Кадсила



Код АТХ:

- L01XC14

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Трастузумаб эмтанзин

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы, уплотненной в таблетку, иногда в виде отдельных частей таблетки, белого или почти белого цвета; восстановленный раствор - прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

	1 фл.
трастузумаб эмтанзин	100 мг

Вспомогательные вещества: сахароза - 318 мг, янтарная кислота - 6.3 мг, натрия гидроксид - 2.4 мг, полисорбат 20 - 1.1 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде пористой массы, уплотненной в таблетку, иногда в виде отдельных частей таблетки, белого или почти белого цвета; восстановленный раствор - прозрачный или слегка опалесцирующий, бесцветный или с коричневатым оттенком раствор.

	1 фл.
трастузумаб эмтанзин	160 мг

Вспомогательные вещества: сахароза - 514 мг, янтарная кислота - 10.1 мг, натрия гидроксид - 3.9 мг, полисорбат 20 - 1.7 мг.

Флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат.

Механизм действия

Трастузумаб эмтанзин представляет собой конъюгат гуманизированного моноклонального антитела (IgG1) к рецептору человеческого эпидермального фактора роста 2 типа HER2 (трастузумаб) и ингибитора полимеризации тубулина DM1 (производное мейтанзина), связанных друг с другом посредством стабильного тиоэфирного линкера MCC(4-(N-малиенимидометил) циклогексан-1-карбоксилат). Эмтанзин представляет собой комплекс DM1-MCC.

Среднее количество молекул DM1, конъюгированных с каждой молекулой трастузумаба, составляет 3.5.

Трастузумаб эмтанзин селективно взаимодействует с рецептором человеческого эпидермального фактора роста 2 типа (HER2).

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

Механизм действия трастузумаба эмтанзина является сочетанием механизмов действия трастузумаба и DM1.

Трастузумаб эмтанзин, как и трастузумаб, связывается с доменом IV внеклеточного домена HER2, а также с рецепторами Fcγ и белком комплемента C1q. Трастузумаб эмтанзин, подобно трастузумабу, предотвращает "слущивание" внеклеточного домена HER2 с поверхности клетки, ингибирует передачу внутриклеточного сигнала по пути фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K), а также способствует активации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (ADCC) в клетках рака молочной железы человека с гиперэкспрессией HER2.

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

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

Данные доклинического изучения безопасности

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание

Трастузумаб эмтанзин вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались. Средняя C_{max} трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови составляет 83.4 (±16.5) мкг/мл при в/в введении препарата в дозе 3.6 мг/кг каждые 3 недели.

Распределение

Фармакокинетика трастузумаба эмтанзина при в/в введении каждые 3 недели в дозах 2.4-4.8 мг/кг носит линейный характер. После в/в введения V_d трастузумаба эмтанзина в центральной камере составляет 3.13 л и приблизительно

равен объему плазмы.

После многократного в/в введения каждые 3 недели кумуляции трастузумаба эмтанзина не наблюдалось.

Метаболизм

В исследованиях на микросомах печени человека in vitro показано, что DM1, низкомолекулярный компонент трастузумаба эмтанзина, главным образом метаболизируется изоферментом CYP3A4 и в меньшей степени изоферментом CYP3A5.

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

Выведение

После в/в введения трастузумаба эмтанзина у пациентов с метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2 клиренс трастузумаба эмтанзина составил 0.68 л/сут, $T_{1/2}$ - приблизительно 4 сут.

У пациентов, получавших дозы, равные 1.2 мг/кг или менее, был отмечен более высокий клиренс препарата.

Масса тела, концентрация альбумина в сыворотке крови, сумма наибольших диаметров очагов опухоли по критерию RECIST (Критерии оценки ответа при солидных опухолях - Response Evaluation Criteriain Solid Tumors), исходная концентрация "отщепленного" внеклеточного домена (ECD) HER2, исходная концентрация трастузумаба и исходная активность АСТ в сыворотке крови являются параметрами, оказывающими статистически значимое влияние на клиренс трастузумаба эмтанзина. Однако клинически значимое влияние данных параметров, за исключением массы тела, на экспозицию трастузумаба эмтанзина маловероятно.

