%)
Медиана выживаемости (месяцы)	25.1	30.9
Отношение рисков (стратифицированное*)	0,682	
95 % ДИ для отношения рисков	(0.548; 0.849)	
р-значение (логарифмический ранговый критерий*)	0.0006	

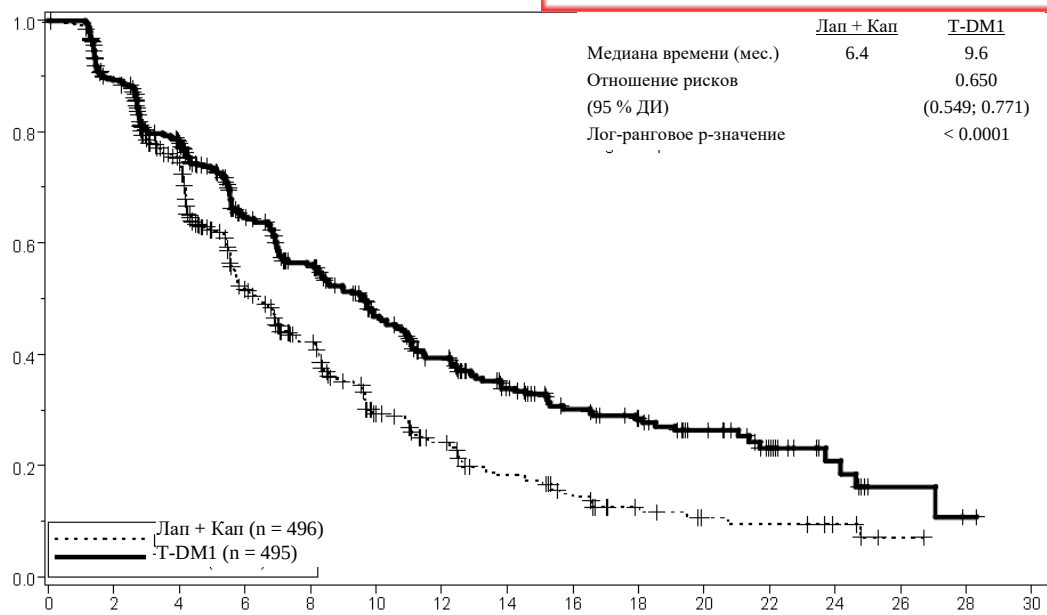
	Лапатиниб + капецитабин n = 496	Трастузумаб эмтанзин n = 495
Основные вторичные конечные точки		
ВБП по оценке исследователя		
Количество (%) пациентов с явлением	335 (67.5%)	287 (58.0%)
Медиана продолжительности ВБП (месяцы)	5.8	9.4
Отношение рисков (95 % ДИ)	0.658 (0.560; 0.774)	
р-значение (логарифмический ранговый критерий*)	< 0.0001	
Частота объективного ответа (ЧОО)		
Пациенты с поддающимися измерению показателями заболевания	389	397
Количество пациентов с ОО (%)	120 (30.8%)	173 (43.6%)
Различие (95 % ДИ)	12.7 % (6.0; 19.4)	
р-значение (критерий Кохрана-Мантеля-Хензеля*)	0.0002	
Продолжительность объективного ответа (месяцы)		
Количество пациентов с ОО	120	173
Медиана 95 % ДИ	6.5 (5.5; 7.2)	12.6 (8.4; 20.8)

* Стратификация по: географическому региону (Соединенные Штаты Америки, Западная Европа, другое), количеству предшествующих режимов химиотерапии при местно-распространенном и метастатическом заболевании (0–1 или > 1) и по наличию или отсутствию метастазов в висцеральные органы.

** Промежуточный анализ ОВ был проведен при наличии 331 явления. Поскольку граница эффективности при данном анализе была преодолена, данный анализ был расценен как итоговый.

Терапевтическая польза была отмечена в подгруппе пациентов с рецидивом в течение 6 месяцев после завершения адъювантной терапии, у которых ранее не проводилась системная противоопухолевая терапия в условиях метастазирования (n = 118); отношение рисков для ВБП и ОВ составило 0.51 (95% ДИ: 0.30; 0.85) и 0.61 (95% ДИ: 0.32; 1.16) соответственно. Медиана ВБП и ОВ в группе трастузумаба эмтанзина составила 10.8 месяца и не была достигнута, соответственно, по сравнению с 5.7 месяца и 27.9 месяца соответственно в группе комбинации лапатиниб + капецитабин.

