

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ТРАСТУЗУМАБ
(TRASTUZUMABUM)

Склад:

діюча речовина: трастузумаб емтансин;

1 флакон містить трастузумабу емтансину 100 мг або 160 мг для приготування 5 мл або 8 мл концентрату для інфузій із вмістом трастузумабу емтансину 20 мг/мл;

допоміжні речовини: цукроза, натрію гідроксид, кислота янтарна, полісорбат 20.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована таблетка від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Інші антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C14

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Трастузумаб, трастузумаб емтансин, являє собою кон'югат антитіла з препаратом, в якому антитіло представлене трастузумабом – гуманізованим моноклональним антитілом до рецепторів 2 епідермального фактору росту людини (HER2) класу IgG1, ковалентно зв'язаним з мікротубулярним інгібітором DM1 (похідним майтансину) через стабільний тіоефірний зв'язуючий агент МСС (4-[N-малеїдометил] циклогексан-1-карбоксилат). Емтансин належить до комплексу МСС-DM1. З кожною молекулою трастузумабу кон'юговано в середньому 3,5 молекули DM1. Трастузумаб емтансин специфічно зв'язується з HER2.

Кон'югація DM1 із трастузумабом забезпечує селективність цитотоксичного агента, дія якого спрямована на пухлинні клітини з гіперекспресією HER2, тим самим збільшуючи внутрішньоклітинну доставку DM1 безпосередньо до злоякісних клітин. Після зв'язування з HER2 трастузумаб емтансин підлягає рецепторопосередкованій інтерналізації та подальшій деградації лізосомами, що призводить до вивільнення DM1-вмісних цитотоксичних катаболітів (насамперед лізин-МСС-DM1).

Трастузумаб поєднує механізми дії трастузумабу і DM1:

- Трастузумаб емтансин, як і трастузумаб, зв'язується з доменом IV позаклітинного домену HER2 (ECD), а також з Fcγ-рецепторами і комплементом C1q. Крім того, Трастузумаб, як і трастузумаб, гальмує вивільнення ECD HER2, інгібує передачу сигналу через PI3-K (фосфатидилінозитол-3-кіназа)-залежний шлях і опосередковує антитілозалежну клітинно-опосередковану цитотоксичність (ADCC) у клітинах раку молочної залози людини, які надлишково експресують HER2.
- DM1, цитотоксичний компонент лікарського засобу Трастузумаб, зв'язується з тубуліном. Шляхом інгібування полімеризації тубуліну DM1 і трастузумаб емтансин затримують клітини в G2/M-фазі клітинного циклу, призводячи до загибелі клітин внаслідок апоптозу. Результати аналізів цитотоксичності в умовах *in vitro* показали, що активність DM1 у 20-200 разів вища, ніж активність таксанів і алкалоїдів барвінку.
- Зв'язуючий агент МСС призначений для обмеження системного вивільнення і збільшення цільової доставки DM1, про що свідчить виявлення дуже низьких рівнів вільного DM1 в плазмі крові.

Фармакокінетика.

Всмоктування

Трастузумаб емтансин вводиться внутрішньовенно. Дослідження з вивчення інших шляхів введення не проводилися.

Розподіл

У пацієнтів, які брали участь у дослідженні TDM4370g/BO21977 і отримували препарат Трастузумаб в дозі 3,6 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні, середня максимальна концентрація (C_{max}) трастузумабу емтансину в сироватці крові становила 83,4 (\pm 16,5) мкг/мл. На основі даних популяційного фармакокінетичного аналізу після внутрішньовенного введення препарату центральний об'єм розподілу трастузумабу емтансину становив 3,13 л і наближався до об'єму плазми крові.

Метаболізм

Очікується, що трастузумаб емтансин піддається декон'югації і катаболізму шляхом протеолізу в клітинних лізосомах. *In vitro* дослідження метаболізму в мікросомах печінки людини показують, що DM1, компонент трастузумабу емтансину, метаболізується головним чином за участю CYP3A4 і меншою мірою CYP3A5. DM1 не інгібує основні ферменти CYP450 *in vitro*. Катаболіти, включаючи Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 і DM1, виявляються у низьких рівнях в плазмі крові людини. *In vitro* DM1 є субстратом P-глікопротеїну.

Виведення

На основі даних популяційного фармакокінетичного (ФК) аналізу після внутрішньовенного введення препарату Трастузумаб пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози кліренс препарату Трастузумаб становив 0,68 л/добу, а період напіввиведення ($t_{1/2}$) становив близько 4 днів. Не спостерігалось накопичення препарату Трастузумаб після повторного введення препарату у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

На основі даних популяційного ФК аналізу маса тіла, рівень альбуміну, сума найдовших діаметрів цільових уражень, визначена за Критеріями оцінки відповіді при солідних пухлинах (RECIST), позаклітинний домен HER2, початкова концентрація трастузумабу, а також рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) були визначені як статистично значущі коваріати для фармакокінетичних параметрів трастузумабу емтансину. Однак масштаби впливу цих коваріат на експозицію трастузумабу емтансину показують, що, за винятком маси тіла, ці коваріати навряд чи матимуть клінічно значущий вплив на експозицію препарату Трастузумаб. Крім того, результати багатомірного аналізу показали, що вплив коваріат (тобто функція нирок, раса і вік) на фармакокінетику в цілому трастузумабу і DM1 був обмеженим і клінічно не значущим. У ході проведення доклінічних досліджень було встановлено, що катаболіти трастузумабу емтансину, включаючи DM1, Lys-MCC-DM1 і MCC-DM1, виводяться в основному з жовчю з мінімальним виведенням із сечею.

