

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Тауарлар мен көрсетілетін
қызметтердің сапасы мен
қауіпсіздігін бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2020 ж. 28 қыркүйекте
№ N032493 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Перьета, 420 мг/14 мл, инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Пертузумаб.

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір құтының (14 мл) ішінде

белсенді зат - пертузумаб, 420 мг.

қосымша заттар: 575.1 мг сахароза.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат.

Мөлдір немесе бозанданған, түссіз немесе сәл қоңырлау түсті сұйықтық.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Сүт безінің бастапқы обыры

Перьета препараты трастузумабпен және химиотерапиямен біріктірілімде келесілер үшін қолданылады:

- сүт безінің HER2-оң жергілікті-таралған, ісік-инфильтрациялы немесе қайталану қаупі жоғары бастапқы обыры бар ересек пациенттердегі неоадьюванттық ем үшін
- сүт безінің HER2-оң қайталану қаупі жоғары бастапқы обыры бар ересек пациенттердегі адьюванттық емі үшін.

Сүт безінің метастаздық обыры

Перьета препараты трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілімде сүт безінің HER2-оң метастаздық немесе жергілікті-қайталанатын, операция жасалмайтын обыры бар, бұрын метастаздық ауруына қатысты анти-HER2 емін немесе химиотерапия қабылдамаған ересек пациенттерді емдеу үшін қолданылады.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Перьета препаратымен емдеуді тек ісікке қарсы препараттарды қолдануда тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен бастау керек. Перьета препаратын енгізуді шұғыл көмек көрсету қралдарына қолжетімділік болған жағдайда анафилаксиялық реакция кезінде шұғыл көмек көрсету шараларына үйретілген медицина қызметкері жүзеге асыруы тиіс.

Дозалау режимі

Перьета препараты тек иммуногистохимиялық талдаудың нәтижелері бойынша (ИНС) 3+ балл ретінде және/немесе валидацияланған тестінің көмегімен *in situ* гибридизациялау (ISH) әдісімен анықталатын амплификацияның ≥ 2.0 дәрежесі ретінде анықталған ісіктің статусы HER2-оң пациенттерде қолданылуы тиіс.

Дәл және қайта жаңғыртылатын нәтижелермен қамтамасыз ету үшін, тестілеу, тестілеу емшараларының валидациялануын қамтамасыз ете алатын арнайы мамандандырылған зертханада жүргізілуі тиіс. Талдауларды жүргізу және интерпретациялау жөніндегі егжей-тегжейлі нұсқауларды валидацияланған HER2-тестілерді қолдану жөніндегі нұсқаулықтардан қараңыз.

Пертузумабтың ұсынылатын бастапқы жүктемелік дозасы 840 мг құрайды, ол венаішілік инфузия жолымен 60 минут бойы, ал содан соң 420 мг демеуші дозасы әр 3 апта сайын 30-60 минут бойы енгізіледі. Әрбір құю аяқталғаннан кейін 30-60 минуттық қадағалау кезеңі ұсынылады. Трастузумабты немесе химиотерапия препараттарын кез келген келесі құюды бастағанға дейін қадағалау кезеңін аяқтау ұсынылады (4.4 тармағын қараңыз).

Перьета препараты мен трастузумабты бірінен соң бірі енгізу керек, бір инфузиялық пакетте препараттарды араластырмау керек. Перьета препараты мен трастузумабты кез келген ретпен енгізуге болады. Трастузумабты Перьета препаратымен біріктіріп енгізген кезде келесі 3 апталық кестені ұстану ұсынылады:

- трастузумабтың бастапқы жүктемелік дозасының кг дене салмағына 8 мг есебінен венаішілік инфузиясы, артынан кг дене салмағына 6 мг демеуші дозасын әр 3 апта сайын енгізу немесе
- трастузумабтың тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінің бекітілген дозасын (600 мг) инъекция жолымен пациенттің дене салмағына байланыссыз әр 3 апта сайын енгізу.

Егер пациент таксандарды қабылдап жүрсе, онда оларды Перьета препараты мен трастузумабтың инфузияларынан кейін енгізу керек.

Перьета препаратымен біріктіріп қолданғанда доцетакселдің ұсынылатын бастапқы дозасы 75 мг/м^2 құрайды, ары қарай таңдалған режимге және бастапқы дозасының жағымдылығының жақсы болуына байланысты 100 мг/м^2 дейін арттырылады. Баламасы ретінде, доцетакселді 3 апталық емдеу режимінде таңдалған режимге байланысты, емнің басынан бастап 100 мг/м^2 дозада тағайындауға болады. Карбоплатин негізіндегі емдеу режимі тағайындалған жағдайда, доцетакселдің ұсынылатын дозасы барлық емдеу курсы бойына 75 мг/м^2 құрайды (дозасы арттырылмауы тиіс). Перьета препаратын адьюванттық режимде тағайындағанда паклитакселдің ұсынылатын дозасы емдеудің 12 циклы бойына аптасына бір рет 80 мг/м^2 құрайды.

