

**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.

Каждый флакон содержит 100 мг трастузумаба эмтанзина. После восстановления лиофилизата 5.0 мл стерильной водой для инъекций 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина (см. раздел 6.6).

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

Каждый флакон содержит 160 мг трастузумаба эмтанзина. После восстановления лиофилизата 8.0 мл стерильной водой для инъекций 1 мл восстановленного раствора содержит 20 мг трастузумаба эмтанзина (см. раздел 6.6).

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат, содержащий трастузумаб, гуманизированный иммуноглобулин G1, моноклональное антитело, выработанное культурой клеток млекопитающих (яичниками китайского хомяка), ковалентно связанный с ингибитором микротрубочек DM1 посредством устойчивого тиозфирного линкера MCC (4-[N-малеймидометил]циклогексан-1-карбоксилат).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

**Описание**

Лиофилизат от белого до почти белого цвета.

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

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1 Показания к применению**Ранний рак молочной железы (pPMЖ)

Препарат Кадсила в монорежиме показан для адъювантного лечения взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы и инвазивной остаточной опухолью в молочной железе и/или лимфатических узлах после предшествующей неоадъювантной терапии таксанами и анти-HER2-препаратами.

Метастатический рак молочной железы (mPMЖ)

Препарат Кадсила® в качестве монотерапии показан для лечения взрослых пациентов с HER2-позитивным местно-распространенным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы, которые ранее получали трастузумаб и таксан по отдельности или в комбинации. Пациенты должны отвечать следующим условиям:

- Ранее получали терапию местно-распространенной или метастатической болезни или
- Развился рецидив заболевания в течение или в пределах шести месяцев от момента завершения адъювантной терапии.

**4.2. Режим дозирования и способ применения**

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

лечениями (например, подготовлен к купированию аллергических/анафилактических реакций на инфузию и в условиях, где все реанимационные устройства доступны безотлагательно (см. Раздел 4.4.)).

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

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

#### Режим дозирования

Рекомендованная доза трастузумаба эмтанзина составляет 3.6 мг/кг массы тела, которая вводится внутривенно каждые 3 недели (21-дневный цикл).

Начальная доза должна вводиться путем 90-минутной инфузии. Пациенты подлежат наблюдению в течение инфузии и, как минимум, последующих 90 минут на предмет появления лихорадки, озноба, либо иных инфузионных реакций. Во время введения препарата следует тщательно мониторировать место введения на предмет возможного образования подкожного инфильтрата. При пострегистрационном применении наблюдались случаи отсроченного эпидермального поражения или некроза после экстравазации (см. разделы 4.4 и 4.8).

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

Если у пациента развиваются симптомы инфузионной реакции, то скорость введения трастузумаба эмтанзина должна быть снижена, либо введение временно остановлено (см. разделы 4.4 и 4.8). В случае развития жизнеугрожающих инфузионных реакций трастузумаб эмтанзин следует отменить.

#### Продолжительность терапии

##### *Ранний рак молочной железы (pPMЖ)*

Пациенты должны получить 14 циклов терапии, если не отмечается возврат заболевания или неприемлемая токсичность.

##### *Метастатический рак молочной железы (mPMЖ)*

Терапию следует продолжать до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

##### *Изменение дозы*

Контроль над симптомами побочных реакций может потребовать временной остановки введения, снижения дозы или отмены лечения препаратом Кадсила®, согласно указаниям, приводимым в тексте и Таблицах 1 и 2.

Дозу препарата трастузумаб эмтанзин не следует повторно увеличивать после того, как было осуществлено ее снижение.

**Таблица 1. Схема снижения дозы**

| Схема снижения дозы<br>(начальная доза составляет 3.6 мг/кг) | Рекомендуемая доза |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|
| Первое снижение дозы                                         | 3 мг/кг            |
| Второе снижение дозы                                         | 2.4 мг/кг          |
| Необходимость дальнейшего снижения дозы                      | Прекратить лечение |

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



Таблица 2. Рекомендации по изменению дозы

| Коррекция дозы для пациентов с рРМЖ |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Нежелательная реакция               | Тяжесть                                                                                        | Изменение терапии                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Тромбоцитопения                     | 2-3-я степень в день планового введения (25000 - <75000/мм <sup>3</sup> )                      | Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/мм <sup>3</sup> ), 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 <sup>3</sup> )                                            | Прервать терапию до снижения тяжести до ≤1 степени (показатель тромбоцитов ≥75000/мм <sup>3</sup> ), 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 aminotransferaz 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 нейропатия           | 3-4-я степень                                                                                  | Прервать терапию до снижения тяжести до ≤2 степени.                                                                                                                                                                                                                      |
| Коррекция дозы для пациентов с рРМЖ |                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нежелательная реакция               | Тяжесть                                                                                        | Изменение терапии                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 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<br>или<br>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.                                                                                                                                                                                          |
| <b>Коррекция дозы для пациентов с мРМЖ</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Нежелательная реакция</b>                              | <b>Тяжесть</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Изменение терапии</b>                                                                                                                                                                                     |
| Тромбоцитопения                                           | 3-я степень (25000 - <50000/мм <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                     | 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/мм <sup>3</sup> )                                                                                                                                                                                                             | Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени (показатель тромбоцитов $\geq 75000/\text{мм}^3$ ), затем снизить дозу (см. таблицу 1).                                                             |
| <b>Коррекция дозы для пациентов с рРМЖ</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Нежелательная реакция</b>                              | <b>Тяжесть</b>                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Изменение терапии</b>                                                                                                                                                                                     |
| Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АЛТ/АСТ) | 2-я степень ( $>2.5 - \leq 5 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                 | Продолжить терапию без изменения дозы.                                                                                                                                                                       |
|                                                           | 3-я степень ( $>5 - \leq 20 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                  | Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 2$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).                                                                                                                |
|                                                           | 4-я степень ( $>20 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                           | Прекратить терапию.                                                                                                                                                                                          |
| Гипербилирубинемия                                        | 2-я степень ( $>1.5 - \leq 3 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                 | Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем возобновить лечение в той же дозе.                                                                                                           |
|                                                           | 3-я степень ( $>3 - \leq 10 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                  | Прервать терапию до снижения тяжести до $\leq 1$ степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1).                                                                                                                |
|                                                           | 4-я степень ( $>10 \times \text{ВГН}$ )                                                                                                                                                                                                           | Прекратить терапию.                                                                                                                                                                                          |
| Лекарственное поражение печени                            | Активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке                                                                                                                                                                                                 | Полностью прекратить терапию при отсутствии другой возможной причины по-                                                                                                                                     |





|                                    |                                                                           |                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                    | крови $>3 \times$ ВГН при общем билирубине $>2 \times$ ВГН                | вышения 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 $\geq 10\%$ 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.                                                                                                                                                               |
| 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.                                                                                                                                                     |

АЛАТ = аланин аминотрансфераза; АСАТ = аспартат аминотрансфераза; ХСН = хроническая сердечная недостаточность. ФВЛЖ = фракция выброса левого желудочка. ВГН – верхняя граница нормы

\* До начала терапии препаратом трастузумаб эмтанзин.

#### Отсроченное или пропущенное введение

Если запланированное введение пропущено, оно должно быть осуществлено как можно скорее; не ожидайте следующего запланированного цикла. График введения должен быть скорректирован, чтобы поддерживать 3-недельный интервал между введениями. Следующая инфузия должна проводиться согласно рекомендациям по дозированию, приведенным выше.

#### Периферическая нейропатия

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

#### Особые группы

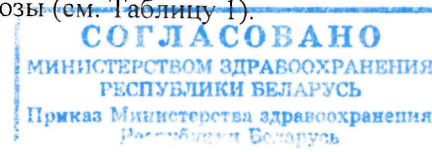
##### Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет коррекции дозы не требуется. На данный момент имеется недостаточно информации, чтобы установить безопасность и эффективность препарата у пациентов  $\geq 75$  лет вследствие ограниченности данных в этой подгруппе. Однако, анализ в подгруппе из 345 пациентов в возрасте  $\geq 65$  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  $\geq 3$  степени тяжести, которые классифицируются как связанные с препаратом.