Лінійність/нелінійність

Препарат Трастузумаб при внутрішньовенному введенні кожні 3 тижні демонстрував лінійну фармакокінетику залежно від дози в діапазоні від 2,4 до 4,8 мг/кг; пацієнти, які отримували дози менше або на рівні 1,2 мг/кг, мали більш швидкий кліренс.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Застосування пацієнтам літнього віку

Популяційний фармакокінетичний аналіз препарату Трастузумаб показав, що вік пацієнта не впливає на фармакокінетику препарату. Ніяких істотних відмінностей не спостерігалось у фармакокінетиці препарату Трастузумаб серед пацієнтів віком < 65 років (n=577), пацієнтів віком 65-75 років (n=78) і пацієнтів віком >75 років (n=16).

Ниркова недостатність

Жодного формального фармакокінетичного дослідження за участю пацієнтів з порушенням функції нирок не проводилося. Популяційний фармакокінетичний аналіз препарату Трастузумаб показав, що кліренс креатиніну не впливає на фармакокінетику препарату. Фармакокінетика препарату Трастузумаб у пацієнтів з легким (кліренс креатиніну 60-89 мл/хв, n=254) або помірним (кліренс креатиніну 30-59 мл/хв, n=53) порушенням функції нирок була

подібною до фармакокінетики, що спостерігалася у пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну ≥ 90 мл/хв, n=361). Фармакокінетичні дані у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 15-29 мл/хв) обмежені (n=1), тому жодних рекомендацій з дозування препарату зробити неможливо.

Печінкова недостатність

Печінка є основним органом знешкодження DM1 і катаболітів, що містять DM1. Фармакокінетика трастузумабу емтансину і катаболітів, що містять DM1, вивчалася після введення 3,6 мг/кг трастузумабу емтансину пацієнтам з метастатичним HER2-позитивним раком молочної залози з нормальною функцією печінки (n=10), легким ступенем (клас А за Чайлдом-П'ю; n=10) і середнім ступенем тяжкості (клас В за Чайлдом-П'ю; n=8) печінкової недостатності.

Концентрації DM1 і катаболітів, що містять DM1 (Lys-MCC-DM1 і MCC-DM1), у плазмі крові були низькими і порівнянними з такими як у пацієнтів з чи без печінкової недостатності.

Системна експозиція (AUC) трастузумабу емтансину у циклі 1 у пацієнтів з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості була приблизно на 38% і 67% меншою у порівнянні з такою у пацієнтів з нормальною функцією печінки, відповідно. Експозиція трастузумабу емтансину (AUC) у циклі 3 після повторного введення у пацієнтів з дисфункцією печінки легкого або середнього ступеня тяжкості була у межах такої, що спостерігалася у пацієнтів з нормальною функцією печінки.

Трастузумаб емтансин не вивчався у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня (клас С за Чайлд-П'ю).

Інші окремі групи пацієнтів

Популяційний фармакокінетичний аналіз препарату Трастузумаб показав, що раса пацієнта, очевидно, не впливає на фармакокінетику препарату. Оскільки переважну частину пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях препарату Трастузумаб, становили жінки, вплив статі на фармакокінетику препарату Трастузумаб формально не оцінювався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Трастузумаб застосовується у пацієнтів при HER2-позитивному неоперабельному місцевопоширеному або метастатичному раку молочної залози у вигляді монотерапії після попередньої хіміотерапії, яка включала трастузумаб і препарат із групи таксанів (окремо або в комбінації), або при рецидиві захворювання під час або протягом 6 місяців після завершення ад'ювантної терапії, яка включала трастузумаб і препарат із групи таксанів (окремо або в комбінації).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ніяких офіційних досліджень взаємодії препарату Трастузумаб з іншими лікарськими засобами у людини не проводилося. *In vitro* дослідження метаболізму в мікосомях печінки людини показують, що DM1, компонент трастузумабу емтансину, метаболізується головним чином за участю CYP3A4 і меншою мірою – CYP3A5. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні препарату Трастузумаб з потужними інгібіторами CYP3A4 (наприклад кетоконазолом, ітраконазолом, кларитроміцином, атазановіром, індинавіром, нефазолоном, нелфінавіром, ритонавіром, саквінавіром, телітроміцином і вориконазолом) у зв'язку з потенційною можливістю збільшення експозиції DM1 і токсичності. З огляду на це слід розглянути застосування альтернативного лікарського засобу, у якого відсутній або мінімальний потенціал інгібуючого впливу на CYP3A4. Якщо не можна уникнути

одночасного застосування потужних інгібіторів СУР3А4, слід розглянути питання про відстрочення лікування трастузумабом емтансином доти, доки не відбудеться кліренс потужних інгібіторів СУР3А4 кров'яного руслу (приблизно 3 періоди напіввиведення інгібіторів). У разі, якщо призначене одночасне застосування потужного інгібітору СУР3А4 і лікування трастузумабом емтансином не можна відстрочити, стан пацієнтів необхідно пильно моніторувати щодо побічних реакцій.

Особливості застосування.

З метою покращення відстежуваності біологічних лікарських засобів торгова назва і номер серії застосованого препарату (Трастузумаб) має бути чітко вказана у медичній документації пацієнта.

З метою запобігання медичних помилок важливо перевірити етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський препарат, який був підготовлений і вводиться, – це Трастузумаб (трастузумаб емтансин), а не Герцептин (трастузумаб).

Токсичний вплив на легені

У ході клінічних досліджень препарату Трастузумаб були зареєстровані випадки інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ), включаючи пневмоніти, що іноді призводили до розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому або летальних наслідків (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми включають задишку, кашель, втомлюваність та інфільтрати в легенях.