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

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

Нарушение функции почек. По данным популяционного фармакокинетического анализа КК не влияет на фармакокинетику трастузумаба эмтанзина. Значения фармакокинетических параметров трастузумаба эмтанзина у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-89 мл/мин) и средней (КК 30-59 мл/мин) степени схожи с таковыми у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥90 мл/мин). Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, включая терминальную стадию (КК <30 мл/мин), ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

Нарушение функции печени. Печень является основным органом выведения DM1 и катаболитов, содержащих DM1. Фармакокинетику трастузумаба эмтанзина и катаболитов, содержащих DM1, изучали после введения 3.6 мг/кг препарата Кадсила пациентам с метастатическим HER 2- положительным раком молочной железы, имеющим нормальную функцию печени (n=10), легкое (класс А по шкале Чайлд-Пью и концентрация общего билирубина >1.5×ВГН и/или АЛТ или АСТ >ВГН, но <20×ВГН; n=10) и умеренное (класс В по шкале Чайлд-Пью с АЛТ и/или АСТ >ВГН, но <20×ВГН; n=8) нарушение функции печени.

Плазменные концентрации DM1 и катаболитов, содержащих DM1 (Lys-MCC-DM1 и MCC-DM1), были низкими и сопоставимыми у пациентов с нарушением и без нарушения функции печени.

Системные экспозиции (AUC) трастузумаба эмтанзина во время 1 цикла у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени были приблизительно на 38% и 67% ниже экспозиций у пациентов с нормальной функцией печени соответственно. Во время 3 цикла экспозиция трастузумаба эмтанзина (AUC) после повторного введения у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени находилась в пределах значений, наблюдаемых у пациентов с нормальной функцией печени.

Исследования препарата Кадсила у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью) не проводились.

Показания к применению:

— метастатический рак молочной железы.

Препарат Кадсила применяется в виде монотерапии после предшествующей химиотерапии, включавшей трастузумаб

и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), или после прогрессирования заболевания во время или в течение 6 мес после завершения адъювантной терапии, включавшей трастузумаб и препараты из группы таксанов (последовательно или в комбинации), у пациенток с неоперабельным местно-распространенным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы.

Относится к болезням:

- Рак
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к трастузумабу эмтанзину и к другим компонентам препарата;

— инфузионнные реакции, связанные с применением трастузумаба, приведшие к отмене терапии;

— почечная недостаточность тяжелой степени, включая терминальную стадию (КК <30 мл/мин);

— тяжелое нарушение функции печени (класс С по шкале Чайлд-Пью), повышение активности печеночных аминотрансфераз >3×ВГН при концентрации общего билирубина >2×ВГН (эффективность и безопасность применения не установлены);

— узловая регенеративная гиперплазия печени;

— симптоматическая застойная сердечная недостаточность;

— хроническая сердечная недостаточность в анамнезе;

— значение фракции выброса левого желудочка сердца <50% перед началом лечения;

— серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии;

— инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, которые развились в течение 6 мес перед началом лечения;

— диффузная интерстициальная болезнь легких, пневмонит;

— одышка в покое, вызванная прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией;

— количество тромбоцитов <100 000/мм^3 перед началом лечения;

— периферическая невропатия ≥3 степени тяжести перед началом лечения (эффективность и безопасность применения не установлены);

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

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

С осторожностью: нарушение функции печени легкой или умеренной степени тяжести (см. подраздел "Нарушения функции печени" раздела "Фармакокинетика", разделы "Режим дозирования" и "Особые указания").

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

Способ применения и дозы:

Перед применением лекарственного препарата необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что используемый для приготовления и введения препарат представляет собой препарат Кадсила (трастузумаб эмтанзин), а не препарат Герцептин (трастузумаб).

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

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

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Кадсила) и номер

серии. Замена препарата Кадсила на другой препарат биологического происхождения должна быть согласована с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза препарата Кадсила составляет 3.6 мг/кг массы тела 1 раз в 3 недели (21-дневный цикл) в виде в/в капельной инфузии.

Терапию препаратом Кадсила следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первую дозу рекомендуется вводить в виде 90-минутной в/в капельной инфузии.

Необходимо наблюдение за пациентом во время первой инфузии и, по меньшей мере, в течение 90 мин после ее окончания на предмет появления лихорадки, озноба или других инфузионных реакций. Также необходим тщательный осмотр места введения препарата на предмет возможного образования подкожных инфильтратов.