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

##### Нарушение функции почек

Для пациентов с легкой или средней степенью почечной недостаточности коррекции начальной дозы не требуется (см. раздел 5.2). Целесообразность корректировки дозы у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности не может быть определена вследствие недостаточности сведений. Таким



образом, пациенты с тяжелой степенью почечной недостаточности подлежат тщательному наблюдению.

#### *Нарушение функции печени*

У пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью корректировки стартовой дозы не требуется. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью трастузумаб эмтанзин не изучался. Лечение пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью вследствие известной гепатотоксичности, наблюдавшейся при применении трастузумаба эмтанзина (см. разделы 4.4 и 5.2).

#### *Дети*

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

#### Способ введения

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

Для руководства по восстановлению и разведению лекарственного средства перед применением препарата см. раздел 6.6.

#### **4.3 Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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

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

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

#### *Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения, или снижение числа тромбоцитов, часто отмечалась при применении трастузумаба эмтанзина и была наиболее частым побочным явлением, приведшим к остановке терапии, снижению дозы или перерыву в терапии. (см. раздел 4.8). В клинических испытаниях частота и тяжесть тромбоцитопении была больше у пациентов азиатской этнической группы. (см. раздел 4.8).

Необходимо проверять число тромбоцитов перед каждым введением дозы трастузумаба эмтанзина. Пациенты с тромбоцитопенией ( $\leq 100,000/\text{мл}^3$ ) и пациенты, получающие антикоагулянты (варфарин, гепарин, низкомолекулярные гепарины) должны находиться под тщательным наблюдением при лечении препаратом трастузумаб эмтанзин. Трастузумаб эмтанзин не изучался у пациентов с числом тромбоцитов  $\leq 100,000/\text{мл}^3$  до начала терапии. В случае тромбоцитопении 3 степени или больше ( $< 50,000/\text{мл}^3$ ), не следует вводить трастузумаб эмтанзин пока число тромбоцитов не поднимется до 1 степени тромбоцитопении ( $\geq 75,000/\text{мл}^3$ ) (см. раздел 4.2).

#### *Кровотечения*

Случаи кровотечений, в том числе в ЦНС, легочные и желудочно-кишечные кровотечения, были отмечены при терапии препаратом трастузумаб эмтанзин. Некоторые из этих явлений имели летальный исход. В некоторых из отмеченных случаев у пациентов была тромбоцитопения или они также получали антикоагулянтную или антитромбоцитарную (или антиагрегантную) терапию; в других случаях

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



не было найдено известных дополнительных факторов риска. Необходима осторожность для этих препаратов, принимайте во внимание необходимость дополнительного мониторинга при совместном применении по медицинским показаниям.

#### *Гепатотоксичность*

Гепатотоксичность, преимущественно в форме бессимптомного повышения концентраций трансаминаз в сыворотке крови (трансаминит 1-4 степени), наблюдалась в клинических испытаниях во время лечения трастузумабом эмтанзином (см. раздел 4.8). Повышение уровня трансаминаз, в основном, было преходящим с пиком роста на 8-й день после введения и последующим восстановлением до степени 1 или ниже к следующему циклу. Также наблюдался кумулятивный эффект в отношении трансаминаз (доля пациентов с увеличением АЛТ/АСТ 1-2 степени возрастает с последующими циклами).

В большинстве случаев у пациентов с повышенным уровнем трансаминаз наблюдалось их восстановление до 1 степени или до нормального уровня в течение 30 дней после последнего введения трастузумаба эмтанзина (см. раздел 4.8).

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

Функция печени подлежит контролю перед началом лечения и каждым введением препарата. Пациенты с исходно повышенным уровнем АЛТ (например, из-за метастазов в печень) могут быть предрасположены к поражению печени с большим риском побочных явлений 3-5 степени или повышением уровней функциональных проб печени. Снижение дозы или прекращение лечения при повышении сывороточных трансаминаз и общего билирубина приводятся в разделе 4.2.

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

Применение трастузумаба эмтанзина не исследовалось у пациентов с уровнем трансаминаз сыворотки крови  $>2.5 \times \text{ВГН}$  или общим билирубином  $>1.5 \times \text{ВГН}$  перед началом лечения. Следует навсегда отменить лечение у пациентов с уровнем трансаминаз сыворотки крови  $>3 \times \text{ВГН}$  и сопутствующим общим билирубином  $>2 \times \text{ВГН}$ . Лечение пациентов с печеночной недостаточностью следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2 и 5.2).

#### *Нейротоксичность*

Периферическая нейропатия, главным образом 1 степени и преимущественно сенсорная, отмечалась в клинических испытаниях препарата трастузумаб эмтанзин. Пациенты с мРМЖ со степенью периферической нейропатии  $\geq 3$  и пациенты с рРМЖ со степенью  $\geq 2$  до начала лечения исключались из клинических исследований. Лечение трастузумабом эмтанзином должно быть временно приостановлено у пациентов с периферической нейропатией 3 или 4 степени до разрешения симптомов или их улучшения до степени  $\leq 2$ . Следует постоянно наблюдать за пациентами на предмет признаков и симптомов нейротоксичности.

#### *Дисфункция левого желудочка*

Пациенты, получающие лечение трастузумабом эмтанзином, подвержены повышенному риску развития дисфункции левого желудочка. У получавших лечение трастузумабом эмтанзином пациентов

СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



наблюдалось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) до <40% и поэтому имеется потенциальный риск появления симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (см. раздел 4.8). Основными факторами риска кардиальных осложнений, в том числе описанных в клинических исследованиях адъювантной терапии трастузумабом при раке молочной железы, являются зрелый возраст (>50 лет), низкие значения ФВЛЖ (<55%) на исходном уровне, низкие уровни ФВЛЖ перед или после адъювантной терапии паклитакселем, предшествовавшее или совместное применение антигипертензивных лекарственных средств, предшествовавшая терапия антрациклином и высокий ИМТ (>25 кг/м<sup>2</sup>).

Стандартное исследование сердечной функции (эхокардиограмма или радиоизотопная вентрикулография (MUGA)) следует проводить до начала лечения, а также регулярно (напр., каждые три месяца) в течение всего лечения. В случае дисфункции левого желудочка следует отложить введение препарата или, при необходимости, отменить лечение (см. раздел 4.2). В клинических исследованиях пациенты исходно имели ФВЛЖ  $\geq 50\%$ . Пациенты с застойной сердечной недостаточностью (ЗСН) в анамнезе, требующими лечения нарушениями сердечного ритма, с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией в анамнезе в течение 6 месяцев от момента рандомизации или с сохраняющейся одышкой в покое вследствие злокачественного образования, были исключены из клинических исследований. Случаи падения ФВЛЖ на >10% от исходного уровня и/или ЗСН были отмечены в observationalном исследовании (BO39807) пациентов с мРМЖ и ФВЛЖ 40-49% до начала терапии в условиях реальной клинической практики. Решение о применении препарата трастузумаб эмтанзин у пациентов с мРМЖ и низкой ФВЛЖ может быть принято только после тщательного анализа польза/риск, а сердечная функция должна подвергаться тщательному мониторингу у таких пациентов (см. раздел 4.8).

#### *Побочные явления со стороны легких*

В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина сообщалось о случаях интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая пневмонит, приводящих иногда к острому респираторному дистресс-синдрому (ОРДСС) или летальному исходу (см. раздел 4.8). Признаки и симптомы включают затруднение дыхания, кашель, утомляемость и легочный инфильтрат.

Рекомендуется навсегда отменить лечение трастузумабом эмтанзином у пациентов с диагностированными ИБЛ или пневмонитом, кроме случаев пневмонита, связанного с адъювантной лучевой терапией, когда трастузумаб эмтанзин отменяется в случае 3 степени тяжести либо 2 степени тяжести, которая не поддается стандартному лечению (см. раздел 4.2).

Пациенты с одышкой в покое в связи с осложнениями распространенного злокачественного процесса, сопутствующих заболеваний, получающие лучевую терапию на легкие, потенциально находятся в группе повышенного риска побочных явлений со стороны легких.