Рекомендується остаточно припинити лікування препаратом Трастузумаб пацієнтам, яким встановлений діагноз інтерстиціального захворювання легень або пневмоніту.

У пацієнтів із задишкою у стані спокою через спричинені прогресуючим злоякісним новоутворенням ускладнення та супутні захворювання може спостерігатися підвищений ризик розвитку небажаних явищ з боку легень.

Гепатотоксичність

У ході проведення клінічних досліджень під час лікування препаратом Трастузумаб спостерігалася гепатотоксичність, переважно у вигляді безсимптомного збільшення концентрацій сироваткових трансаміназ (трансамініт ступеня 1-4) (див. розділ «Побічні реакції»). Підвищення рівнів трансаміназ були, як правило, тимчасовими, з максимальним підвищенням на 8 день після застосування препарату і з подальшим відновленням до ступеня 1 або нижче до початку наступного циклу. Також спостерігався кумулятивний вплив препарату Трастузумаб на рівні трансаміназ (кількість пацієнтів з відхиленням рівня АЛТ/АСТ збільшувалася у наступних циклах).

У більшості випадків у пацієнтів з підвищеними рівнями трансаміназ спостерігалася зниження показників до ступеня 1 або до нормальних рівнів протягом 30 днів з моменту прийому останньої дози препарату Трастузумаб (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Трастузумаб, спостерігалися серйозні порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів, включаючи вузлову регенеративну гіперплазію печінки, що іноді мали летальні наслідки через ураження печінки, індуковані застосуванням препарату. На отримані результати, можливо, впливали наявність супутніх захворювань та/або супутнє застосування лікарських засобів з відомим гепатотоксичним потенціалом.

Функцію печінки необхідно контролювати до початку лікування та кожного разу після застосування дози препарату Трастузумаб. У пацієнтів з початковим підвищенням рівня АЛТ (наприклад у зв'язку з метастазами у печінку) може спостерігатися схильність до ураження печінки з більш високим ризиком виникнення подій з боку печінки 3-5 ступеня або підвищення рівня печінкових проб. Рекомендації щодо зниження доз препарату або припинення його застосування у разі підвищення рівнів трансаміназ та загального білірубину в сироватці крові вказані в розділі «Спосіб застосування та дози».

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Трастузумаб, в результаті проведення біопсії печінки були виявлені випадки вузлової регенеративної гіперплазії (ВРГ) печінки. ВРГ є

рідкісним захворюванням печінки, яке характеризується поширеною доброякісною трансформацією печінкової паренхіми на дрібні вузлики регенерації; ВРГ може призвести до розвитку портальної гіпертензії без цирозу печінки. Діагноз ВРГ можна підтвердити тільки при гістопатологічному дослідженні. Можливість розвитку ВРГ слід розглядати у всіх пацієнтів із клінічними симптомами портальної гіпертензії та/або наявності структур, характерних для цирозу печінки, що спостерігаються під час комп'ютерної томографії (КТ) печінки, але з нормальними рівнями трансаміназ і за відсутності інших проявів цирозу печінки. Після постановки діагнозу ВРГ лікування препаратом Трастузумаб необхідно остаточно припинити. Не вивчалось застосування препарату Трастузумаб пацієнтам з рівнями сироваткових трансаміназ $> 2,5$ x ВМН або загального білірубину $> 1,5$ x ВМН до початку лікування. Лікування препаратом Трастузумаб пацієнтів з рівнями сироваткових трансаміназ > 3 x ВМН із супутнім рівнем загального білірубину > 2 x ВМН необхідно остаточно припинити. Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки слід проводити з обережністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дисфункція лівого шлуночка

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Трастузумаб, входять до групи підвищеного ризику розвитку дисфункції лівого шлуночка. У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Трастузумаб, фракція викиду лівого шлуночка (LVEF) становила < 40 %, отже, існує потенційний ризик симптоматичної застійної серцевої недостатності (див. розділ «Побічні реакції»). Загальними факторами ризику виникнення кардіальних подій і подій, ідентифікованих у ході досліджень терапії трастузумабом при ад'юватному лікуванні раку молочної залози, є вік пацієнта понад 50 років, низький початковий рівень LVEF (< 55 %), низький рівень LVEF до або після застосування паклітакселу в ад'юватному режимі, попереднє або одночасне застосування антигіпертензивних лікарських засобів, попередня терапія антрациклінами і високий індекс маси тіла (>25 кг/м²).

До початку лікування та через регулярні проміжки часу (наприклад один раз на три місяці) під час лікування препаратом Трастузумаб необхідно проводити стандартні дослідження серцевої функції (ехокардіографію або радіонуклідну вентрикулографію (MUGA)). У ході клінічних досліджень пацієнти мали початкову LVEF ≥ 50 %. З клінічних досліджень виключали пацієнтів з анамнезом застійної серцевої недостатності, серйозною кардіальною аритмією, яка потребує лікування, анамнезом інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії протягом 6 місяців рандомізації, або наявною задишкою у стані спокою через прогресуюче злоякісне новоутворення. У разі дисфункції лівого шлуночка введення препарату слід відстрочити або лікування припинити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфузійні реакції

Не вивчалось лікування препаратом Трастузумаб пацієнтів, у яких застосування трастузумабу було остаточно припинено у зв'язку з виникненням інфузійних реакцій; лікування препаратом Трастузумаб не рекомендується таким пацієнтам. Стан пацієнтів необхідно ретельно контролювати щодо інфузійних реакцій, особливо під час першої інфузії.