Рисунок 3. График Каплана-Мейера ВБП по оценке НЭК



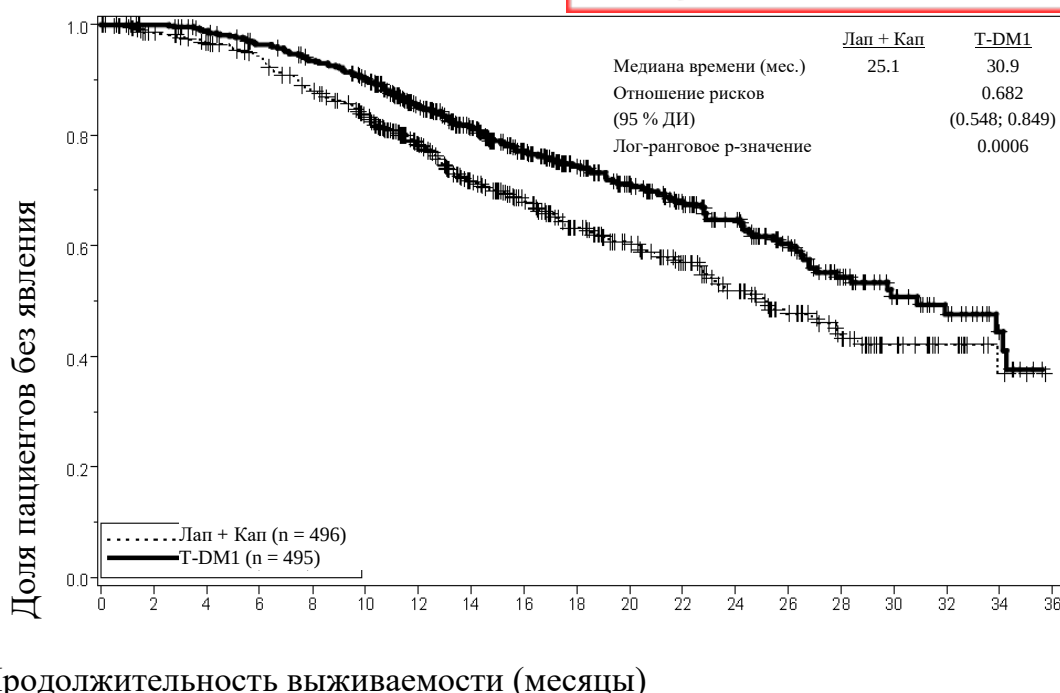
Время (месяцы)

T-DM1 – трастузумаб эмтанзин
Лап+Кап – лапатиниб+капецитабин

Число пациентов в группе риска:

Лап + Кап	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

Рисунок 4. График Каплана-Мейера ОВ



Число пациентов в группе риска:

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

В исследовании TDM4370g/BO21977 была отмечена стабильная терапевтическая польза трастузумаба эмтанзина в большинстве предварительно определенных подгрупп, в которых проводили оценку, что подтверждает устойчивость итогового результата. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор-отрицательным статусом заболевания ($n = 426$), отношения рисков для ВБП и ОВ составили 0.56 (95% ДИ: 0.44; 0.72) и 0.75 (95% ДИ: 0.54; 1.03) соответственно. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор-положительным статусом заболевания ($n = 545$) отношения рисков для ВБП и ОВ составили 0.72 (95% ДИ: 0.58; 0.91) и 0.62 (95% ДИ: 0.46; 0.85) соответственно.