#### *Инфузионные реакции*

Лечение трастузумабом эмтанзином у пациентов, полностью прекративших прием трастузумаба вследствие развития инфузионных реакций (ИР), не изучалось; лечение таких пациентов трастузумабом эмтанзином не рекомендуется. За пациентами следует тщательно наблюдать на предмет ИР, особенно при проведении первой инфузии.

Сообщалось об инфузионных реакциях (вследствие высвобождения цитокинов), характеризующихся одним или более из следующих симптомов: покраснением, ознобом, лихорадкой, одышкой, гипотензией, свистящим дыханием, бронхоспазмом и тахикардией. В основном, данные симптомы не проявлялись в тяжелой форме (см. раздел 4.8). У большинства пациентов указанные реакции разрешились в течение от нескольких часов до 1 дня после прекращения инфузии. У пациентов с тяжелыми формами ИР лечение следует прервать до тех пор, пока признаки и симптомы не разрешатся. Решение о возобновлении лечения должно основываться на клинической оценке степени тяжести реакции. Лечение должно быть отменено навсегда в случае развития жизнеугрожающих ИР (см. раздел 4.2).

#### *Реакции гиперчувствительности*

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



Пациенты подлежат пристальному наблюдению на предмет реакций гиперчувствительности/аллергических реакций, которые могут иметь те же клинические проявления, что и ИР.

В клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина наблюдались серьезные анафилактические реакции. Лекарственные средства для лечения данных реакций, равно как и оборудование для экстренной помощи, должны быть доступны для немедленного применения. В случае истинной реакции гиперчувствительности (при которой тяжесть возрастает с последующими инфузиями), лечение трастузумабом эмтанзином должно быть отменено навсегда.

#### *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 (23 мг) натрия на флакон, т.е., по сути, «не содержит натрия».

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

Официальных испытаний по взаимодействию не проводилось.

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

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

#### Мужская и женская контрацепция

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

#### Беременность

Сведения о применении трастузумаба эмтанзина у беременных отсутствуют. Применение у беременной женщины трастузумаба, компонента трастузумаба эмтанзина, может наносить вред плоду и приводить к его гибели. В постмаркетинговом периоде использования трастузумаба сообщалось о случаях олигогидрамниона, иногда сопряженных с летальной гипоплазией легких. Испытания на животных майтанзина, химически близкого вещества того же майтанзиноидного класса, что и DM1, указывают на то, что DM1, ингибирующий микротрубочки цитотоксический компонент трастузумаба эмтанзина, может быть тератогенным и потенциально эмбриотоксичным (см. раздел 5.3).

Введение трастузумаба эмтанзина беременным женщинам не рекомендовано, женщины также должны быть информированы до начала беременности о возможном вреде для плода. Забеременевшим женщинам следует незамедлительно связаться со своим доктором. Если беременная женщина полу-



чает лечение трастузумабом эмтанзином, рекомендуется осуществлять тщательное наблюдение за ней многопрофильной бригадой.

#### Период грудного вскармливания

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

#### Фертильность

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

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

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

Значимость таких указанных побочных реакций как утомляемость, головная боль, головокружение и нечеткость зрения для способности управлять транспортными средствами и работать с механизмами неизвестна. Пациентам с инфузионными реакциями (покраснением, ознобом, лихорадкой, одышкой, гипотензией, свистящим дыханием, бронхоспазмом, тахикардией) следует воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами до утихания симптомов.

#### **4.8 Нежелательные реакции**

##### Резюме профиля безопасности

Безопасность трастузумаба эмтанзина оценивалась в клинических исследованиях 2611 пациентов, страдающих раком молочной железы. В данной группе пациентов:

- самыми частыми серьезными нежелательными реакциями ( $>0.5\%$  пациентов) были кровотечение, лихорадка, тромбоцитопения, одышка, абдоминальная боль, мышечно-скелетная боль, и рвота.
- самыми частыми нежелательными реакциями (НР) ( $\geq 25\%$ ) при применении трастузумаба эмтанзина были тошнота, утомляемость, мышечно-скелетная боль, кровотечение, головная боль, повышение уровня трансаминаз, тромбоцитопения и периферическая нейропатия. Большинство наблюдаемых НР были 1 или 2 степени тяжести.
- самыми частыми НР степени  $\geq 3$  ( $>2\%$ ) согласно общим терминологическим критериям побочных явлений Национального института рака (NCI-CTCAE) были тромбоцитопения, повышение трансаминаз, анемия, нейтропения, утомляемость, гипокалиемия.

##### Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции, зарегистрированные при применении препарата трастузумаб эмтанзин у 2611 пациентов, представлены в Таблице 3. Нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с системно-органной классификацией (СОК) медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA с указанием частоты их возникновения. Частота возникновения классифицирована следующим образом: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции внутри каждого СОК расположены в порядке уменьшения степени их серьезности. О побочных реакциях сообщалось с использованием шкалы Национального института рака (NCI CTCAE) для оценки токсичности.





Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных при применении трастузумаба эмтанзина у пациентов в клинических испытаниях

| Системно-органный класс                                                        | Очень часто                                                                     | Часто                                                                                                  | Нечасто                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Инфекции и инвазии                                                             | Инфекция мочевыводящих путей                                                    |                                                                                                        |                                                                            |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы                             | Тромбоцитопения, анемия                                                         | Нейтропения, Лейкопения                                                                                |                                                                            |
| Нарушения со стороны иммунной системы                                          |                                                                                 | Гиперчувствительность к препарату                                                                      |                                                                            |
| Нарушения метаболизма и питания                                                |                                                                                 | Гипокалиемия                                                                                           |                                                                            |
| Психические нарушения                                                          | Нарушение сна                                                                   |                                                                                                        |                                                                            |
| Нарушения со стороны нервной системы                                           | Периферическая нейропатия, головная боль                                        | Головокружение, извращение вкуса, нарушение памяти                                                     |                                                                            |
| Нарушения со стороны органа зрения                                             |                                                                                 | Сухость глаз, конъюнктивит, размытость зрения, увеличение слезоотделения                               |                                                                            |
| Нарушения со стороны сердца                                                    |                                                                                 | Дисфункция левого желудочка                                                                            |                                                                            |
| Нарушения со стороны сосудов                                                   | Геморрагия                                                                      | Гипертензия                                                                                            |                                                                            |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения | Носовое кровотечение, кашель, одышка                                            |                                                                                                        | Пневмонит (ИБЛ)                                                            |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Стоматит, диарея, рвота, тошнота, копростаз, сухость во рту, абдоминальная боль | Диспепсия, кровоточивость десен                                                                        |                                                                            |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             | Повышение уровня трансаминаз                                                    | Повышение уровня щелочной фосфатазы крови, повышение билирубина крови                                  | Гепатотоксичность, печеночная недостаточность, УРГ, портальная гипертензия |
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                                   |                                                                                 | Сыпь, зуд, алопеция, поражение ногтей, синдром ладонно-подошвенной эритематозной сыпи, уртикарная сыпь |                                                                            |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани                | Скелетно-мышечная боль, боль в суставах, миалгия                                |                                                                                                        |                                                                            |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                                     | Утомляемость, лихорадка, астения                                                | Периферический отек, озноб                                                                             | Экстравазация в месте введения                                             |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур                                     |                                                                                 | Инфузионные реакции                                                                                    | Пневмонит, связанный с лучевой терапией                                    |

**СОГЛАСОВАНО**  
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
 Приказ Министерства здравоохранения  
 Республики Беларусь

Таблица 3 отображает сводные данные всего периода лечения в исследованиях мРМЖ (N= 1871 пациентов; медиана числа циклов трастузумаба эмтанзина была 10) и в исследовании KATHERINE (N=740 пациентов; медиана числа циклов была 14).