Антрациклиндер негізіндегі емді қабылдап жүрген пациенттерде, Перьета препараты мен трастузумабты антрациклиндермен емдеудің толық циклы аяқталғаннан кейін енгізу керек (4.4 тармағын қараңыз).

Сүт безінің метастаздық обыры

Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп тағайындау керек. Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді доцетакселді тоқтатқан жағдайда да, ауру үдегенге дейін немесе емдеуге келмейтін уыттылық дамығанға дейін жалғастыруға болады.

Сүт безінің бастапқы обыры

Неoadьюванттық режимде трастузумабпен және химиотерапиямен біріктірілген Перьета препаратын сүт безі обырын емдеудің толық курсының бір бөлігі ретінде 3-6 цикл бойына енгізу керек (5.1 тармағын қараңыз).

Адьюванттық режимде Перьета препаратын трастузумабпен біріктіріп 1 жыл бойына (18 циклға дейін немесе ауру қайталанғанға дейін, немесе емдеуге келмейтін уыттылық дамығанға дейін, қайсысы бұрын басталатындығына байланысты) сүт безінің бастапқы

сатыдағы обырын емдеудің толық курсының бір бөлігі ретінде, операция мерзімдеріне байланыссыз енгізу керек.

Емдеу антрациклиндер және/немесе таксандар негізіндегі стандартты химиотерапияны қамтуы тиіс. Перьета препараты мен трастузумабты енгізуді таксандарды қолданып емдеудің алғашқы циклының бірінші күнінен бастау және химиотерапияны тоқтатқаннан кейін енгізуді жалғастыру керек.

Кешігу немесе жоспарлы енгізілуін жіберіп алу

Дозаларын кешіктіріп немесе жіберіп алған жағдайда, төменде 1 кестеде келтірілген нұсқауларды басшылыққа алу керек.

1 кесте: Дозаларын кешіктіріп немесе жіберіп алған кездегі нұсқаулар

Қатарынан екі дозасы арасындағы уақыт	Перьета	Трастузумаб	
		Вена ішіне (в/і) енгізу	Тері астына (т/а) енгізу
<6 апта	420 мг дозадағы пертузумабты барынша тезірек енгізу керек. Дозасының келесі жоспарлы енгізілуін күтпеген дұрыс. Содан кейін бастапқыда бекітілген кестені басшылыққа алу керек.	Трастузумабтың в/і енгізуге арналған дәрілік түрінің бекітілген 6 мг/кг дозасын барынша тезірек енгізу керек. Дозасының келесі жоспарлы енгізілуін күтпеген дұрыс. Содан кейін бастапқыда бекітілген кестені басшылыққа алу керек.	Трастузумабтың т/а енгізуге арналған дәрілік түрінің бекітілген 600 мг дозасын барынша тезірек енгізу керек. Дозасының келесі жоспарлы енгізілуін күтпеген дұрыс.
≥6 апта	Пертузумабтың 840 мг жүктемелік дозасын 60 минуттық инфузия түрінде қайтадан енгізіп, артынан әр 3 апта сайын 420 мг демеуші дозасын енгізу керек.	Трастузумабтың в/і енгізуге арналған дәрілік түрінің жүктемелік дозасын 8 мг/кг есебінен 90 минуттық инфузия түрінде қайтадан енгізіп, артынан демеуші дозасын әр 3 апта сайын 6 мг/кг есебінен в/і енгізу керек	

Дозасын түзету

Перьета препаратының немесе трастузумабтың дозасын төмендету ұсынылмайды. Трастузумаб туралы егжей-тегжейлі ақпаратты дәрілік препараттың жалпы сипаттамасынан (ДПҚС) қараңыз.

Пациенттер химиотерапиядан туындайтын қайтымды миелосупрессия туындаған кезде, нейтропения түрткі болған асқынулар мұқият бақыланатын жағдайда, емделуді жалғастыруына болады. Доцетаксел мен басқа химиотерапия препараттардың дозаларын түзету жөніндегі нұсқауларды дәрілік препараттың жалпы сипаттамасынан (ДПҚС) қараңыз.

Трастузумабпен емдеу тоқтатылған кезде Перьета препаратымен емдеуді тоқтату

керек.

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы

Жүректің іркілісті жеткіліксіздігін білдіретегін белгілер мен симптомдар дамыған жағдайда, Перьета препараты мен трастузумабты енгізу кемінде 3 аптаға тоқтатыла тұруы тиіс. Жүректің симптоматикалық жеткіліксіздігі расталған жағдайда, Перьета препаратын тоқтату керек (толығырақ ақпарат алу үшін 4.4 тармағын қараңыз).

Сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттер

Емдеуді бастар алдында пациенттерде сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының (СҚЛФ) көрсеткіші $\geq 50\%$ құрауы тиіс. Келесі жағдайларда Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді кемінде 3 аптаға тоқтата тұру керек, егер:

- СҚЛФ төмендеуі 40%-дан төмен құраса;
- емдеу басталғанға дейінгі мәндеріне қатысты $\geq 10\%$ -ға төмендеген жағдайда, СҚЛФ мәні 40-45% құраса.

СҚЛФ $>45\%$ -ға дейін немесе 40-45%-ға дейін қалпына келген жағдайда, Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді қайта бастауға болады, бұл кезде емдеу басталғанға дейінгі мәндерге қатысты айырмашылық $<10\%$ құрауы тиіс.

Сүт безінің бастапқы обыры бар пациенттер

Емдеуді бастар алдында СҚЛФ көрсеткіші $\geq 55\%$ құрауы тиіс (егер қатысы бар болса, антрациклиндермен емдеу аяқталғаннан кейін $\geq 50\%$). Келесі:

- емдеуді бастағанға дейінгі мәндеріне қатысты $\geq 10\%$ -ға төмендеуімен бірге СҚЛФ 50%-дан төмендеген жағдайларда, Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді кемінде 3 аптаға тоқтата тұру керек.

СҚЛФ $\geq 50\%$ -ға дейін қалпына келген жағдайда, немесе емдеу басталғанға дейінгі мәндеріне қатысты айырмашылығы $<10\%$ болған жағдайда, Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді қайта бастауға болады.

Егде жастағы пациенттер

Перьета препаратын ≥ 65 жас шамасындағы пациенттер мен <65 жас шамасындағы пациенттерде қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі көрсеткіштерінде ≥ 65 жас шамасындағы пациенттерде жиірек байқалған диарея жағдайларынан басқа елеулі айырмашылықтар байқалмады. ≥ 65 жас шамасындағы пациенттерде Перьета препаратының дозасын түзету қажет емес. >75 жас шамасындағы пациенттерге қатысты деректер шектеулі.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежелі бұзылуы бар пациенттерде пертузумабтың дозасын түзету қажет емес. Фармакокинетикалық деректер шектеуі болғандықтан, бүйрек функциясының елеулі бұзылулары бар пациенттерде дозалау режимі жөнінде нұсқау беру мүмкін емес (5.2 тармағын қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде Перьета препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі зерттелмеген. Дозалау жөнінде арнайы нұсқаулар жоқ.

Балалар

Перьета препаратының балалар мен 18 жасқа дейінгі жасөспірімдердегі қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Перьета препаратының балалар популяциясында «сүт безінің обыры» көрсетілімі бойынша тиісінше пайдаланылуы қарастырылмаған.

Қолдану тәсілі

Перьета препараты венаішілік инфузия түрінде енгізіледі. Препаратты сорғалатып немесе болюстеп енгізуге болмайды.

Бастапқы дозасы үшін инфузияның ұсынылатын ұзақтығы 60 минутты құрайды. Егер алғашқы инфузиясының жағымдылығы жақсы болса, келесі инфузияларын 30-60 минут ішінде енгізуге болады (4.4 тармағын қараңыз).

Перьета препаратының құрамында микробқа қарсы консерванттар жоқ. Соған байланысты, инфузия үшін дайындалған ерітіндінің стерильділігін сақтау үшін сақтық

шараларын қолдану қажет. Препаратты енгізуге дайындауды медицина қызметкері жүргізуі тиіс.

Перьета препараты тек бір рет пайдалануға арналған.

Құтыны сілкіуге болмайды.

Инфузия үшін ерітінді дайындау жөніндегі нұсқаулар

Құтыдан 14 мл концентратты алу және поливинилхлорид (ПВХ) немесе полиолефиннен жасалған, құрамында ПВХ жоқ, натрий хлоридінің инфузияға арналған 250 мл 0.9% ерітіндісі құйылған инфузиялық пакетте сұйылту керек. Содан соң ерітіндіні көбік түзілуін болдырмай араластыру үшін, инфузиялық пакетті абайлап төңкеру керек. Дайын ерітіндінің номиналды концентрациясы жүктемелік дозасы үшін 3.02 мг жуық пертузумабты (840 мг/278 мл) және демеуші дозасы үшін шамамен 1.59 мг пертузумабты (420 мг/264 мл) құрайды. Бастапқы дозасы үшін екі құтысы қажет, демеуші дозасы үшін бір құтысы қажет.

Парентеральді енгізуге арналған ерітінділерді пайдаланар алдында көзбен қарап, ішінде бөлшектердің бар-жоқтығы мен түсінің өзгермегендігін тексеру керек. Бөлшектер немесе түсінің өзгергендігі анықталған жағдайда, ерітіндіні пайдалануға болмайды. Инфузия үшін дайындалған ерітіндіні дереу пайдалану керек (6.3 тармағын қараңыз).