В подгруппе пациентов с не поддающимся оценке заболеванием ($n = 205$), согласно оценкам НЭК, отношения рисков для ВБП и ОВ составили 0.91 (95 % ДИ: 0.59; 1.42) и 0.96 (95 % ДИ: 0.54; 1.68) соответственно. У пациентов в возрасте ≥ 65 лет ($n = 138$ в обеих группах лечения) отношение рисков для ВБП и ОВ составляло 1.06 (95 % ДИ: 0.68; 1.66) и 1.05 (95 % ДИ: 0.58; 1.91) соответственно. У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет ($n = 113$), согласно оценкам НЭК, отношения рисков для ВБП и ОВ составили 0.88 (95% ДИ: 0.53; 1.45) и 0.74 (95% ДИ: 0.37; 1.47) соответственно. У пациентов в возрасте от 75 лет и старше, согласно оценкам НЭК, отношения рисков для ВБП и ОВ составили 3.51 (95% ДИ: 1.22; 10.13) и 3.45 (95% ДИ: 0.94; 12.65) соответственно. В подгруппе пациентов в возрасте от 75 лет и старше не отмечали терапевтической пользы с точки зрения ВБП и ОВ, однако подгруппа была слишком малочисленной ($n = 25$), чтобы можно было прийти к определенным выводам.

В описательном анализе ОВ при последующем наблюдении отношение рисков составляло 0.75 (95% ДИ 0.64; 0.88). Медиана ОВ составила 29.9 месяца в группе трастузумаба эмтанзина по сравнению с 25.9 месяца в группе лапатиниба + капецитабина. На момент проведения описательного анализа ОВ при последующем наблюдении 27.4% пациентов перешли с терапии комбинацией лапатиниб + капецитабин на трастузумаб эмтанзин. В анализе чувствительности с цензурированием пациентов на момент перехода с одной

терапии на другую отношение рисков составляло 0.69 (95% ДИ 0.59; 0.82). Результаты описательного анализа при последующем наблюдении соответствуют подтверждающему анализу ОВ.

Исследование TDM4450g

В рандомизированном многоцентровом открытом исследовании II фазы проводилась оценка влияния трастузумаба эмтанзина в сравнении с комбинацией трастузумаб + доцетаксел у пациентов с HER2-положительным мРМЖ, которые ранее не получали химиотерапию в связи с метастатическим заболеванием. Пациенты получали трастузумаб эмтанзин в дозе 3.6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (n = 67) либо трастузумаб в нагрузочной дозе 8 мг/кг внутривенно, а затем 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели + доцетаксел в дозе 75–100 мг/м² внутривенно каждые 3 недели (n = 70).

Первичной конечной точкой являлась ВБП, оцениваемая исследователем. Медиана ВБП составила 9.2 месяца в группе трастузумаба + доцетаксела и 14.2 месяца в группе трастузумаба эмтанзина (отношение рисков, 0.59; p = 0.035), с медианой последующего наблюдения 14 месяцев в обеих группах. Частота объективного ответа (ЧОО) составляла 58.0% в группе трастузумаба + доцетаксела и 64.2% в группе трастузумаба эмтанзина. Медиана продолжительности ответа не была достигнута в группе трастузумаба эмтанзина по сравнению с 9.5 месяца в контрольной группе.

Исследование TDM4374g

В открытом исследовании II фазы в одной группе пациентов проводилась оценка эффектов трастузумаба эмтанзина у пациентов с HER2-положительным неоперабельным мРМЖ или мРМЖ. Все пациенты ранее получали HER2-таргетную терапию (трастузумаб и лапатиниб) и химиотерапию (антрациклин, таксан и капецитабин) в условиях неоадьювантной, адьювантной терапии, местно-распространенного или метастатического заболевания. Медиана количества противоопухолевых препаратов, получаемых пациентами в любых условиях, составляла 8.5 (аналитический диапазон 5–19), в условиях метастазирования — 7.0 (аналитический диапазон 3–17), включая все препараты, предназначенные для лечения рака молочной железы.

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

Основными анализами эффективности являлись ЧОО, основанная на независимом радиологическом анализе и продолжительности объективного ответа. ЧОО составила 32.7% (95% ДИ: 24.1; 42.1), n = 36 респондентов, по данным НЭК и по наблюдениям исследователя. Медиана продолжительности ответа, по оценке НЭК, не была достигнута (95% ДИ, от 4.6 месяца до значений, не поддающихся оценке).

Иммуногенность

Как и при применении всех белковых препаратов, возможно развитие иммунного ответа на трастузумаб эмтанзин. В общей сложности 1243 пациента из 7 клинических исследований оценивали в различные временные точки на наличие антител к трастузумабу эмтанзину. После применения трастузумаба эмтанзина у 5.1% (64/1243) пациентов обнаруживались антитела к трастузумабу эмтанзину в одной и более временных точках после инфузии. По результатам клинических исследований фазы I и II у 6.4% (24/376) пациентов были выявлены антитела к трастузумабу эмтанзину. В исследовании EMILIA (TDM4370g/BO21977) положительные результаты на антитела к трастузумабу эмтанзину отмечались у 5.2% (24/466) пациентов; у 13 из них антитела были нейтрализующими.