### Описание отдельных нежелательных реакций

#### *Тромбоцитопения*

Тромбоцитопения или снижение числа тромбоцитов отмечалась у 24.9% пациентов в исследованиях трастузумаба эмтанзина в мРМЖ, и была наиболее частым зарегистрированным побочным явлением, приведшим к прекращению терапии (2.6%). Тромбоцитопения была зарегистрирована у 28.5% пациентов в исследованиях трастузумаба эмтанзина в рРМЖ, и была наиболее частым побочным явлением из отмеченных для всех степеней тяжести и степени  $\geq 3$ , а также наиболее частым побочным явлением, приведшим к прекращению терапии (4.2%), перерывам в терапии, снижению дозы. У большинства пациентов степень тяжести была 1 или 2 ( $\geq 50,000/\text{мм}^3$ ), с пиком роста на 8ой 0 или 1 ( $\geq 75,000/\text{мм}^3$ ) ко времени следующего введения. В клинических исследованиях частота и тяжесть тромбоцитопении была выше у пациентов, выходцев из стран Азии. Вне зависимости от этнической принадлежности, частота нежелательных явлений степени 3 или 4 ( $< 50,000/\text{мм}^3$ ) была 8.7% у пациентов с мРМЖ, получавших трастузумаб эмтанзин и у 5.7% среди пациентов с рРМЖ. Для сведений о изменениях дозы в случае тромбоцитопении см. разделы 4.2 и 4.4.

#### *Кровотечения*

Геморрагические явления были отмечены у 34.8% пациентов в клинических исследованиях трастузумаба эмтанзина в мРМЖ, а частота тяжелых кровотечений (степень  $\geq 3$ ) отмечена в 2.2%. Геморрагические явления были отмечены у 29% пациентов с рРМЖ, а частота тяжелых кровотечений (степень  $\geq 3$ ) составила 0.4%, в том числе один случай НЯ 5 степени. В некоторых из отмеченных случаев у пациентов была тромбоцитопения или они также получали антикоагулянтную или антитромбоцитарную терапию; в других случаях не было найдено известных дополнительных факторов риска. Случаи кровотечений с летальным исходом были зарегистрированы как при мРМЖ, так и при рРМЖ.

#### *Повышение уровня трансаминаз (АСАТ/АЛАТ)*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином наблюдалось повышение уровня трансаминаз сыворотки крови (степень 1-4) (см. раздел 4.4). Повышение уровня трансаминаз было преимущественно временным. Наблюдался кумулятивный эффект трастузумаба эмтанзина на трансаминазы и, как правило, нивелирующийся после прекращения лечения. В клинических исследованиях сообщалось о повышении уровня трансаминаз у 24.2% пациентов. Увеличение АСАТ и АЛАТ до степени 3 или 4 наблюдалось у 4.2% и 2.7% пациентов с мРМЖ соответственно и, как правило, происходило в начале терапии (на 1-6 цикле). В клинических исследованиях сообщалось о повышении уровня трансаминаз у 32.4% пациентов с рРМЖ. Повышение трансаминаз 3 и 4 степени были отмечены у 1.5% пациентов с рРМЖ. В целом, нежелательные явления со стороны печени  $\geq 3$  степени тяжести не были ассоциированы с худшими клиническими исходами; данные последующих анализов имели тенденцию к улучшению в сторону интервала, позволяющего пациенту остаться в исследовании и продолжить получать исследуемое лечение в той же или сниженной дозе. Не наблюдалось взаимосвязи между экспозицией трастузумаба эмтанзина, (AUC), максимальной концентрацией трастузумаба эмтанзина в плазме (C<sub>max</sub>), общей экспозицией трастузумаба (AUC), или C<sub>max</sub> DM1 и повышение трансаминаз. Для изменения дозы при возникновении нежелательного явления в виде повышения трансаминаз см. раздел 4.2 и 4.4.

#### *Дисфункция левого желудочка*

В клинических исследованиях лечения мРМЖ трастузумабом эмтанзином сообщалось о дисфункции левого желудочка у 2.2% пациентов. Большинство случаев представляли собой бессимптомное снижение ФВЛЖ степени 1 или 2 степень снижения ФВЛЖ. Степени 3 или 4 наблюдались у 0.4% с мРМЖ. В обсервационном исследовании (ВОЗ9807) около 22% (7 из 32) пациентов с мРМЖ, которые инициировали терапию трастузумаб эмтанзином при ФВЛЖ 40-49% до начала лечения, получили  $>10\%$  снижение ФВЛЖ от исходного уровня и/или ЗСН; большинство из этих пациентов имели другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Дисфункция левого желудочка возникла у



3.0% пациентов с рРМЖ, при этом степень 3 или 4 была у 0.5% пациентов. Для изменения дозы в случае снижения ФВЛЖ см Таблицу 2 в разделе 4.2 и 4.4.

#### *Периферическая нейропатия*

Периферическая нейропатия, главным образом 1 степени и преимущественно сенсорная, отмечалась в клинических испытаниях препарата трастузумаб эмтанзин. У пациентов с мРМЖ общая частота периферической нейропатии была 29.0%, а степени тяжести  $\geq 2$  - 8.6%. У пациентов с рРМЖ общая частота составила 32.3%, а 10.3% наблюдалось НЯ степени  $\geq 2$ .

#### *Инфузионные реакции*

Инфузионные реакции характеризуются одним или более из следующих симптомов: покраснение, озноб, лихорадка, одышка, гипотензия, свистящее дыхание, бронхоспазм и тахикардия. В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином сообщалось об инфузионных реакциях у 4.0% пациентов, о шести случаях степени 3 и отсутствии реакций степени 4. Инфузионные реакции разрешались через несколько часов - день после прекращения введения. В клинических исследованиях взаимосвязи с дозой не наблюдалось. Сведения по изменению дозы в случае инфузионных реакций см. в разделах 4.2 и 4.4.

#### *Реакции гиперчувствительности*

В клинических испытаниях лечения мРМЖ трастузумабом эмтанзином сообщалось о реакциях гиперчувствительности у 2.6% пациентов, об одном случае степени тяжести 3 и также одном степени 4. Гиперчувствительность зарегистрирована у 2.7% пациентов с рРМЖ, при этом степень 3 или 4 отмечена у 0.4% пациентов. В целом, большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней тяжести и разрешались при их терапии. Для информации о изменении дозы в случае явления гиперчувствительности см. разделы 4.2 и 4.4.

#### *Иммуногенность*

Как и в случае всех белковых препаратов, существует вероятность иммунной реакции на трастузумаб эмтанзин. 1243 пациента в семи клинических исследованиях подвергались тестированию в различных временных точках на предмет выработки антитерапевтических антител (АТА) к трастузумабу эмтанзину. Вслед за получением дозы трастузумаба эмтанзина 5.1% (63/1243) пациентов показали положительный результат на антитела к трастузумабу эмтанзину одной или более временных точках. В исследованиях I и II фазы, 6.4% (24/376) пациентов показали положительный результат на антитела к трастузумабу эмтанзину. В исследовании EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5.2% (24/466) пациентов показали положительный результат на антитела к трастузумабу эмтанзину, из которых 13 также показали положительный результат на нейтрализующие антитела. В исследовании KATHERINE (BO27938) 3.7% (15/401) пациентов показали положительный результат на антитела к трастузумабу эмтанзину, из которых 5 также показали положительный результат на нейтрализующие антитела. Вследствие низкой частоты возникновения АТА невозможно сделать вывод о влиянии антител к трастузумабу эмтанзину на фармакокинетику, профиль безопасности и эффективность препарата трастузумаб эмтанзин.

#### *Экстравазация*

В клинических исследованиях лечения трастузумабом эмтанзином наблюдались вторичные проявления экстравазации. Данные реакции протекали обычно в легкой или средней степени и включали эритему, болезненность, раздражение кожи, боль или отечность в месте введения. Наиболее часто данные реакции наблюдались в течение 24 часов после инфузии. Специального лечения экстравазации при использовании трастузумаба эмтанзина в настоящее время нет (см. раздел 4.4.)

#### Отклонение результатов лабораторных исследований

Таблицы 4 и 5 отражают отклонения результатов лабораторных исследований пациентов, наблюдавшихся в клинических исследованиях TDM4370g/BO21977/EMILIA и BO27938/KATHERINE получавших трастузумаб эмтанзин.