Під час проведення клінічних досліджень застосування препарату Трастузумаб були зареєстровані інфузійні реакції, які характеризувалися наявністю одного або декількох із таких симптомів: гіперемія, озноб, гіпертермія, задишка, артеріальна гіпотензія, свистяче дихання, бронхоспазм і тахікардія. Загалом ці симптоми не були тяжкими (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості пацієнтів ці реакції минали протягом проміжку часу від кількох годин до однієї доби після припинення інфузії. Лікування препаратом Трастузумаб пацієнтів з тяжкими інфузійними реакціями потрібно призупинити. Рішення про повторне лікування має базуватися на клінічній оцінці тяжкості реакції. Лікування препаратом Трастузумаб потрібно остаточно припинити у разі виникнення загрозливих для життя інфузійних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Реакції підвищеної чутливості

Не вивчалось лікування трастузумабом емтансином пацієнтів, у яких лікування трастузумабом було остаточно припинене у зв'язку з реакціями гіперчутливості; лікування трастузумабом емтансином не рекомендується таким пацієнтам.

Стан пацієнтів необхідно ретельно контролювати щодо реакцій гіперчутливості та алергічних реакцій, які можуть мати ті ж самі прояви, що й інфузійні реакції. Під час проведення клінічних досліджень застосування препарату Трастузумаб спостерігалися випадки серйозних анафілактичних реакцій. Для негайного застосування повинні бути доступні лікарські засоби для усунення таких реакцій, а також обладнання для надання невідкладної допомоги. При розвитку істинної реакції гіперчутливості (тяжкість реакції збільшується при наступних інфузіях) лікування трастузумабом емтансином потрібно остаточно припинити.

Тромбоцитопенія

У ході проведення клінічних досліджень препарату Трастузумаб часто реєструвалася тромбоцитопенія, або зменшена кількість тромбоцитів, і була частою побічною реакцією, яка призводила до припинення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). Під час клінічних досліджень частота випадків і тяжкість тромбоцитопенії були вищі у пацієнтів монголоїдної раси (див. розділ «Побічні реакції»).

Спостерігалися випадки кровотечі з летальним наслідком. У ході проведення клінічних досліджень препарату Трастузумаб були зареєстровані випадки геморагічних явищ тяжкого ступеня, включаючи крововиливи в центральну нервову систему; ці явища виникали незалежно від етнічної приналежності. У деяких зареєстрованих випадках пацієнти також отримували антикоагулянтну терапію.

Рекомендується контролювати кількість тромбоцитів перед введенням кожної дози препарату Трастузумаб. Пацієнтів з тромбоцитопенією ($\leq 100\,000/\text{мм}^3$) і пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію (наприклад варфарин, гепарин, низькомолекулярний гепарин), слід ретельно спостерігати під час лікування трастузумабом емтансином. Не вивчалось застосування препарату Трастузумаб пацієнтам з кількістю тромбоцитів $< 100\,000/\text{мм}^3$ до початку лікування. У разі зниження кількості тромбоцитів до ступеня 3 або вище ($< 50\,000/\text{мм}^3$) препарат Трастузумаб застосовувати не слід доти, доки кількість тромбоцитів не відновиться до ступеня 1 ($\geq 75\,000/\text{мм}^3$) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Нейротоксичність

У ході проведення клінічних досліджень препарату Трастузумаб були зареєстровані випадки периферичної нейропатії, головним чином ступеня 1, які були представлені переважно сенсорною нейропатією. Пацієнти з початковою периферичною нейропатією ≥ 3 ступеня були виключені з клінічних досліджень. Слід тимчасово припинити лікування препаратом Трастузумаб пацієнтів, у яких спостерігається периферична нейропатія ступеня 3 або 4, до зникнення симптомів або до поліпшення результатів до ступеня ≤ 2 . Стан пацієнтів необхідно клінічно контролювати на постійній основі стосовно появи ознак/симптомів нейротоксичності.

Вміст натрію в допоміжних речовинах

Препарат містить менше 1 ммоль натрію (23 мг)/дозу, тобто вважається таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція у чоловіків і жінок

Жінкам репродуктивного віку слід використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Трастузумаб і принаймні протягом 7 місяців після закінчення лікування. Чоловікам-пацієнтам та їх партнеркам також слід використовувати ефективні засоби контрацепції.

Вагітність

Немає даних щодо застосування препарату Трастузумаб вагітним жінкам. При застосуванні препарату вагітною трастузумаб, компонент препарату Трастузумаб, може шкідливо впливати на плід або призвести до його загибелі. У постмаркетинговий період застосування препарату випадки олігогідрамніону, деякі пов'язані з летальною легеневою гіпоплазією, були зареєстровані у вагітних, які отримували трастузумаб. Дослідження застосування

тваринам – близькоспорідненої хімічної сполуки того ж класу майтансиноїдів, що і DM1, припускають, що DM1, – інгібуючий мікротрубочки цитотоксичний компонент препарату Трастузумаб, очевидно, має тератогенний та потенційно ембріотоксичний ефекти.

Застосування препарату Трастузумаб вагітним не рекомендується. Жінок слід попередити про можливість шкідливого впливу препарату на плід. Жінки, які завагітніли, повинні негайно звернутися до лікаря. Рекомендується проведення ретельного моніторингу багатопрофільною групою лікарів у разі, якщо вагітна отримує лікування препаратом Трастузумаб.

Годування груддю

Залишається невідомим, чи проникає препарат Трастузумаб у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів виділяється у грудне молоко і через можливість розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні, жінки повинні припинити годування груддю до початку лікування препаратом Трастузумаб. Жінки можуть розпочати годування груддю через 7 місяців після завершення лікування.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності і дослідження віддаленої токсичності не проводилися для трастузумабу емтансину.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Трастузумаб емтансин не має ніякого або має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами. Вплив таких відомих побічних реакцій, як втомлюваність, головний біль, запаморочення, нечіткість зору, на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами невідомий. Пацієнтам, у яких розвинулися інфузійні реакції, слід радити утриматися від керування транспортними засобами та роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування препаратом Трастузумаб слід проводити лише під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних хворих.