Перьета препараты дайындалған, поливинилхлоридтен (ПВХ) немесе полиолефиннен дайындалған, құрамында полиэтиленді қоса, ПВХ жоқ инфузиялық пакеттермен үйлесімді.

Қолдануға дайын дәрілік препараттың химиялық және физикалық тұрақтылығы 30 °С температурада 24 сағат бойы сақтағанда расталған.

Микробиологиялық тұрғыдан, препаратты дереу пайдалану керек. Егер препарат дереу енгізілмесе, қолдануға дайын препаратты сақтау және енгізгенге дейінгі жағдайларды қамтамасыз ету, пайдаланушының міндеті болып табылады, жалпы алғанда, бақыланатын және валидацияланған асептика жағдайларында жүргізілген кезде ерітіндіні дайындау 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температуре 24 сағаттан аспауы тиіс.

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакция дамыған жағдайда, инфузия жылдамдығын азайту немесе препаратты енгізуді уақытша тоқтата тұру керек (4.8 тармағын қараңыз). Инфузияны симптомдары басылғаннан кейін қайта бастауға болады. Оксигенотерапияны, бета-агонистерді, антигистаминдік препараттарды енгізуді, сұйықтықтарды және ыстықты түсіретін дәрілерді вена ішіне сорғалатып құюды қамтитын ем де симптомдарын басуға көмектесуі мүмкін.

Аса жоғары сезімталдық /анафилаксия реакциялары

Пациентте NCI-CTCAE жіктемесі бойынша 4-інші дәрежелі реакция (анафилаксиялық реакция) бронх түйілуі немесе жедел респираторлық дистресс-синдром дамыған жағдайда, препаратты енгізуді дереу тоқтату және емнен толықтай бас тарту керек (4.4 тармағын қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- пертузумабқа немесе б.1 тармағында атап келтірілген қосымша заттарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық.

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Қадағалануы

Биологиялық дәрілік препараттардың қадағалануын жақсарту мақсатында, пациенттің құжаттамасында қолданылған препараттың саудалық атауы мен серия нөмірі нақты көрсетілуі тиіс.

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы (жүректің іркілісті жеткіліксіздігін қоса)

Перьета препаратын қоса, HER2 белсенділігін бөгейтін препараттарды қолдану аясында, СҚЛФ төмендегені байқалды. Сол жақ қарыншаның симптоматикалық

систолалық дисфункциясы [жүректің іркілісті жеткіліксіздігі] дамыған жағдайлар тек трастузумаб пен химиотерапияны қолданумен салыстырғанда, Перьета препаратын трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған пациенттерде жиірек кездескен. СҚЛФ төмендеу қаупі осының алдында антрациклиндермен ем қабылдаған немесе осының алдында кеуде қуысы аумағына сәулемен ем қабылдаған пациенттерде жоғары. Адьювантты режимде хабарланған, жүректің симптоматикалық жеткіліксіздігі жағдайларының көпшілігі антрациклиндер негізіндегі химиотерапияны қабылдаған пациенттерде білінген (4.8 тармағын қараңыз).

Перьета препаратын қолданудың тиімділігі мен қауіпсіздігі келесі: емдеуді бастар алдындағы СҚЛФ <50%, анамнезінде жүректің іркілісті жеткіліксіздігі (ЖІЖ) болған; осының алдында трастузумабпен адьювантты режимде емдеген кезде СҚЛФ <50% мәндерге дейін төмендеген пациенттерде; немесе бақыланбайтын артериялық гипертензия, жуырда бастан өткерген миокард инфарктісі, жүрек ырғағының дәрімен емдеуді қажет ететін ауыр бұзылулары, немесе осының алдында доксорубициннің немесе баламалы препараттың жинақталатын >360 мг/м² дозасында антрациклиндермен емделу сияқты, сол жақ қарынша функциясын бұзуы мүмкін жағдайлар кезінде зерттелмеген.

СҚЛФ Перьета препаратымен емдеуді бастар алдында бағалау және СҚЛФ қалыпты мәндерінің шегінде екендігіне көз жеткізу үшін, емдеу кезінде жүйелі түрде (мысалы, неоадьювантты режимде емдеу кезінде бір рет және адьювантты режимде емдеу кезінде немесе метастаздық үдерісті емдеу кезінде әр 12 апта сайын) бақылап отыру керек. Егер СҚЛФ төмендесе (4.2 тармақта сипатталғандай) және қалпына келмесе, немесе келесі өлшеген кезде төмендей берсе, емдеуді жалғастырудың пайдасы ықтимал қауіптерінен асып түсетін бірен-саран жағдайлардан басқасында, қатаң түрде, Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді тоқтату ұсынылады.