**Таблица 4. Отклонение результатов лабораторных исследований от нормы, наблюдавшиеся в клиническом исследовании TDM4370g/BO21977/EMILIA у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин**

| Показатели                      | Трастузумаб эмтанзин (N=490) |               |               |
|---------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|
|                                 | Все степени (%)              | Степень 3 (%) | Степень 4 (%) |
| <b>Печеночные</b>               |                              |               |               |
| Повышение уровня билирубина     | 21                           | <1            | 0             |
| Повышение уровня АСАТ           | 98                           | 8             | <1            |
| Повышение уровня АЛАТ           | 82                           | 5             | <1            |
| <b>Гематологические</b>         |                              |               |               |
| Снижение количества тромбоцитов | 85                           | 14            | 3             |
| Снижение уровня гемоглобина     | 63                           | 5             | 1             |
| Снижение количества нейтрофилов | 41                           | 4             | <1            |
| <b>Калий</b>                    |                              |               |               |
| Снижение концентрации калия     | 35                           | 3             | <1            |

**Таблица 5. Отклонение результатов лабораторных исследований от нормы, наблюдавшиеся в клиническом исследовании BO27938/KATHERINE у пациентов, получавших трастузумаб эмтанзин**

| Показатели                      | Трастузумаб эмтанзин (N=740) |               |               |
|---------------------------------|------------------------------|---------------|---------------|
|                                 | Все степени (%)              | Степень 3 (%) | Степень 4 (%) |
| <b>Печеночные</b>               |                              |               |               |
| Повышение уровня билирубина     | 11                           | 0             | 0             |
| Повышение уровня АСТ            | 79                           | <1            | 0             |
| Повышение уровня АЛТ            | 55                           | <1            | 0             |
| <b>Гематологические</b>         |                              |               |               |
| Снижение количества тромбоцитов | 51                           | 4             | 2             |
| Снижение уровня гемоглобина     | 31                           | 1             | 0             |
| Снижение количества нейтрофилов | 24                           | 1             | 0             |
| <b>Калий</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.

Республика Беларусь, 220037, Минск, Товарищеский пер., 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242-00-29; факс: +375 (17) 242-00-29

Эл.почта: [rcpl@rceth.by](mailto:rcpl@rceth.by), [rceth@rceth.by](mailto:rceth@rceth.by)

<https://www.rceth.by>

#### 4.9 Передозировка

Известного антидота при передозировке трастузумаба эмтанзина нет. В случае передозировки за пациентом следует тщательно наблюдать для выявления признаков или симптомов побочных реакций и провести надлежащее симптоматическое лечение. Сообщалось о случаях передозировки при лечении трастузумабом эмтанзином, большинство из них были сопряжены с тромбоцитопенией, и одним летальным исходом. В случае летального исхода пациент ошибочно получил 6 мг/кг трастузумаба эмтан-





зина, и смерть наступила через 3 недели после передозировки; взаимосвязь с трастузумабом эмтанзином установлена не была.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: прочие противоопухолевые средства, моноклональные антитела.  
Код ATX L01XC14

#### Механизм действия

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

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

Трастузумаб эмтанзин обладает механизмами действия как трастузумаба, так и DM1:

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

#### Клиническая эффективность

##### Ранний рак молочной железы (pPMЖ)

###### BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) – рандомизированное, многоцентровое, открытое исследование с участием 1486 пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с остаточной инвазивной опухолью (пациенты, не достигшие полного патоморфологического ответа (pCR)) в молочной железе или/и в подмышечных лимфоузлах, после завершения предоперативного лечения, которое включало химиотерапию и анти-HER2-таргетную терапию. Пациенты могли получать более чем 1 анти-HER2-таргетный препарат. Пациенты получали лучевую терапию или/и гормональную терапию в дополнение к исследуемому лечению в соответствии с локальными рекомендациями. Образцы опухоли молочной железы должны были иметь гиперэкспрессию HER2, которая определялась как 3+ по ИГХ исследованию или по данным гибридизации *in situ* ISH имело амплификационное соотношение  $\geq 2.0$ , которое было определено в центральной лаборатории. Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения трастузумаба или трастузумаба эмтанзина. Рандомизация была стратифицирована по



клинической стадии на момент постановки диагноза (операбельная\неоперабельная), рецепторному статусу гормонов, предоперативной анти-HER2-направленным агентам), и патоморфологическому статусу в лимфоузлах после предоперативной терапии.

Трастузумаб эмтанзин вводился внутривенно в дозе 3.6 мг/кг в день 1 21-дневного цикла терапии. Трастузумаб вводился внутривенно в дозе 6 мг/кг в день 1 21-дневного цикла терапии. Пациенты получали терапию трастузумабом или трастузумабом эмтанзином на протяжении 14 циклов, если только не было возврата заболевания, отказа от участия, неприемлемой токсичности, что бы ни возникло первым. Пациенты, которые прервали терапию трастузумабом эмтанзином, могли закончить запланированные 14 циклов анти-HER2-терапии в виде трастузумаба, если это было возможно на основании анализа токсичности и решения исследователя.

Первичной конечной точкой исследования была Выживаемость без инвазивного заболевания –иВБП (IDFS). IDFS определялась как время от даты рандомизации до первого появления возврата ипсилатеральной инвазивной опухоли молочной железы, возврата ипсилатеральной местной или региональной инвазивной карциномы молочной железы, отдаленных рецидивов, контрлатерального рецидива инвазивного рака молочной железы или смерти от любой причины. Дополнительные конечные точки включали IDFS включая возникновение инвазивного рака другой локализации, не исходящего из молочной железы рака, выживаемость без заболевания (DFS), общую выживаемость (OS), и период без отдаленного рецидива (DRFI).

Демографические характеристики пациентов и исходные особенности опухоли были сбалансированы между ветками исследования. Медиана возраста была около 49 лет (интервал 23-80 лет), 72.8% были белой расы, 8.7% были азиатами, и 2.7% были негроидной расы или афроамериканцами. Все, кроме 5 пациентов были женщинами; 3 мужчин были включены в веку трастузумаба и 2 в ветку трастузумаба эмтанзина. 22.5% пациентов были включены в исследование в Северной Америке, 54.2% в Европе и 23.3% по всему оставшемуся миру. Прогностические характеристики опухоли включали: гормон-рецепторный статус (положительный: 72.3%, отрицательный: 27.7%), клиническая стадия на момент постановки диагноза (неоперабельная: 25.3%, операбельная: 74.8%) и патоморфологический статус в лимфоузлах после предоперационной терапии (N+: 46.4%, N- или статус не оценен: 53.6%) были сходны в ветках исследования.

Большинство пациентов (76.9%) получили антрациклин-содержащую неоадьювантную химиотерапию. 19.5% пациентов получили другой анти-HER2-направленный препарат в дополнение к трастузумабу как компонент неоадьювантной терапии; 93.8% этих пациентов получили пертузумаб. Все эти пациенты получили таксаны как часть неоадьювантной терапии.