В исследовании KATHERINE (BO27938) положительные результаты на антитела к трастузумабу эмтанзину отмечались у 4.0% (16/401) пациентов; у 5 из них антитела были

нейтрализующими. Поскольку частота образования антител к препарату была низкой, их влияние на фармакокинетику, фармакодинамику, безопасность и/или эффективность терапии трастузумабом эмтанзином неизвестно.

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 (адьювантная терапия)).

Абсорбция

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.

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

После внутривенного введения объем распределения трастузумаба 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 трастузумаба эмтанзина, главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5.

DM1 не является ингибитором основных изоферментов семейства цитохрома CYP450 *in vitro*. Катаболиты трастузумаба эмтанзина, Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 и DM1 обнаруживаются в плазме человека в низких концентрациях. По данным исследования *in vitro* DM1 является субстратом гликопротеина P.

Элиминация

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 аспаратаминотрансферазы (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.

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 (n=577), от 65 до 75 лет (n=78) и старше 75 лет (n=16).

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, n=254) и средней (КК 30–59 мл/мин, n=53) степенью почечной недостаточности схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин, n=361). Данные о фармакокинетики у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) ограничены (n=1), поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

Нарушение функции печени

Печень является основным органом выведения DM1 и катаболитов, содержащих DM1. Фармакокинетику трастузумаба эмтанзина и катаболитов, содержащих DM1, изучали после введения 3.6 мг/кг 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 $>1.5 \times$ 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

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

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсикологические и/или фармакологические исследования на животных

Применение трастузумаба эмтанзина хорошо переносилось крысами и обезьянами в дозах до 20 и 10 мг/кг соответственно, что соответствует 2040 мкг DM1/м² у животных обоих видов, что примерно эквивалентно клинической дозе трастузумаба эмтанзина у человека. В исследованиях токсичности, которые проводились в рамках принципов надлежащей лабораторной практики, за исключением необратимой периферической токсичности (наблюдаемой лишь у обезьян при дозе ≥ 10 мг/кг) и репродуктивной токсичности (наблюдаемой лишь у крыс при дозе 60 мг/кг), на моделях животных было обнаружено частично и полностью обратимое дозозависимое токсическое воздействие. Основные виды токсичности включали гепатотоксичность (повышение активности ферментов печени) при дозах ≥ 20 мг/кг и ≥ 10 мг/кг, токсическое воздействие на костный мозг (снижение числа тромбоцитов и лейкоцитов)/кровь при дозах ≥ 20 мг/кг и ≥ 10 мг/кг и на лимфоидные органы при дозах ≥ 20 мг/кг и ≥ 3 мг/кг у крыс и обезьян соответственно.

Мутагенность

В микроядерном тесте в костном мозге при однократном введении у крыс *in vivo* при экспозиции, сопоставимой со средними максимальными концентрациями DM1, измеряемыми у человека при применении трастузумаба эмтанзина, была обнаружена анеугенная или кластогенная токсичность. DM1 не обладал мутагенным потенциалом в тесте на обратные мутации у бактерий (тест Эймса) *in vitro*.

Нарушение фертильности и тератогенность

Исследования фертильности у животных для оценки влияния трастузумаба эмтанзина не проводились. Однако, исходя из результатов исследований общей токсичности на животных, токсическое влияние препарата на фертильность возможно.

Специальные исследования токсического воздействия трастузумаба эмтанзина на эмбрион и плод у животных не проводились. Онтогенетическая токсичность трастузумаба эмтанзина была выявлена в клинических условиях, хотя она не была спрогнозирована в программе доклинических исследований. Кроме того, онтогенетическая токсичность мейтанзина была обнаружена в доклинических исследованиях. Это свидетельствует о том, что DM1 (цитотоксический компонент, ингибирующий микротрубочки, входящий в состав трастузумаба эмтанзина) будет обладать аналогичной тератогенностью и потенциальной эмбриотоксичностью.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза
Янтарная кислота
Натрия гидроксид
Полисорбат 20

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года

Концентрат (восстановленный раствор)

Изучение химической и физической стабильности восстановленного раствора было проведено в течение 24 часов при температуре 2–8 °С. С микробиологической точки зрения препарат следует использовать немедленно. Если препарат не используют немедленно, флаконы с восстановленным раствором можно хранить до 24 часов при температуре 2–8 °С, при условии, что восстановление осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях; по окончании данного срока препарат следует утилизировать.