Перьета препаратын антрациклиндермен тағайындар алдында мұқият бағалау және әр дербес жағдайда жүрек-қантамыр асқынуларының даму қаупін салыстыру керек. HER2-таргеттік агенттер мен антрациклиндердің фармакологиялық әсерін ескере отырып, Перьета препараты мен антрациклиндерді бірінен соң бірін енгізгендегіге қарағанда, оларды бір мезгілде тағайындағанда кардиоуыттылық қаупі жоғарырақ болатынын күткен дұрыс.

Перьета препаратының кейінгі (трастузумабпен және таксандармен біріктірілген) қолданылуы APHINITY және BERENICE зерттеулерінде антрациклиндер негізіндегі көптеген кестелердің құрамындағы эпирубицинді немесе доксорубицинді қолданғаннан кейін бағаланды. Алайда, Перьета препараты пен антрациклиндерді бір мезгілде тағайындаған кездегі қауіпсіздігі жөніндегі деректер шектеулі. TRYPHAENA зерттеуінде Перьета препараты FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) химиотерапиясы кестесінің бір бөлігі ретінде эпирубицинмен бір мезгілде тағайындалған (4.8 және 5.1 тармақтарын қараңыз).

Эпирубициннің жинақталатын төмен (300 мг/м² дейінгі) дозаларымен емді тек, бұрын химиотерапия қабылдамаған пациенттер ғана қабылдады. Бұл зерттеуде кардиологиялық қауіпсіздігі дәл осындай емді, бірақ кейіннен Перьета препаратының (химиотерапиядан кейін FEC кестесіне сәйкес) тағайындалуымен қабылдаған пациенттерде байқалған осындаймен салыстырымды болды.

Инфузиялық реакциялар

Перьета препаратын қолданумен байланысты өлімге соқтыратын инфузиялық реакциялар дамыған жағдайлар туралы мәліметтер бар (4.8 тармағын қараңыз). Перьета препаратының инфузиясы кезінде және алғаш енгізгеннен кейінгі 60 минут ішінде, сондай-ақ, келесі инфузияларын енгізу кезінде және енгізгеннен кейін 30-60 минут бойы пациентті мұқият қадағалау ұсынылады. Ауыр инфузиялық реакция дамыған жағдайда, инфузия жылдамдығын баяулату немесе оны тоқтата тұру және тиісінше дәрі-дәрмекпен ем тағайындау керек. Белгілері мен симптомдары толықтай басылғанға

дейін пациенттердің жағдайы мұқият қадағалануын қамтамасыз ету қажет. Пациенттерде ауыр инфузиялық реакциялар дамыған жағдайда, емдеуді тоқтатуды қарастыру керек. Клиникалық бағалау негізделуі тиіс осының алдындағы реакцияның және жағымсыз реакцияны басуға бағытталған емге реакцияның ауырлық дәрежесіне негізделуі тиіс (4.2 тармағын қараңыз).

Аса жоғары сезімталдық /анафилаксия реакциялары

Пациенттердің жағдайын аса жоғары сезімталдық реакцияларының туындауына қатысты мұқият қадағалауды қамтамасыз ету қажет. Перьета препаратымен емдеу аясында анафилаксия реакцияларын және өлімге соқтырған оқиғаларды қоса, аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакциялары дамығаны байқалды (4.8 тармағын қараңыз).

Ондай реакциялардың басуға арналған препараттардың, сондай-ақ, шұғыл көмек көрсетуге арналған жабдықтың болуын қамтамасыз ету қажет. NCI-CTCAE жіктемесі бойынша 4-інші дәрежелі аса жоғары сезімталдық реакциялары классификации (анафилаксия реакциясы), бронх түйілуі немесе жедел респираторлық дистресс-синдром (4.2 тармағын қараңыз) дамыған жағдайда, Перьета препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс.

Фебрильді нейтропения

Плацебо, трастузумаб және доцетакселді қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, әсіресе, емдеудің алғашқы 3 циклы бойына, Перьета препаратын, трастузумаб және доцетакселді қабылдаған пациенттерде фебрильді нейтропенияның даму қаупі жоғарылайды (4.8 тармағын қараңыз). CLEOPATRA зерттеуінде сүт безінің метастаздық обыры кезінде нейтрофилдер санының ең көп азаюы Перьета препаратымен емдеу тобындағы және плацебо тобындағы пациенттерде ұқсас болды. Перьета препаратын қабылдаған пациенттердегі фебрильді нейтропения дамуының жоғарырақ жиілігі аталған пациенттерде шырышты қабықтардың қабынулары мен диарея жиілігінің жоғарырақ екендігімен байланысты болды. Аталған жай-күйлер дамыған жағдайда, симптоматикалық ем жүргізу мүмкіндігін қарастыру керек. Доцетакселді тоқтатқаннан кейін фебрильді нейтропения дамыған жағдайлар тіркелмеген.