Клинически важное и статистически значимое улучшение в IDFS наблюдалось у пациентов, которые получали трастузумаб эмтанзин по сравнению с пациентами, получившими трастузумаб (HR = 0.50, 95% CI [0.39, 0.64],  $p < 0.0001$ ). Экстраполяция 3 годичных IDFS 88.3% против 77.0% в ветке трастузумаб эмтанзин против трастузумаб соответственно. См. Таблицу 6 и Рисунок 1.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



Таблица 6 Краткие данные эффективности в исследовании BO27938 (KATHERINE)

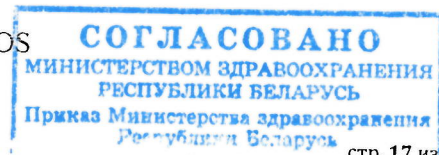
|                                                                                   | Трастузумаб<br>N = 743 | Трастузумаб Эмтанзин<br>N = 743 |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| <b>Первичная конечная точка</b>                                                   |                        |                                 |
| <b>Выживаемость без инвазивного заболевания (IDFS)</b>                            |                        |                                 |
| Число (%) пациентов с событием                                                    | 165 (22.2%)            | 91 (12.2%)                      |
| Отношение рисков HR* [95% CI]                                                     | 0.50* [0.39, 0.64]     |                                 |
| Значение p (логранговый тест, нестратифицированный)                               | <0.0001                |                                 |
| 3-годичный безсобытийный коэффициент <sup>2</sup> , % [95% CI]                    | 77.02 [73.78, 80.26]   | 88.27 [85.81, 90.72]            |
| <b>Вторичные конечные точки<sup>1</sup></b>                                       |                        |                                 |
| <b>Общая выживаемость (OS)</b>                                                    |                        |                                 |
| Число (%) пациентов с событием                                                    | 56 (7.5%)              | 42 (5.7%)                       |
| Отношение рисков HR [95% CI]                                                      | 0.70 [0.47, 1.05]      |                                 |
| Значение p (логранговый тест, нестратифицированный)                               | 0.0848                 |                                 |
| 5-годичный безсобытийный коэффициент <sup>2</sup> , % [95% CI]                    | 86.8 [80.95, 92.63]    | 92.1 [89.44, 94.74]             |
| <b>IDFS включая возникновение инвазивного рака другой локализации<sup>3</sup></b> |                        |                                 |
| Число (%) пациентов с событием                                                    | 167 (22.5%)            | 95 (12.8%)                      |
| Отношение рисков HR [95% CI]                                                      | 0.51 [0.40, 0.66]      |                                 |
| Значение p (логранговый тест, нестратифицированный)                               | <0.0001                |                                 |
| 3-годичный безсобытийный коэффициент <sup>2</sup> , % [95% CI]                    | 76.9 [73.65, 80.14]    | 87.7 [85.18, 90.18]             |
| <b>Выживаемость без заболевания (DFS)<sup>3</sup></b>                             |                        |                                 |
| Число (%) пациентов с событием                                                    | 167 (22.5%)            | 98 (13.2%)                      |
| Отношение рисков HR [95% CI]                                                      | 0.53 [0.41, 0.68]      |                                 |
| Значение p (логранговый тест, нестратифицированный)                               | <0.0001                |                                 |
| 3-годичный безсобытийный коэффициент <sup>2</sup> , % [95% CI]                    | 76.9 [73.65, 80.14]    | 87.41 [84.88, 89.93]            |
| <b>Период без отдаленного рецидива (DRFI)<sup>3</sup></b>                         |                        |                                 |
| Число (%) пациентов с событием                                                    | 121 (16.3%)            | 78 (10.5%)                      |
| Отношение рисков HR [95% CI]                                                      | 0.60 [0.45, 0.79]      |                                 |
| Значение p (логранговый тест, нестратифицированный)                               | 0.0003                 |                                 |
| 3-годичный безсобытийный коэффициент <sup>2</sup> , % [95% CI]                    | 83.0 [80.10, 85.92]    | 89.7 [87.37, 92.01]             |

Данные первичного промежуточного анализа 25 Июля 2018

**Ключ к аббревиатурам (Таблица 6):** HR: отношение рисков; CI: Доверительный интервал,

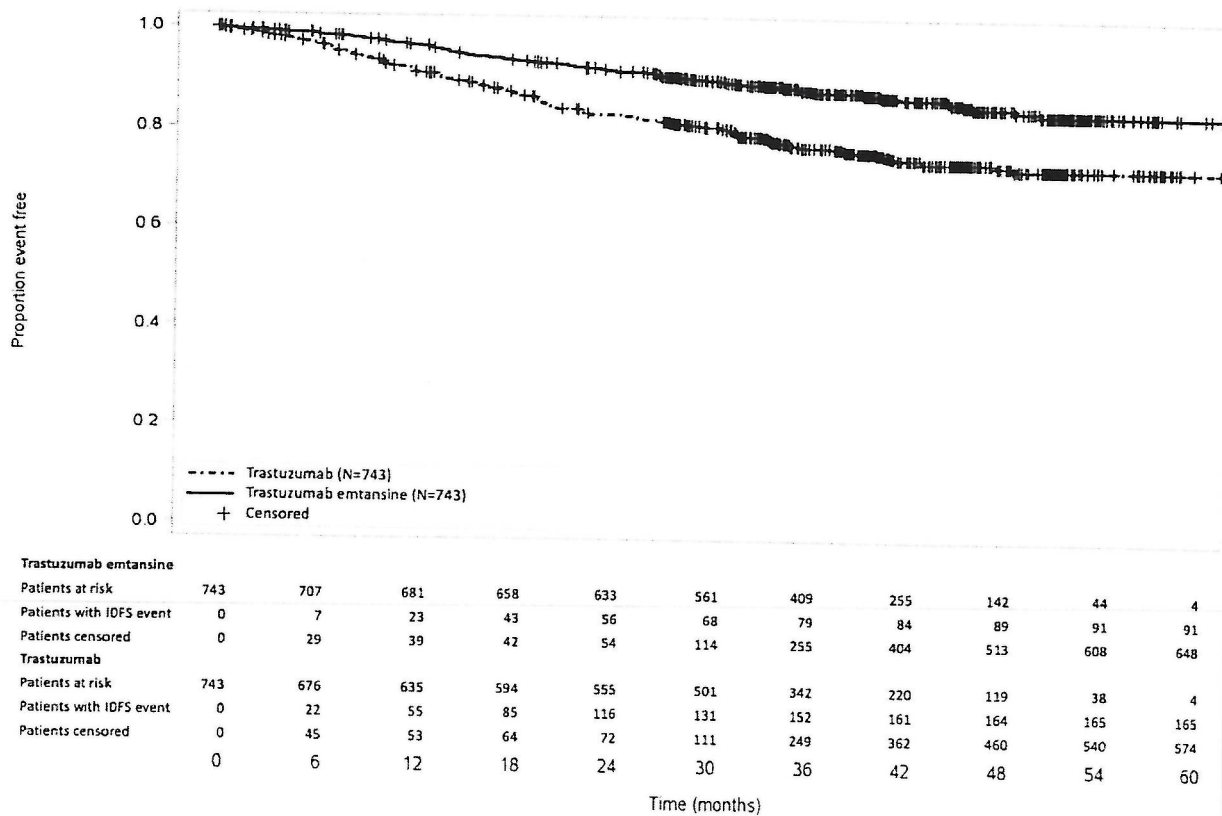
\* Отношение рисков HR=0.50 в анализе показателя iDFS означает снижение риска возникновения рецидива инвазивного рака на 50%

1. Иерархическое тестирование применялось для IDFS и OS



2. 3-годовой безсобытийный коэффициент и 5-летняя выживаемость получены на основании расчётных данных Каплана-Мейера
3. Эти вторичные конечные точки не скорректированы на множественность

**Рисунок 1 Кривая Каплана-Мейера выживаемости без инвазивного заболевания (IDFS) в исследовании KATHERINE**



В исследовании KATHERINE, преимущество в IDFS от лечения трастузумабом эмтанзином наблюдалось во всех проанализированных предопределенных подгруппах, что подтверждало общий результат.

Метастатический рак молочной железы (мРМЖ)

TDM4370g/BO21977(EMILIA)

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



- Группа трастузумаба эмтанзина: трастузумаб эмтанзин 3.6 мг/кг внутривенно в течение 30-90 минут в 1-й день 21-дневного цикла
- Контрольная группа (лапатиниб + капецитабин): лапатиниб 1250 мг/день перорально 1 раз в день в течение 21-дневного цикла + капецитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> перорально дважды в день в 1-14 дни 21-дневного цикла.

Первичными конечными точками эффективности были выживаемость без прогрессирования (ВБП), оцениваемая независимым наблюдательным комитетом (ННК), и общая выживаемость (ОВ) (см. Таблицу 7 и Рисунки 2 - 3).