Если предшествующая инфузия переносилась хорошо, то следующие инфузии можно проводить в течение 30 мин, продолжая наблюдение за пациентом в течение как минимум 30 мин после окончания инфузии.

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата Кадсила при появлении у пациента признаков инфузионной реакции. В случае возникновения угрожающей жизни инфузионной реакции терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить.

Лекарственные препараты для терапии возможных инфузионных реакций аллергического/анафилактического типа, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения.

Пропуск в плановом введении

При пропуске в плановом введении препарата Кадсила необходимо как можно раньше ввести препарат в рекомендуемой дозе, при этом скорость инфузий может быть той же, при которой предшествующая инфузия хорошо переносилась пациентом. Не следует ждать следующего запланированного цикла. График введений препарата должен быть скорректирован с целью поддержания 3-недельного интервала между введениями.

Коррекция дозы

Возможными мерами по устранению симптомов нежелательных реакций являются снижение дозы, временный перерыв в лечении или полное прекращение терапии препаратом Кадсила. Соответствующие рекомендации приведены ниже в Таблицах 1-5.

Если дозу препарата Кадсила пришлось снизить, то при последующих введениях увеличивать ее нельзя.

Таблица 1. Схема снижения дозы препарата Кадсила

Правила снижения дозы (начальная доза 3.6 мг/кг)	**Рекомендуемая доза**
1 снижение дозы	3 мг/кг
2 снижение дозы	2.4 мг/кг
Необходимость дальнейшего снижения дозы	Полностью прекратить терапию

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила при повышении активности печеночных аминотрансфераз (АСТ/АЛТ) в сыворотке крови

Степень 2 (от >2.5 до ≤5×ВГН)	**Степень 3 (от >5 до ≤20×ВГН)**	**Степень 4 (>20×ВГН)**
Коррекция дозы препарата Кадсила не требуется	Прервать терапию препаратом Кадсила до снижения токсичности до ≤2 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1)	Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила

Таблица 3. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила при гипербилирубинемии

Степень 2 (от >1.5 до ≤3×ВГН)	**Степень 3 (от >3 до ≤10×ВГН)**	**Степень 4 (>10×ВГН)**
Прервать терапию препаратом Кадсила до снижения токсичности до ≤1 степени, затем возобновить лечение в той же дозе	Прервать терапию препаратом Кадсила до снижения токсичности до ≤1 степени, затем снизить дозу (см. таблицу 1)	Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если активность печеночных аминотрансфераз в сыворотке крови составляет >3×ВГН при общем билирубине >2×ВГН, а также в случае развития узловой регенеративной гиперплазии.

Таблица 4. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила при тромбоцитопении

Степень 3	**Степень 4**
от 25 000 до <50 000/мм^3	<25 000/мм^3
Прервать терапию препаратом Кадсила до снижения токсичности до ≤1 степени (до ≥75 000/мм^3) и возобновить лечение в той же дозе	Прервать терапию препаратом Кадсила до снижения токсичности до ≤1 степени (до ≥75 000/мм^3), затем снизить дозу (см. таблицу 1)

Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы препарата Кадсила при дисфункции левого желудочка

Симптоматическая	**ФВЛЖ* <40%**	**ФВЛЖ 40%-45%**	**ФВЛЖ>45%**

застойная сердечная недостаточность		**Снижение ≥10% по сравнению с исходным значением**	**Снижение <10% по сравнению с исходным значением**	
Полностью прекратить терапию препаратом Кадсила.	Прервать терапию препаратом Кадсила.	Прервать терапию препаратом Кадсила.	Продолжить терапию препаратом Кадсила.	Продолжить терапию препаратом Кадсила.
	Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. При повторном определении ФВЛЖ <40% полностью прекратить терапию.	Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели. Если ФВЛЖ не восстановилась до значений в пределах 10% по сравнению с исходным значением, следует полностью прекратить лечение препаратом Кадсила.	Провести повторную оценку ФВЛЖ через 3 недели.	

*ФВЛЖ - фракция выброса левого желудочка.

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если у пациента диагностирована интерстициальная болезнь легких или пневмонит.

При развитии периферической невропатии 3 и 4 степени тяжести терапию препаратом Кадсила следует прервать до разрешения симптомов до уровня ≤2 степени.