Пацієнти, які отримують препарат Трастузумаб, повинні мати пухлину з HER2-позитивним статусом, який оцінюється за допомогою імуногістохімічного аналізу (IHC) на 3+ бали або має ступінь $\geq 2,0$ при оцінці за допомогою методу гібридизації *in situ* (ISH) за допомогою валідованого методу.

З метою запобігання медичним помилкам важливо перевірити етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський препарат, який був підготовлений і вводиться, – це Трастузумаб (трастузумаб емтансин), а не Герцептин (трастузумаб).

Препарат Трастузумаб повинен відновлюватися і розводитися медичним працівником і застосовуватися у вигляді внутрішньовенної інфузії. Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно або у вигляді болюсної ін'єкції.

Рекомендована доза препарату Трастузумаб становить 3,6 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні (21-денний цикл) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності.

Початкову дозу вводять у вигляді 90-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Необхідно спостерігати за станом пацієнта під час проведення інфузії та принаймні впродовж 90 хвилин після введення початкової дози препарату щодо появи гарячки, ознобу або інших реакцій, пов'язаних з інфузією. Слід уважно стежити за можливою появою підшкірної інфільтрації у місці введення під час проведення інфузії (див. розділ «Побічні реакції»).

Якщо попередні інфузії переносилися добре, наступні дози препарату Трастузумаб можна вводити у вигляді 30-хвилинної інфузії; необхідно спостерігати за станом пацієнта під час проведення інфузії та принаймні впродовж 30 хвилин після інфузії.

Швидкість інфузії препарату Трастузумаб необхідно сповільнити або перервати проведення інфузії, якщо у пацієнта розвиваються симптоми, пов'язані з проведенням інфузії (див.

розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). При появі небезпечних для життя інфузійних реакцій введення препарату Трастузумаб необхідно припинити.

Для негайного застосування повинні бути доступні лікарські засоби для усунення таких реакцій, а також обладнання для надання невідкладної допомоги (див. розділ «Особливості застосування»).

Відстрочена або пропущена доза препарату

Якщо запланована доза препарату пропущена, її необхідно ввести як можна швидше; не слід чекати до наступного запланованого циклу. Схеми введення препарату повинні бути скориговані для підтримки 3-тижневого інтервалу між введеннями доз препарату. Наступну дозу слід вводити згідно з рекомендаціями щодо дозування (3,6 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні (21-денний цикл) до прогресування захворювання або розвитку неприйнятної токсичності).

Зміна дози препарату

Усунення симптоматичних побічних реакцій може вимагати тимчасового припинення введення препарату або припинення лікування препаратом Трастузумаб відповідно до рекомендацій, наведених у таблицях 1-5.

Дозу препарату Трастузумаб не слід повторно підвищувати після того, як було проведено її зниження.

Таблиця 1. Схеми зниження дози препарату

Зниження дози препарату (початкова доза 3,6 мг/кг)	Доза, яку призначають
Перше зниження дози	3 мг/кг
Друге зниження дози	2,4 мг/кг
Вимоги щодо подальшого зниження дози	Припинення лікування

Таблиця 2. Рекомендації щодо зміни дози препарату у разі підвищення рівнів трансамін аз (АСТ/АЛТ)

Ступінь 2 (від > 2,5 до ≤ 5 x ВМН)	Ступінь 3 (від > 5 до ≤ 20 x ВМН)	Ступінь 4 (від > 20 x ВМН)
Модифікація дози не потрібна.	Не застосовувати препарат Трастузумаб, поки рівні АСТ/АЛТ не відновляться до ступеня ≤ 2 (від > 2,5 до ≤ 5 x ВМН), після чого знизити дозу препарату (див. таблицю 1).	Припинити застосування препарату Трастузумаб.

АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза; ВМН – верхня межа норми.

Таблиця 3. Рекомендації щодо зміни дози препарату у разі розвитку гіпербілірубінемії

Ступінь 2 (від > 1,5 до ≤ 3 x ВМН)	Ступінь 3 (від > 3 до ≤ 10 x ВМН)	Ступінь 4 (від > 10 x ВМН)
Не застосовувати препарат Трастузумаб, поки рівні загального білірубину не відновляться до ступеня ≤ 1 (>ВМН до 1,5 x ВМН). Модифікація дози не потрібна.	Не застосовувати препарат Трастузумаб, поки рівні загального білірубину не відновляться до ступеня ≤ 1 (>ВМН до 1,5 x ВМН), після чого знизити дозу препарату (див. таблицю 1).	Припинити застосування препарату Трастузумаб.

Таблиця 4. Рекомендації щодо зміни дози препарату у разі розвитку тромбоцитопенії

Ступінь 3 (кількість тромбоцитів від 25000 до < 50000/мм ³)	Ступінь 4 (кількість тромбоцитів < 25000/мм ³)
Не застосовувати препарат Трастузумаб, поки кількість тромбоцитів не відновиться до ступеня ≤ 1 (кількість тромбоцитів ≥ 75000/мм ³). Модифікація дози не потрібна.	Не застосовувати препарат Трастузумаб, поки кількість тромбоцитів не відновиться до ступеня ≤ 1 (кількість тромбоцитів ≥ 75000/мм ³), після чого знизити дозу препарату (див.таблицю 1).