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

**Таблица 7. Результаты эффективности в исследовании TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

|                                                         |  | Лапатиниб + капецитабин<br>n=496                                    | Трастузумаб эмтанзин<br>n=495 |
|---------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| Первичные конечные точки                                |  |                                                                     |                               |
| Оцениваемая ННК выживаемость без прогрессирования (ВБП) |  |                                                                     |                               |
| Число (%) пациентов с событием                          |  | 304 (61.3%)                                                         | 265 (53.5%)                   |
| Средняя продолжительность ВБП (месяцев)                 |  | 6.4                                                                 | 9.6                           |
| Отношение рисков (стратифицирован*)                     |  | 0.650                                                               |                               |
| 95% доверительный интервал для отношения рисков         |  | (0.549, 0.771)                                                      |                               |
| Значение p (логранговый критерий, стратифицирован*)     |  | <0.0001                                                             |                               |
| Общая выживаемость (ОВ)**                               |  |                                                                     |                               |
| Число (%) умерших пациентов                             |  | 182 (36.7%)                                                         | 149 (30.1%)                   |
| Средняя продолжительность выживания (месяцы)            |  | 25.1                                                                | 30.9                          |
| Отношение рисков (стратифицирован*)                     |  | 0.682                                                               |                               |
| 95% доверительный интервал для отношения рисков         |  | (0.548, 0.849)                                                      |                               |
| Значение p (логранговый критерий*)                      |  | 0.0006                                                              |                               |
| Основные вторичные конечные точки                       |  |                                                                     |                               |
| ВБП по оценке исследователя                             |  |                                                                     |                               |
| Число (%) пациентов с событием                          |  | 335 (67.5%)                                                         | 287 (58.0%)                   |
| Средняя продолжительность ВБП (месяцев)                 |  | 5.8                                                                 | 9.4                           |
| Отношение рисков (95% ДИ)                               |  | 0.658 (0.560, 0.774)                                                |                               |
| Значение p (логранговый критерий*)                      |  | <0.0001                                                             |                               |
| Частота объективных ответов (ЧОО)                       |  |                                                                     |                               |
| Пациенты с измеримыми опухолями                         |  | 389                                                                 | 397                           |
| Число пациентов с ОО (%)                                |  | 120 (30.8%)                                                         | 173 (43.6%)                   |
| Различие (95% ДИ)                                       |  | 12.7% (6.0, 19.4)                                                   |                               |
| значение p (критерий хи-квадрат*)                       |  | 0.0002                                                              |                               |
| Продолжительность объективных ответов (месяцев)         |  |                                                                     |                               |
|                                                         |  | СОГЛАСОВАНО<br>МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ<br>РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ |                               |

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

|                      |                |                  |
|----------------------|----------------|------------------|
| Число пациентов с ОО | 120            | 173              |
| Среднее 95% ДИ       | 6.5 (5.5, 7.2) | 12.6 (8.4, 20.8) |

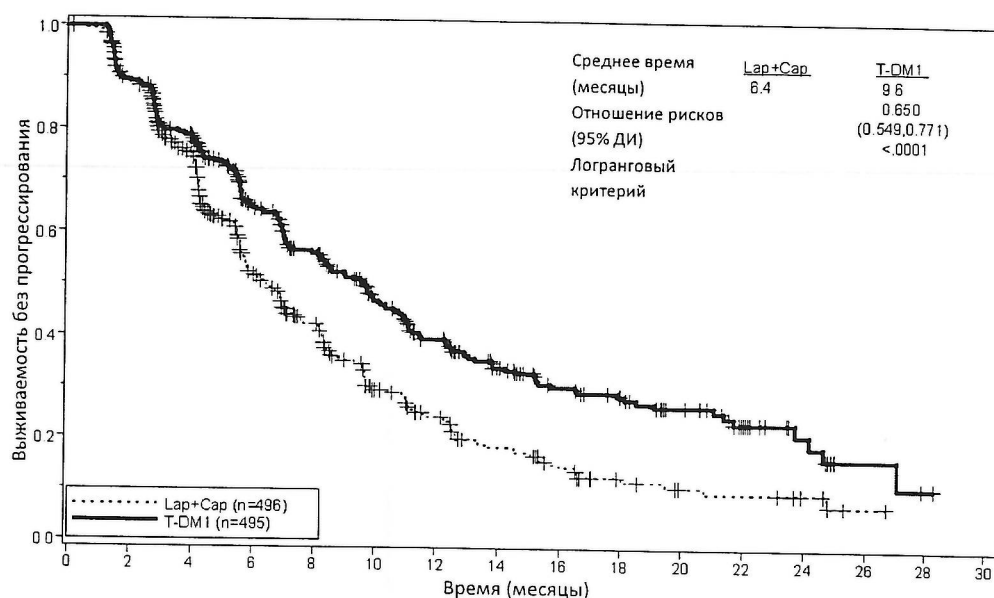
ОВ: общая выживаемость; ВБП: выживаемость без прогрессирования; ЧОО: частота объективных ответов; ОО: объективный ответ; ННК: независимый наблюдательный комитет; ОР: Отношения рисков; ДИ: Доверительный интервал

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

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

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

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера выживаемости без прогрессирования по оценке ННК



Кол-во пациентов, подверженных риску:

|         |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Lap+Cap | 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 |

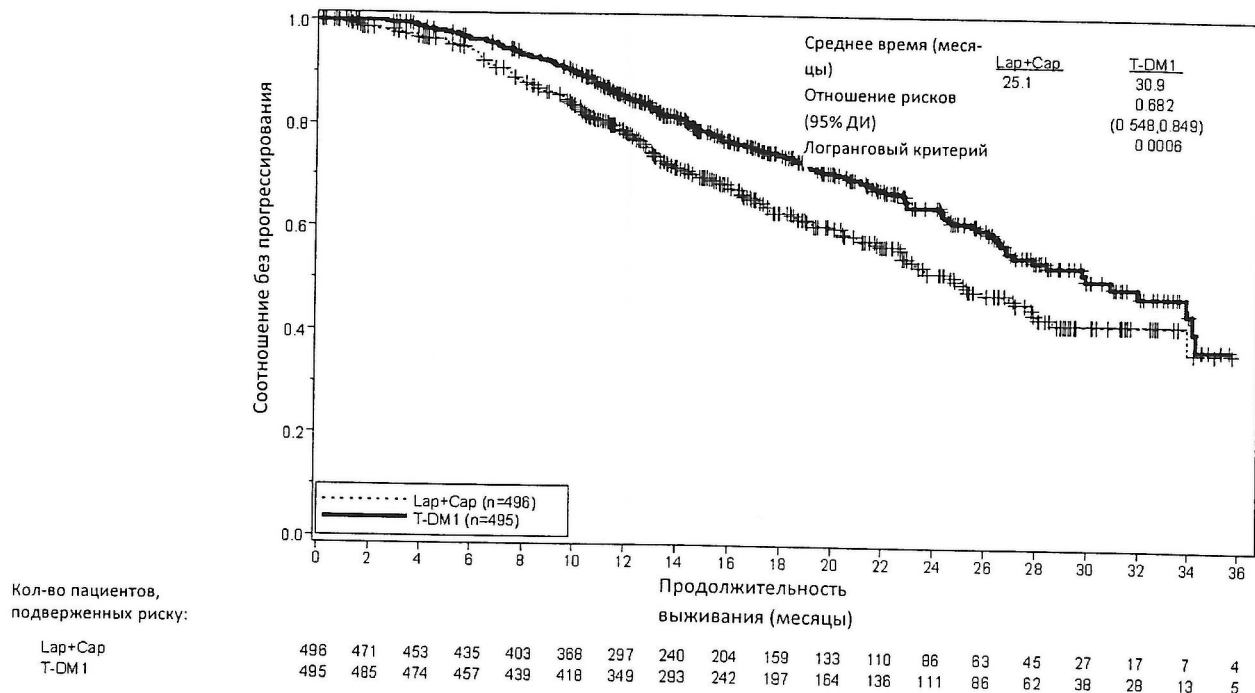
T-DM1: трастузумаб эмтанзин; Lap: лапатиниб; Cap: капецитабин; ННК: независимый наблюдательный комитет.