Особые указания по дозированию

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

Эффективность и безопасность препарата Кадсила у **детей** не установлены.

Коррекции начальной дозы у **пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-89 мл/мин) и средней (КК 30-59 мл/мин) степени тяжести** не требуется. Необходимость коррекции дозы у **пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек, включая терминальную стадию почечной недостаточности (КК <30 мл/мин),** не установлена.

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

Подготовка к введению

Препарат Кадсила вводят только в/в капельно! Вводить препарат в/в струйно или болюсно нельзя.

Растворение и разведение препарата Кадсила должно проводиться высококвалифицированным медицинским персоналом.

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

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

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

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

При проведении инфузии с использованием 0.9% раствора натрия хлорида **обязательно** применение инфузионной системы со встроенным инфузионным фильтром из полиэфир-сульфона (PES) с диаметром пор 0.2-0.22 мкм.

В случае использования 0.45% раствора натрия хлорида применение встроенного инфузионного фильтра из полиэфирсульфона с диаметром пор 0.2-0.22 мкм не требуется.

Раствор препарата Кадсила не содержит консервантов и предназначен для однократного использования.

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

1. Стерильным шприцем медленно ввести 5 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 100 мг трастузумаба эмтанзина, или 8 мл стерильной воды для инъекций во флакон, содержащий 160 мг трастузумаба эмтанзина. Концентрация получившегося раствора должна составить 20 мг/мл.

2. Аккуратно покачать флакон вращательными движениями до полного растворения лиофилизата. Не встряхивать!

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

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

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

Инструкция по приготовлению раствора для инфузии

1. Определить требуемую дозу (мг/кг) препарата Кадсила.

2. Определить объем концентрата для приготовления раствора для инфузий, необходимый для введения требуемой дозы препарата Кадсила, по следующей формуле:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (мг/кг)/20 (мг/мл) (концентрация восстановленного раствора)

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

4. Осторожно перевернуть инфузионный пакет для перемешивания раствора. Не встряхивать!

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

Побочное действие:

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

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

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

В данном разделе нежелательные реакции сгруппированы в соответствии с классами систем органов медицинского словаря для нормативно-правовой деятельности MedDRA. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10),часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи. Нежелательные реакции каждой группы расположены в порядке уменьшения степени тяжести, определяемой в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTC AE), версия 3.0.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - тромбоцитопения, анемия; часто - нейтропения, лейкопения.

Со стороны иммунной системы: часто - лекарственная гиперчувствительность.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гипокалиемия.

Психические нарушения: очень часто - бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, головная боль, головокружение; часто - нарушение вкусовых ощущений (дисгевзия), нарушения памяти.

Со стороны органа зрения: часто - сухость глаз, конъюнктивит, затуманивание зрения, повышенное слезоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения; часто - дисфункция левого желудочка, повышение АД.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - носовое кровотечение, кашель, одышка; нечасто - пневмонит.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - стоматит, диарея, рвота, тошнота, запор, сухость во рту, боль в животе; часто - диспепсия, кровоточивость десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - явления гепатотоксичности, печеночная недостаточность, узловая регенеративная гиперплазия, портальная гипертензия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - сыпь; часто - зуд, алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенная эритродизестезия, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - костно-мышечная боль, артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: очень часто - инфекции мочевыводящих путей.

Со стороны лабораторных и инструментальных данных: очень часто - повышение активности печеночных аминотрансфераз; часто - повышение активности ЩФ в крови.

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

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

Повышение активности печеночных аминотрансфераз (АСТ/АЛТ)

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

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

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

Повышение активности АСТ и АЛТ 3 и 4 степени тяжести наблюдалось у 4.1% и 2.8% пациентов соответственно и, как правило, происходило вначале терапии (на 1-6 цикле). Как правило, нарушения функции печени ≥3 степени тяжести не ассоциировались с неблагоприятным исходом, и показатели функции печени при последующем наблюдении свидетельствовали о постепенном улучшении состояния пациента до уровня, позволявшего продолжить терапию препаратом Кадсила в рекомендуемой или сниженной дозе. Закономерной зависимости повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови от экспозиции (AUC), суммарной экспозиции, C_{max} трастузумаба эмтанзина в сыворотке крови или от C_{max} DM1 не наблюдалось.