Диарея

Перьета препараты ауыр диареяны туғызуы мүмкін. Диарея көбінесе, таксандармен бірге емдегенде байқалады. ≤65 жас шамасындағы пациенттермен салыстырғанда, егде жастағы (≥65 жас) пациенттерде диареяның даму қаупі жоғары болуы мүмкін. Диареяны емдеу стандартты тәжірибе мен нұсқауларға сәйкес жүргізіледі. Әсіресе, егде жастағы пациенттерге, сондай-ақ, айқын немесе ұзаққа созылған диарея жағдайларында лоперамидті тағайындау, ерітінділер мен электролиттерді енгізу қажеттілігін қарастыру керек. Жақсару болмаған жағдайда, пертузумабпен емдеуді тоқтата тұру керек. Диарея басылғаннан кейін пертузумабпен емдеуді қайта бастауға болады.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесулері және өзара әрекеттесулерінің басқа түрлері

Сүт безінің метастаздық обыры бар, рандомизацияланған базальқ CLEOPATRA зерттеуіне қатысқан 37 пациенттің деректеріне жүргізілген суб-талдаудың нәтижелерінен пертузумаб пен трастузумаб немесе пертузумаб пен доцетаксел арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесу белгілері анықталмады. Бұдан өзге, популяциялық талдаудың нәтижелерінен де пертузумаб пен трастузумаб арасындағы немесе пертузумаб пен доцетаксел арасындағы өзара дәрілік әрекеттесу анықталған жоқ.

Дәрілік заттардың өзара әрекеттесулерінің жоқтығы NEOSPHERE және APHINITY зерттеулерінің фармакокинетикалық деректері арқылы расталды.

Бес зерттеу аясында пертузумабтың бірге енгізілген цитоытты агенттер - доцетаксел,

паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин және эрлотинибтің фармакокинетикасына әсері бағаланды. Пертузумаб және аталған агенттердің кез келгені арасындағы қандай-да бір фармакокинетикалық өзара әрекеттесудің дәлелдері болмады. Бұл зерттеулерде пертузумаб фармакокинетикасы пертузумаб монотерапияда қолданылған зерттеулердегі осындаймен салыстырымды болды.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация.

Контрацепция

Бала туатын жастағы әйелдер Перьета препаратын қабылдау кезінде және пертузумабтың соңғы дозасын енгізгеннен кейін 6 ай бойы контрацепцияның тиімді әдістерін пайдалануы керек.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде қолданылуы жөніндегі деректер шектеулі. Жануарларға жүргізілген зерттеулер репродуктивтік уыттылығын көрсетті (5.3 тармағын қараңыз).

Перьета препаратын жүктілік кезінде және бала тууға қабілетті, контрацепцияны пайдаланып жүрмеген әйелдерде қолдану ұсынылмайды.

Бала емізу

Адамдағы IgG емшек сүтімен бөлініп шығатындықтан, сәбиге ықтимал әсерлері белгісіз болғандықтан, Емшек емудің бала үшін артықшылықтарын және Перьета препаратымен емдеудің анасы үшін пайдасын ескере отырып, бала емізуді тоқтату, не болмаса препаратпен емдеуді тоқтату туралы шешім қабылдануы тиіс (5.2 тармағын қараңыз).

Фертильділік

Пертузумабтың жануарларда фертильділікке ықпалын бағалау мақсатында арнайы зерттеулер жүргізілмеді. Ява макакаларында қайталанатын дозаларының уыттылығын зерттеуден алынған деректердің негізінде, ерлердің ұрпақ өрбіту жүйесіне жағымсыз әсер етуіне қатысты түбегейлі тұжырым жасау мүмкін болмай отыр. Ява макакаларының жыныстық тұрғыдан жетілген, пертузумаб енгізілген ұрғашыларында жағымсыз құбылыстар байқалмаған (5.3 тармағын қараңыз).

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Жағымсыз реакциялар туралы хабарламалардың негізінде, Перьета препараты көлік құралдары мен механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді немесе болар болмас әсер етеді. Инфузиялық реакциялар дамыған жағдайда, симптомдары толықтай басылғанға дейін, көлік құралдары мен механизмдерді басқарудан бас тарта тұру ұсынылады.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауісіздік бейінінің түйіндемесі

Перьета препаратының қауіпсіздігі түрлі қатерлі жаңа түзілімдері бар, көбінесе Перьета препаратын ісікке қарсы басқа препараттармен біріктіріп қабылдаған 6000-нан астам пациент қатысқан I, II және III фазалардағы зерттеулерде бағаланды. Аталған зерттеулердің қатарына CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417), TRYPHAENA (n=225) және APHINITY (n=4804) базалық зерттеулері кіреді [2 кестеден қараңыз]. Перьета препаратының қауіпсіздігі, жалпы алғанда, зерттеулердің барлығында салыстырымды болды, әйтсе де, жиілігі мен анағұрлым кең таралған жағымсыз дәрілік реакциялар Перьета препаратының монотерапия ретінде немесе ісікке қарсы препараттармен біріктіріп қолданылуына айланысты ауытқып отырды.