Таблиця 5. Зміна дози препарату у разі дисфункції лівого шлуночка

LVEF < 40 %	LVEF > 45 %	LVEF від 40 % до ≤ 45 % і зниження становить ≥ 10 % початкового рівня	LVEF від 40 % до ≤ 45 % і зниження становить < 10 % початкового рівня	Симптоматична застійна серцева недостатність
Не застосовувати препарат Трастузумаб. Повторити оцінку LVEF протягом 3 тижнів. Якщо підтверджується, що LVEF < 40 %, слід припинити застосування препарату Трастузумаб.	Продовжити лікування препаратом Трастузумаб.	Не застосовувати препарат Трастузумаб. Повторити оцінку LVEF протягом 3 тижнів. Якщо LVEF не відновиться в межах 10 % вихідного рівня, слід припинити застосування препарату Трастузумаб.	Продовжити лікування препаратом Трастузумаб. Повторити оцінку LVEF протягом 3 тижнів.	Припинити застосування препарату Трастузумаб.

LVEF – фракція викиду лівого шлуночка

Периферична нейропатія

Пацієнтам, у яких розвинулась периферична нейропатія 3 або 4 ступеня, слід тимчасово відмінити препарат Трастузумаб, поки нейропатія не відновиться до <2 ступеня. При відновленні лікування, можливо, слід розглянути питання про зниження дози (див. таблицю 1).

Інструкції з дозування препарату для окремих груп пацієнтів

Пацієнти літнього віку

Корекція дози препарату Трастузумаб пацієнтам віком ≥ 65 років не потрібна. Недостатньо даних, щоб встановити безпеку і ефективність препарату для пацієнтів віком ≥ 75 років. Результати популяційного фармакокінетичного аналізу свідчать, що вік пацієнта не має клінічно значимого впливу на фармакокінетику трастузумабу емтансину (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність

Корекція дози при застосуванні препарату Трастузумаб в початковій дозі пацієнтам з легким або помірним порушенням функції нирок не потрібна (див. розділ «Фармакокінетика»). Потенційна потреба корекції дози препарату пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок не може бути визначена через недостатність даних. Тому за станом пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок слід уважно спостерігати.

Печінкова недостатність

Корекція початкової дози пацієнтам з печінковою недостатністю легкого або середнього ступеня тяжкості не потрібна. Трастузумаб емтансин не вивчався у пацієнтів з порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Лікування пацієнтів з порушенням функції печінки слід проводити з обережністю у зв'язку з відомою гепатотоксичністю, що спостерігалася при застосуванні трастузумабу емтансину (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти

Безпека і ефективність застосування препарату Трастузумаб дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Спеціальні інструкції для застосування

При роботі з лікарським засобом слід використовувати відповідну асептичну методику. При підготовці хіміотерапевтичних препаратів необхідно виконувати відповідні процедури.

Відновлений розчин препарату Трастузумаб слід розводити в інфузійних пакетах з полівінілхлориду або поліолефіну, що не містить у своєму складі латексу і полівінілхлориду.

Якщо для інфузії застосовується розчин 0,9 % (9 мг/мл) натрію хлориду, необхідним є використання поліефірсульфонного фільтра (PES) з діаметром пор 0,20 або 0,22 мікрон.

З метою запобігання медичним помилкам важливо перевірити етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський препарат, який був підготовлений і вводиться, – це Трастузумаб (трастузумаб емтансин), а не Герцептин (трастузумаб).

Інструкції з відновлення

- За допомогою стерильного шприца повільно вводять 5 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить 100 мг трастузумабу емтансину.
- За допомогою стерильного шприца повільно вводять 8 мл стерильної води для ін'єкцій у флакон, що містить 160 мг трастузумабу емтансину.
- Шляхом обертання обережно перемішують вміст флакона до повного його розчинення. **Флакон НЕ СТРУШУЮТЬ!**

Відновлений розчин перед його застосуванням необхідно перевірити візуально на присутність твердих часток і можливу зміну кольору. Відновлений розчин не повинен містити видимих часток, має бути прозорим або злегка опалесцентним. Колір відновленого розчину має бути від безбарвного до світло-коричневого. Не використовувати відновлений розчин, якщо він містить видимі частки або каламутний, або змінив колір.

Інструкції з розведення

Визначають необхідний об'єм розчину на основі дози 3,6 мг емтансину трастузумабу/кг маси тіла (стосовно режиму зниження дози препарату див. вище):

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{загальна доза для введення (маса тіла (кг) \times \text{доза препарату (мг/кг)})}{20 \text{ мг/мл (концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину необхідно відібрати з флакона і додати в інфузійний пакет, що містить 250 мл розчину 0,45 % (4,5 мг/мл) натрію хлориду або 0,9 % (9 мг/мл) натрію хлориду. Розчин глюкози (5 %) використовувати не слід (див. розділ «Несумісність»). Розчин 0,45 % натрію хлориду можна використовувати без поліефірсульфонного фільтра (PES) з діаметром пор 0,20 або 0,22 мікрон. Якщо для інфузії застосовується розчин 0,9 % натрію хлориду, необхідним є використання поліефірсульфонного фільтра (PES) з діаметром пор 0,20 або 0,22 мікрон. Розчин, підготовлений для проведення інфузії, необхідно негайно використати. Під час зберігання розчин для інфузії не заморожують та не струшують.

Відновлений продукт не містить консервантів і призначений лише для одноразового застосування. Будь-які невикористані залишки необхідно утилізувати.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати згідно з локальними вимогами.

Термін придатності відновленого розчину

Відновлений розчин фізично і хімічно стабільний протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С. З мікробіологічної точки зору препарат повинен бути використаний негайно. Якщо препарат не використаний негайно, флакони з відновленим розчином можуть зберігатися протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С за умови, що приготування відновленого розчину відбувалося в контрольованих і валідованих умовах. Після 24 годин зберігання невикористаний трастузумаб емтансин слід утилізувати.