Нарушение функции левого желудочка сердца

Частота случаев дисфункции левого желудочка на фоне терапии препаратом Кадсила составила 2%. В большинстве случаев наблюдалось бессимптомное снижение фракции выброса левого желудочка 1 или 2 степени. Случаи дисфункции левого желудочка 3 или 4 степени тяжести наблюдались с частотой 0.3%, как правило, в начале лечения (на 1-2 цикле).

Дополнительный мониторинг фракции выброса левого желудочка рекомендуется у пациентов с ФВЛЖ ≤45%.

Инфузионные реакции

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

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

Время разрешения симптомов инфузионных реакций составляло, как правило, от нескольких часов до 1 дня после окончания инфузии.

Не наблюдалось зависимости частоты развития инфузионных реакций от дозы.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

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

Тромбоцитопения

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

Большая часть случаев тромбоцитопении была 1 или 2 степени тяжести (число тромбоцитов ≥50 000/мм^3), при этом наиболее низкое содержание тромбоцитов наблюдалось на 8 день после введения препарата. В последующие дни данный показатель увеличивался и достигал 0 или 1 степени тяжести (≥75 000/мм^3) к моменту следующего введения препарата Кадсила. Отмечалась более высокая частота и степень тяжести случаев тромбоцитопении у пациентов - выходцев из стран Азии. Независимо от расы частота случаев тромбоцитопении 3 и 4 степени (<50 000/мм^3) на фоне терапии препаратом Кадсила составила 11.3%.

Частота тяжелых кровотечений (≥3 степени тяжести) составила 1.7%. У пациентов - выходцев из стран Азии данный показатель составил 1%.

Иммуногенность

Возможно развитие иммунного ответа на трастузумаб эмтанзин.

При применении препарата Кадсила у 5.3% пациентов обнаруживались антитела к трастузумабу эмтанзину в одной и более временных точках после введения препарата. Клиническая значимость образования антител к трастузумабу эмтанзину не установлена.

Экстравазация

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

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

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

Изменения лабораторных показателей

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

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

Передозировка:

Симптомы: сообщалось о случаях превышения дозы препарата Кадсила, большинство из которых сопровождались тромбоцитопенией.

Известен случай летального исхода, который наступил спустя примерно 3 недели после ошибочного введения пациенту трастузумаба эмтанзина в дозе 6 мг/кг, однако причина смерти, а также связь с препаратом Кадсила не установлены.

Лечение: антидот для лечения передозировки препарата Кадсила неизвестен. В случае превышения рекомендуемой дозы препарата Кадсила необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет появления признаков или симптомов нежелательных реакций, связанных с фармакологическим действием препарата, и назначение соответствующего симптоматического лечения.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, пациенты мужского пола, а также женщины детородного

возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат Кадсила, должны использовать эффективные методы контрацепции в период лечения препаратом Кадсила и в течение 7 мес после введения последней дозы.

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

Неизвестно, выделяется ли трастузумаб эмтанзин с грудным молоком. Грудное вскармливание не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 мес после окончания терапии препаратом Кадсила.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Отдельных исследований взаимодействия с другими лекарственными средствами не проводилось.

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

Следует рассмотреть альтернативный лекарственный препарат, ингибирующее влияние которого на изофермент CYP3A4 минимально или отсутствует.

Если применение мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 необходимо, следует рассмотреть возможность отложить терапию препаратом Кадсила до выведения препарата-ингибитора изофермента CYP3A4 из кровотока (приблизительно три $T_{1/2}$ препарата-ингибитора изофермента CYP3A4).

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

Особые указания и меры предосторожности:

Препарат Кадсила следует назначать только при наличии опухолевой гиперэкспрессии белка HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации in situ (FISH или SISH).

Нарушения со стороны легких

При применении препарата Кадсила зарегистрированы случаи диффузной интерстициальной болезни легких (ИБЛ), в частности, пневмонита. Некоторые из них приводили к развитию острого респираторного дистресс-синдрома или к летальному исходу. Симптомы ИБЛ включают одышку, кашель, повышенную утомляемость и инфильтраты в легких. Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить, если диагностирована диффузная интерстициальная болезнь легких или пневмонит.

У пациентов с одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией, повышен риск развития нарушений со стороны легких.