Жағымсыз реакцияларының кесте түріндегі түйіндемесі

2 кестеде Перьета препаратын келесі базалық клиникалық:

- Перьета препараты сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттерге доцетакселмен және трастузумабпен біріктіріп тағайындалған CLEOPATRA

(n=453)

- Перьета препараты сүт безінің жергілікті таралған, ісікті-инфилтратты немесе бастапқы обыры бар (n=218) пациенттерге неоадьювантты режимде трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп тағайындалған NEOSPHERE (n=309) және TRYPHAENA
- Перьета препараты сүт безінің бастапқы обыры бар (n=2364) пациенттерге адьювантты режимде трастузумабпен және құрамында антрациклин-бар/жоқ еммен, құрамында таксан бар химиотерапиямен біріктіріп тағайындалған ARHINITY зерттеулерінде қабылдаған пациенттер топтарында байқалған жағымсыз реакциялар туралы ақпарат келтірілген

Бұдан өзге, 2 кестеде тіркеуден кейінгі кезеңде тіркелген жағымсыз реакциялар берілген. Аталған зерттеулерде Перьета препараты трастузумабпен және химиотерапия препараттарымен біріктіріп қолданылғандықтан, жағымсыз құбылыс пен нақты бір дәрілік зат арасындағы себеп-салдарлық байланысты анықтау қиын.

Төменде MedDRA жүйе-ағза кластарына (ЖАК) және жиілік санаттарына сәйкес жағымсыз реакциялар атап келтірілген:

Өте жиі ($\geq 1/10$)

Жиі ($\geq 1/100$ - $< 1/10$ дейін)

Жиі емес ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$ дейін)

Сирек ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$ дейін)

Өте сирек ($< 1/10000$)

Белгісіз (жиілігін қолда бар деректердің негізінде бағалау мүмкін емес).

Әрбір жиілік және ЖАК тобында жағымсыз реакциялар ауырлық дәрежесінің төмендеу ретімен келтірілген.

Анағұрлым жиі кездескен жағымсыз реакциялар ($\geq 30\%$) диарея, алопеция, жүрек айнуы, қажу, нейтропения және құсу болды. Анағұрлым жиі кездескен, NCI-CTCAE жіктемесі бойынша 3-4 дәрежелі жағымсыз реакциялар ($\geq 10\%$) нейтропения және фебрильді нейтропения болды.

2 кесте: Перьета препаратын клиникалық зерттеулерде[^] және тіркеуден кейінгі кезеңде[†] қабылдаған пациенттердегі жағымсыз реакциялардың түйіндемесі

Жүйе-ағза класы	Өте жиі	Жиі	Жиі емес	Сирек
Инфекциялар мен инвазиялар	Назофарингит	Паронихий Жоғарғы тыныс жолдарының инфекциялары		
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Фебрильді нейтропения* Нейтропения Лейкопения Анемия			
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Инфузиялық реакция ^{°°,*}	Аса жоғары сезімталдық ^{°,*} Препаратқа сезімталдық ^{°,*}	Анафилаксиялық реакция ^{°,*}	Цитокиндердің лықсуы синдромы ^{°°}
Метаболизм және тамақтанудың бұзылулары	Тәбеттің төмендеуі			Ісік лизисі синдромы [†]
Психикалық бұзылулар	Ұйқысыздық			

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Шеткері нейропатия Бас ауыруы дәм сезудің субъективтік бұзылысы Шеткері сенсорлық нейропатия Бас айналуы Парестезиялар			
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Көзден жас парлау			
Жүрек тарапынан бұзылулар		Сол жақ қарыншаның дисфункциясы**	Жүректің іркілісті жеткіліксіздігі**	
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	Қан тебулер			
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан бұзылулар	Жөтел Мұрыннан қан кету Енгігу		Өкпенің интерстициальді ауруы Плевра жалқығы	
Асқазан-ішек бұзылулары	Диарея Құсу Стоматит Жүрек айнуы Іш қатуы Диспепсия Іш ауыруы			
Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар	Алопеция Бөртпе Тырнақтардың өсуінің бұзылуы Қышыну Ауыздың құрғауы			
Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тіндер тарапынан бұзылулар	Миалгия Артралгия Аяқ-қолдардың ауыруы			
Жалпы бұзылулар және енгізген орындағы реакциялар	Шырышты қабықтардың қабынуы Шеткері ісінулер Гипертермия Қажу Астения	Қалтырау Ауыру Ісінулер		

^ 2 кестеде жалпылама деректер келтірілген CLEOPATRA зерттеуіндегі барлық емдеу кезеңі (деректерді жинақтау аяқталған күн 11 ақпан 2014 жыл; Перьета препаратын енгізу циклдары санының медианасы 24 құрады), және NEOSPHERE (Перьета препаратын енгізу циклдары санының медианасы барлық емдеу топтарында 4 құрады), TRYPHAENA (Перьета препаратын енгізу циклдары санының медианасы барлық емдеу топтарында 3-6 құрады) және APHINITY (Перьета препаратын енгізу циклдары санының медианасы 18 құрады) зерттеуіндегі неоадьювантты режимде емдеу кезеңі үшін үшін.