Термін придатності готового (розведеного) розчину для інфузій

Відновлений розчин препарату Трастузумаб, розведений в інфузійному пакеті, що містить 0,9 % (9 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій або 0,45 % (4,5 мг/мл) розчин натрію хлориду для інфузій, стабільний протягом 24 годин при температурі від 2 до 8 °С за умови, що приготування цього розчину відбувалося в контрольованих і валідованих умовах. Можуть спостерігатися частки при зберіганні у разі розведення у 0,9 % розчині натрію хлориду.

Діти.

Безпека і ефективність застосування препарату Трастузумаб дітям не встановлені.

Передозування.

Антидот трастузумабу емтансину невідомий. Стан пацієнта у разі передозування препарату слід ретельно контролювати щодо симптомів побічних реакцій та призначити відповідне симптоматичне лікування. Більшість випадків передозування, про які повідомлялося під час лікування трастузумабом емтансином, були пов'язані з тромбоцитопенією; також повідомлялося про один летальний випадок, коли пацієнт неправильно прийняв трастузумаб емтансин у дозі 6 мг/кг і помер приблизно через 3 тижні після передозування препарату; причинний зв'язок між смертю і застосуванням препарату Трастузумаб не встановлений.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Безпека застосування препарату Трастузумаб оцінювалася в ході проведення клінічних досліджень за участю 1871 пацієнта з раком молочної залози, при цьому:

- найбільш частими серйозними побічними реакціями (> 0,5% пацієнтів) були: кровотеча, гіпертермія, задишка, м'язово-скелетний біль, тромбоцитопенія, абдомінальний біль і блювання.
- найбільш частими побічними реакціями (≥ 25 %) при застосуванні трастузумабу емтансину були: нудота, слабкість і головний біль. Більшість побічних реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості.
- найбільш частими побічними реакціями ≥ 3 ступеня тяжкості (> 2 %) за загальними термінологічними критеріями побічних явищ Національного Інституту раку (NCI-CTCAE) були: тромбоцитопенія, підвищення рівня трансаміназ, анемія, нейтропенія, слабкість, гіпокаліємія, кістково-м'язовий біль і кровотечі.

Для опису частоти побічних реакцій використовуються такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), рідкісні ($< 1/10000$), частота невідома (частоту неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі побічні реакції вказані у порядку зменшення ступеня тяжкості. Побічні реакції описані за критеріями NCI-CTCAE.

Інфекції та інвазії: дуже часті – інфекції сечовивідних шляхів.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже часті – тромбоцитопенія, анемія; часті – нейтропенія, лейкопенія.

З боку імунної системи: дуже часті – підвищена чутливість до препарату.

Порушення обміну речовин і живлення: дуже часті – гіпокаліємія.

Психічні порушення: дуже часті – безсоння.

З боку нервової системи: дуже часті – периферична нейропатія, головний біль; часті – дисгевзія, погіршення пам'яті, запаморочення.

З боку органів зору: часті – сухість очей, кон'юнктивіт, нечіткість зору, збільшення сльозотечі.

З боку серця: часті – дисфункція лівого шлуночка.

З боку судин: дуже часті – крововиливи; часті – артеріальна гіпертензія.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: дуже часті – носова кровотеча, кашель, задишка; нечасті – пульмоніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: дуже часті – стоматит, діарея, блювання, нудота, запор, сухість у роті, біль у животі; часті – диспепсія, кровоточивість ясен.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: нечасті – гепатотоксичність, печінкова недостатність, вузлова регенеративна гіперплазія, портальна гіпертензія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часті – висипання; часті – свербіж, алопеція, розлади з боку нігтів, синдром долонно-підшовної еритродизестезії, кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини: дуже часті – скелетно-м'язовий біль, біль у суглобах, біль у м'язах.

Загальні порушення і реакції у місці введення препарату: дуже часті – слабкість, гарячка, астения, озноб; часті – периферичні набряки; нечасті – екстравазація у місці ін'єкції.

Відхилення від норми, виявлені в результаті обстеження: дуже часті – підвищення рівня трансаміназ; часті – підвищення рівня лужної фосфатази в крові.

Травми, отруєння та процедурні ускладнення: часті – інфузійні реакції.

Опис окремих побічних реакцій

Підвищення рівня трансаміназ

У ході проведення клінічних досліджень під час лікування препаратом Трастузумаб спостерігалось підвищення рівня трансаміназ в сироватці крові (1-4 ступеня) (див. розділ «Особливості застосування»). Підвищення рівнів трансаміназ були, як правило, тимчасовими. Також спостерігався кумулятивний вплив препарату Трастузумаб на рівні трансаміназ, і загалом з подальшим відновленням трансаміназ до початкового рівня після припинення лікування. Підвищення рівня трансаміназ у ході клінічних досліджень було зареєстровано у 24,2 % пацієнтів; підвищення рівня АСТ і АЛТ 3 або 4 ступеня – у 4,2 % і 2,7 % пацієнтів відповідно і зазвичай спостерігалось на початку циклів лікування (1-6). Зазвичай події з боку печінки ≥ 3 ступеня не асоціювалися з гіршими клінічними наслідками; результати подальших обстежень демонстрували тенденцію до покращення показників, що дало змогу пацієнтам продовжувати участь у дослідженні і отримувати досліджуваний препарат у тій самій або зменшеній дозі. Не спостерігалось зв'язку між експозицією трастузумабу емтансину (AUC), максимальною концентрацією в сироватці крові (C_{max}), загальною експозицією трастузумабу емтансину (AUC) чи C_{max} DM1 і підвищенням рівня трансаміназ. Рекомендації щодо модифікації дози при підвищенні рівня трансаміназ див. у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Дисфункція лівого шлуночка

У ході проведення клінічних досліджень під час лікування трастузумабом емтансином про дисфункцію лівого шлуночка повідомлялося у 2,2 % пацієнтів. Більшість випадків зниження фракції викиду лівого шлуночка були безсимптомними, 1 або 2 ступеня тяжкості. Зниження фракції викиду лівого шлуночка 3 або 4 ступеня спостерігалось у 0,4 % пацієнтів. Рекомендується додатковий моніторинг фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка ≤ 45 % (див. таблицю 5).