Раствор для инфузий

Раствор для инфузий (восстановленный раствор, разведенный в инфузионных пакетах, содержащих 0.9% раствор натрия хлорида или 0.45% раствор натрия хлорида сохраняет стабильность до 24 часов при температуре 2–8 °С, при условии, что приготовление осуществлялось в контролируемых и валидированных асептических условиях. Во время хранения раствора, приготовленного с использованием 0.9% раствора натрия хлорида, могут образовываться частицы (см. раздел 6.6).

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 трастузумаба эмтанзина во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс I ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой. 1 флакон с препаратом вместе с листком-вкладышем 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».

В случае упаковки на АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика»: с целью контроля первого вскрытия на пачку наносится защитная голографическая наклейка.

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

Приготовление препарата Кадсила следует проводить в асептических условиях согласно соответствующим процедурам по приготовлению химиотерапевтических лекарственных препаратов.

Восстановленный раствор препарата Кадсила следует разводить в инфузионных пакетах, изготовленных из поливинилхлорида (ПВХ) или полиолефина (не содержащих 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.

Во избежание ошибок 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 другой препарат, содержащий трастузумаб (например, трастузумаб или трастузумаб дерукстекан).

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

- Флакон трастузумаба эмтанзина 100 мг: используя стерильный шприц, медленно ввести 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон.
- Флакон трастузумаба эмтанзина 160 мг: используя стерильный шприц, медленно ввести 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон.
- 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 инфузии

Следует определить объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, необходимый для введения требуемой дозы препарата Кадсила, на основании дозы 3.6 мг трастузумаба эмтанзина на кг массы тела (см. раздел 4.2), по следующей формуле:

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

Следует отобрать необходимый объем из флакона с концентратом и ввести его в инфузионный пакет, содержащий 250 мл 0.45% или 0.9% раствора натрия хлорида. Не следует использовать раствор глюкозы (5%) (см. раздел 6.2). В случае использования 0.45% раствора натрия хлорида применение встроенного инфузионного фильтра из полиэфирсульфона с диаметром пор 0.2–0.22 мкм не требуется.

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. После приготовления инфузионного раствора его следует использовать немедленно. Нельзя замораживать или встряхивать инфузионный раствор при хранении.

Утилизация

Восстановленный раствор препарата Кадсила не содержит консервантов и предназначен для однократного использования. Следует утилизировать любое неиспользованное количество.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Швейцария
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4058 Basel, Switzerland
тел./факс: + 41 61 68 6880192

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Беларусь

ИООО «Рош Продактс Лимитед»
220030, г. Минск, ул. Свердлова, д. 2, 1 этаж, помещение 20
тел. +375 740 740 97 41
e-mail: belarus.safety@roche.com

Республика Казахстан

ТОО «Рош Казахстан»
050051, г. Алматы, Медеуский район, пр. Достык, д. 210
тел. +7 (727) 321 24 24
e-mail: kz.safety@roche.com / kaz.quality@roche.com

В случае упаковки на АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика» претензии потребителей направлять в адрес ТОО «Рош Казахстан».

Кыргызская Республика

Агентский офис «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»
720055, г. Бишкек, ул. Ахунбаева 127/1, 8 этаж, каб. 808
тел. +996 (312) 29 92 92
e-mail: cholpon.galieva@gmail.com

Российская Федерация

АО «Рош-Москва»
107031, г. Москва, Трубная площадь, д. 2, помещение 1, этаж 1, комната 42
тел. +7 (495) 229 29 99
e-mail: moscow.reception@roche.com

В случае упаковки на АО «ОРТАТ»
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново
тел./факс +7 (4942) 650 806

8. НОМЕРА РЕГИСТРАЦИОННЫХ УДОСТОВЕРЕНИЙ

ЛП-№(000832)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Кадсила доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации):

<https://eec.eaeunion.org>