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность препарата Кадсила в основном проявлялась в бессимптомном повышении активности аминотрансфераз 1-4 степени, для которого характерен эффект накопления.

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

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

Эффективность и безопасность препарата Кадсила не изучены у пациентов с активностью аминотрансфераз >2.5×ВГН или концентрацией общего билирубина >1.5×ВГН перед началом лечения.

Терапию препаратом Кадсила следует полностью прекратить в случае повышения активности аминотрансфераз в сыворотке крови >3×ВГН при общем билирубине >2×ВГН.

Узловая регенеративная гиперплазия печени (УРГ) - редкое заболевание печени, при котором в результате доброкачественной трансформации паренхимы в печени образуются множественные мелкие регенераторные узлы. УРГ может быть причиной портальной гипертензии нецирротического генеза. Диагноз УРГ должен быть подтвержден результатами гистологического анализа.

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

Дисфункция левого желудочка

На фоне терапии препаратом Кадсила повышается риск развития дисфункции левого желудочка. Регистрировались случаи ФВЛЖ <40%, что свидетельствует о возможном риске развития симптоматической застойной сердечной недостаточности.

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

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

Не изучались эффективность и безопасность лечения препаратом Кадсила у пациентов с ФВЛЖ <50% перед назначением терапии, с хронической сердечной недостаточностью в анамнезе; одышкой в покое, вызванной прогрессированием злокачественного заболевания или сопутствующей патологией; при серьезных нарушениях сердечного ритма, требующих лекарственной терапии; с инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, которые развились в течение 6 мес до начала лечения.

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

Инфузионные реакции

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

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

Инфузионные реакции проявлялись одним или несколькими симптомами: "приливами", ознобом, повышением температуры тела, одышкой, артериальной гипотензией, хрипами, бронхоспазмом и тахикардией. В среднем наблюдавшиеся инфузионные реакции были нетяжелыми и в большинстве случаев симптомы разрешались в течение нескольких часов или 1 дня после окончания инфузий. При развитии клинически значимой реакции на инфузию терапию препаратом Кадсила следует прервать до полного разрешения симптомов.

При возобновлении введения препарата следует внимательно наблюдать за пациентом. Решение о возобновлении терапии у пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует принимать с учетом клинической оценки степени тяжести наблюдавшейся реакции. При возникновении инфузионной реакции, угрожающей жизни, лечение препаратом Кадсила следует полностью отменить.

Реакции гиперчувствительности

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

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

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

Тромбоцитопения

Сообщалось о частых случаях снижения количества тромбоцитов при применении препарата Кадсила.

Тромбоцитопения являлась наиболее частой причиной прекращения терапии.

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

Во время лечения следует тщательно наблюдать за пациентами, у которых количество тромбоцитов составляет <100 000/мм^3, а также за пациентами, получающими лечение антикоагулянтами (например, варфарин, гепарин, в т.ч. низкомолекулярные гепарины). Рекомендуется оценивать количество тромбоцитов перед каждым введением препарата Кадсила. Эффективность и безопасность терапии препаратом Кадсила у пациентов с количеством тромбоцитов <100 000/мм^3 перед назначением терапии не установлены. В случае развития тромбоцитопении 3 и более степени тяжести (<50 000/мм^3) терапию препаратом Кадсила следует прервать до разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего 1 степени тяжести (≥75 000/мм^3).

Нейротоксичность

Зарегистрированы случаи периферической невропатии, большинство из которых имели 1 степень тяжести.

В большинстве случаев наблюдалась периферическая сенсорная невропатия. Эффективность и безопасность препарата Кадсила не изучены у пациентов с периферической невропатией ≥3 степени тяжести на момент назначения препарата. Лечение препаратом Кадсила следует прервать в случае развития периферической невропатии 3 или 4 степени тяжести до полного разрешения симптомов и достижения состояния, соответствующего ≤2 степени тяжести. Необходимо проводить регулярный медицинский осмотр на предмет развития признаков или симптомов нейротоксичности.

Показатель общего состояния (PS) по шкале Восточной кооперативной онкологической группы (ECOG) ≥2

Эффективность и безопасность применения препарата Кадсила у пациентов с ECOGPS ≥2 не установлены ввиду недостаточного количества данных.

Инструкции по уничтожению неиспользованного препарата или с истекшим сроком годности

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

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Kadsila