Інфузійні реакції

Інфузійні реакції характеризуються наявністю одного або декількох із таких симптомів: гіперемія, озноб, гіпертермія, задишка, артеріальна гіпотензія, свистяче дихання, бронхоспазм і тахікардія. Під час клінічних досліджень трастузумабу емтансину про інфузійні реакції повідомлялося у 4 % пацієнтів, при цьому було повідомлено про 6 випадків інфузійних реакцій

3 ступеня тяжкості. Про інфузійні реакції 4 ступеня не повідомлялося. У більшості пацієнтів ці реакції минали протягом проміжку часу від кількох годин до однієї доби після припинення інфузії. У ході клінічних досліджень не спостерігалось зв'язку із дозою. Рекомендації щодо модифікації дози при виникненні інфузійних реакцій див. у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Реакції підвищеної чутливості

Про реакції підвищеної чутливості у ході клінічних досліджень повідомлялося у 2,6 % пацієнтів. При цьому повідомлялося про один випадок реакції підвищеної чутливості 3 ступеня і про один випадок реакції підвищеної чутливості 4 ступеня. Загалом більшість реакцій підвищеної чутливості були легкого або середнього ступеня тяжкості і зникали на тлі лікування. Рекомендації щодо модифікації дози при виникненні реакцій підвищеної чутливості див. у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Тромбоцитопенія

У ході проведення клінічних досліджень препарату Трастузумаб тромбоцитопенія, або зменшена кількість тромбоцитів, реєструвалася у 24,9 % пацієнтів і була частою побічною реакцією, яка призводила до припинення лікування (2,6 %). У більшості пацієнтів спостерігалася тромбоцитопенія 1 або 2 ступеня ($\geq 50\,000/\text{мм}^3$), при цьому максимальне зниження рівня тромбоцитів спостерігалось на 8 день і загалом кількість тромбоцитів підвищилася до 0 або 1 ступеня ($\geq 75\,000/\text{мм}^3$) до моменту введення наступної запланованої дози. У ході клінічних досліджень частота випадків і тяжкість тромбоцитопенії були вищими у пацієнтів монголоїдної раси. Незалежно від раси, частота тромбоцитопенії ($< 50\,000/\text{мм}^3$) становила 8,7 % у пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом емтансином. Частота виникнення геморагічних явищ (≥ 3 ступеня тяжкості) становила 2,2 % серед усіх пацієнтів і 1,8 % серед пацієнтів монголоїдної раси. У деяких зареєстрованих випадках пацієнти також отримували антикоагулянтну терапію. Спостерігалися випадки кровотеч з летальним наслідком.

Рекомендації щодо модифікації дози при тромбоцитопенії див. у розділах «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування».

Імуногенність

Як і всі білки, що мають терапевтичний ефект, трастузумаб емтансин має потенціал для імунної відповіді. Всього 836 пацієнтів із шести клінічних досліджень були обстежені в різні моменти часу щодо відповіді на застосування препарату Трастузумаб у вигляді утворення антитерапевтичних антитіл (АТА). У 5,3 % пацієнтів (44/836) була позитивна реакція на антитіла проти препарату Трастузумаб в одній або декількох точках часу після введення дози препарату. Клінічне значення появи антитіл проти емтансину трастузумабу поки невідоме.

Екстравазація

Під час клінічних досліджень трастузумабу емтансину спостерігалися реакції, вторинні до екстравазації. Ці реакції зазвичай були легкого або середнього ступеня тяжкості і включали еритему, болісність, подразнення шкіри, біль або набряк у місці інфузії. Такі реакції частіше спостерігалися протягом 24 годин після інфузії. На сьогодні невідоме специфічне лікування екстравазації, спричиненої трастузумабом емтансином.

Відхилення лабораторних показників від норми

У таблиці 6 наведено інформацію про відхилення лабораторних показників від норми, що спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Трастузумаб, у ході проведення клінічного дослідження TDM4370g/BO21977.

Таблиця 6. Відхилення лабораторних показників від норми, що спостерігалися у пацієнтів, які брали участь у дослідженні TDM4370g/BO21977

Параметри	Трастузумаб емтансин		
	Всі ступені %	Ступінь 3 %	Ступінь 4 %
Печінкові параметри			

Підвищення рівнів білірубіну	21	< 1	0
Підвищення рівня АСТ	98	8	< 1
Підвищення рівня АЛТ	82	5	< 1
Гематологічні параметри			
Зниження кількості тромбоцитів	85	14	3
Зниження рівня гемоглобіну	63	5	1
Зниження кількості нейтрофілів	41	4	< 1
Калій			
Зниження рівня калію	35	3	< 1

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати при температурі від 2 до 8 °С. Відновлений розчин та розчин для інфузій не заморожувати.

Несумісність.

Не слід використовувати розчин глюкози (5 %), оскільки він призводить до агрегації білка. Трастузумаб емтансин не слід змішувати або розводити з іншими препаратами, за винятком вказаних у розділі «Спеціальні інструкції для застосування».

Категорія відпуску.

За рецептом.