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

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь



Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера общей выживаемости



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

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

В исследовании TDM4370g/BO21977 наблюдался устойчивый эффект при лечении трастузумабом эмтанзином у большинства предварительно заданных оцениваемых подгрупп, который обеспечил стабильность общего результата. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор негативной опухолью (n=426) отношения рисков для ВБП и ОВ составляли 0.56 (95% ДИ: 0.44, 0.72) и 0.75 (95% ДИ: 0.54, 1.03) соответственно. В подгруппе пациентов с гормон-рецептор позитивной опухолью (n=545) отношения рисков для ВБП и ОВ составляли 0.72 (95% ДИ: 0.58, 0.91) и 0.62 (95% ДИ: 0.46, 0.85) соответственно.

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

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

#### TDM4450g

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

тузумаба эмтанзина 3.6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (n=67) или внутривенной нагрузочной дозы трастузумаба 8 мг/кг, с последующей дозой 6 мг/кг внутривенно каждые 3 недели + доцетаксел 75-100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно каждые 3 недели (n=70).

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

#### TDM4374g

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

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

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

#### Дети

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

### **5.2 Фармакокинетические свойства.**

Популяционный анализ фармакокинетики предполагает, что нет разницы между воздействием трастузумаба эмтанзина в зависимости от статуса заболевания (адьювантная терапия или лечение метастатической болезни)

#### Всасывание

Трастузумаб эмтанзин вводится внутривенно. Исследований иных

способов введения не проводилось.  
СОГЛАСОВАНО  
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Беларусь

#### Распределение

У пациентов в исследовании TDM4370g/BO21977 и исследовании BO29738, получавших 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина внутривенно каждые 3 недели, среднее значение максимальной сывороточной концентрации трастузумаба эмтанзина (C<sub>max</sub>) в первом цикле составило 83.4 (± 16.5) мкг /мл и 72.6 (± 24.3) мкг/мл соответственно. Исходя из популяционного ФК-анализа, после внутривенного введения центральный объем распределения трастузумаба эмтанзина составил 3.13 л и приблизился к объему плазмы.

#### Биотрансформация (трастузумаб эмтанзин и DM1)

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

Исследования *in vitro* метаболизма в микросомах печени человека указывают на то, что DM1, малый молекулярный компонент трастузумаба эмтанзина, метаболизируется преимущественно CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A5. DM1 не ингибировал основные ферменты CYP450 *in vitro*. В плазме че-



ловека были обнаружены низкие уровни катаболитов трастузумаба эмтанзина MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, а также DM1. *In vitro* DM1 являлся субстратом Р-гликопротеина (Р-gp).

#### Выведение

Исходя из популяционного фармакокинетического (ФК) анализа, после внутривенного введения трастузумаба эмтанзина у пациентов с HER2-позитивным метастатическим раком молочной железы, клиренс трастузумаба эмтанзина составил 0.68 л/день, а период полувыведения ( $t_{1/2}$ ) составил около 4 дней. После регулярного введения трастузумаба эмтанзина каждые 3 недели кумуляции препарата не наблюдалось.

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

#### Линейность/нелинейность

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

#### Пациенты пожилого возраста

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

#### Нарушение функции почек

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

#### Нарушение функции печени

Печень является первичным органом элиминации DM1 и DM1-содержащих катаболитов. Фармакокинетика трастузумаба эмтанзина и DM1-содержащих катаболитов оценивалась после введения 3.6 мг/кг трастузумаба эмтанзина пациентам с метастатическим HER2+ раком молочной железы с нормальной функцией печени (n=10), а так же пациентам с легкой (Чайлд-Пью А; n=10) и умеренной (Чайлд-Пью В; n=8) печеночной недостаточностью.

- Плазменные концентрации DM1 и DM1-содержащих катаболитов (Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1) были низкими и сравнимыми у пациентов с наличием и отсутствием печеночной недостаточности.
- Системная экспозиция (AUC) трастузумаба эмтанзина в цикле 1 у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью была приблизительно на 38% и 67% ниже, чем у пациентов с нормальной функцией печени, соответственно. Экспозиция трастузумаба эмтанзина (AUC) в цикле 3 после введения повторных доз у пациентов с легкой и умеренной дисфункцией печени была в границах, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

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

### Иные особые группы

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

## 5.3 Данные доклинических безопасности

### Токсикология и/или фармакология у животных

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

### Мутагенность

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

### Нарушение фертильности и тератогенность

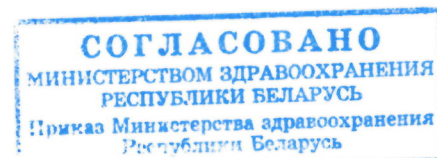
Целенаправленных исследований фертильности с трастузумабом эмтанзином не проводилось. Тем не менее, основываясь на результатах исследований общей токсичности на животных, следует ожидать отрицательного воздействия на фертильность.

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

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### 6.1 Перечень вспомогательных веществ

Янтарная кислота  
Натрия гидроксид  
Сахароза  
Полисорбат 20



### 6.2 Несовместимость

Данное лекарственное средство не подлежит смешиванию или разведению с другими лекарственными средствами кроме перечисленных в разделе 6.6.

Раствор глюкозы (5%) не допускается применять для восстановления или разведения, поскольку он вызывает агрегацию белка.



### 6.3 Срок годности (срок хранения)

#### Невскрытый флакон

4 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### Восстановленный раствор

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

#### Разведенный раствор

Восстановленный раствор препарата Кадсила®, разбавленный в инфузионных пакетах раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0.9%) для инфузий или раствором натрия хлорида 4.5 мг/мл (0.45%) для инфузий, стабилен до 24 часов при температуре 2-8 °С при условии разбавления в контролируемых и валидированных стерильных условиях. При хранении могут наблюдаться микрочастицы в случае разведения раствором 0.9% натрия хлорида (см. раздел 6.6).

### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении

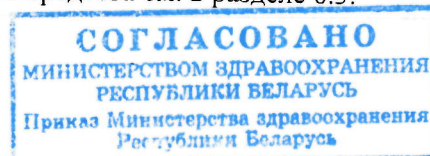
Хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

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

#### Условия отпуска

По рецепту.



### 6.5 Характер и содержание первичной упаковки

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

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

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

### 6.6 Предосторожность при утилизации и обращении

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

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

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

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

#### Инструкция по восстановлению

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

Восстановленный раствор перед применением должен быть осмотрен на предмет нерастворенных частиц и изменения цвета. Восстановленный раствор должен быть свободным от видимых частиц, прозрачным или слегка опалесцирующим. Цвет восстановленного раствора должен варьировать от

бесцветного до светло-коричневого. Не применять, если восстановленный раствор содержит видимые частицы, если он мутный или изменил цвет.

#### Инструкция по разведению

Определите необходимый объем восстановленного раствора исходя из дозы 3.6 мг трастузумаба эмтанзина/кг массы тела (см. раздел 4.2):

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

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

Не замораживайте и не встряхивайте раствор во время хранения.

#### Утилизация

Восстановленный продукт не содержит консервантов и предназначен исключительно для однократного применения. Любые неиспользованные остатки необходимо утилизировать.

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

### **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

F. Hoffmann-La Roche Ltd., Grenzacherstrasse 124, CH-4070, Basel, Швейцария  
Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Грензахерштрассе, 124, CH-4070 Базель, Швейцария  
тел./факс: + 41 61 68 6880192  
[www.roche.com](http://www.roche.com)

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

В случае поставок и реализации на территории Республики Беларусь претензии потребителей направлять в адрес

ИООО «Рош Продактс Лимитед»:

220030, г. Минск, ул. Свердлова 2, 1-й этаж, помещение 20

Тел. +375 740 740 9 741; факс +375 740 740 9 742.

E-mail: [belarus.safety@roche.com](mailto:belarus.safety@roche.com)



### **8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

10267/14/15/17/19

### **9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕ-РЕГИСТРАЦИЯ)**

28.08.2014

### **10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

Общая характеристика лекарственного препарата Кадсила доступна на информационном портале республиканского унитарного предприятия (РУП) «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» <https://rceth.by/>