* Өлімге соқтырған жағымсыз реакцияларды қоса.

** 4 зерттеудегі барлық емдеу кезеңі бойына. Сол жақ қарынша дисфункциясы мен жүректің іркілісті жеткіліксіздігінің жиілігі жекелеген зерттеулерде хабарланған MedDRA қолайлы терминдерін көрсетеді.

° Аса жоғары сезімталдық /анафилаксия реакциясы, терминдер тобының негізінде.

°° Инфузиялық реакция уақыт аралығындағы бірқатар түрлі терминдерді қамтиды, төменнен «Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасын» қараңыз.

† Тіркеуден кейінгі кезеңде тіркелген жағымсыз реакциялар.

Жекелеген жағымсыз реакциялардың сипаттамасы

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы (СҚД)

Сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттер қатысқан CLEOPATRA базалық зерттеуінде емдеу кезіндегі СҚД жағдайларының жиілігі Перьета препаратын қабылдаған пациенттер тобындағыға қарағанда, плацебо қабылдаған топта жоғары болды, (сәйкесінше 6.6% және 8.6%). Симптоматикалық СҚД жағдайларының жиілігі де Перьета препаратын қабылдаған топта төмен болды (Перьета препаратын қабылдаған топтағы 1.5%-бен салыстырғанда, плацебо қабылдаған топта 1.8%) (4.4 тармағын қараңыз).

Пациенттері Перьета препаратымен неоадьювантты режимде емдеудің 4 циклын қабылдаған NEOSPHERE зерттеуінде, СҚД жағдайларының жиілігі (барлық емдеу кезеңі бойына), трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған топпен (1.9%) салыстырғанда, Перьета препаратын, трастузумаб және доцетакселді (7.5%) қабылдаған топта жоғары болды. Перьета препараты мен трастузумабты қабылдаған топта симптоматикалық СҚД бір жағдайы білінді. TRYPHAENA зерттеуінде неоадьювантты емдеу режимінде, СҚД жағдайларының жиілігі (барлық емдеу кезеңі бойына) Перьета препаратын трастузумабпен және FEC (5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған, одан кейін Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп қабылдаған топта 8.3% құрады; Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп, артынан FEC кестесі бойынша химиотерапия қабылдаған топта 9.3%; және Перьета препаратын ТСН (доцетаксел, карбоплатин және трастузумаб) кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған топта 6.6% құрады. Симптоматикалық СҚД (жүректің іркілікті жеткіліксіздігі) жиілігі Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп, артынан FEC кестесі бойынша химиотерапияны қабылдаған топта 1.3% (Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп қабылдауды бастағанға дейін FEC кестесі бойынша емдеу кезінде симптоматикалық СҚД бастан өткерген пациенттен басқасы), сондай-ақ, Перьета препаратын ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған топта 1.3% құрады. Перьета препаратын трастузумабпен және FEC кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған, артынан трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препараты енгізілген топтағы пациенттерде, симптоматикалық СҚД байқалмаған.

BERENICE зерттеуінде неоадьювантты емдеу режимінде NYHA жіктемесі (NCI-CTCAE, 4 нұсқасына сәйкес жүректің іркілісті жеткіліксіздігі) бойынша III-IV класты симптоматикалық СҚД туындау жиілігі дозаларын енгізулер аралығы қысқартылған (АС) доксорубицинмен және циклофосфамидпен ем қабылдаған, кейіннен трастузумабпен және паклитакселмен біріктірілген Перьета препараты қабылданған топта 1.5% құрады, сонымен қатар, FEC кестесі бойынша, артынан трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратымен ем қабылдаған топтағы бірде-бір пациентте (0%) симптоматикалық СҚД байқалмаған. Симптомсыз СҚД (NCI-CTCAE жіктемесі, 4 нұсқасына сәйкес лықсыту фракциясының төмендеуі) туындау жиілігі АС емін қабылдап, кейіннен Перьета препаратын трастузумабпен және паклитакселмен қабылдаған топта 7%, және FEC кестесі бойынша ем қабылдап,

артынан трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратын қабылдаған топта - 3.5% құрады.

ARHINITY зерттеуінде СҚЛФ бастапқы деңгейінен 10%-ға және <50% дейін төмендеуімен жүректің симптоматикалық жеткіліксіздігінің (NYHA жіктемесі бойынша III-IV класты) туындау жиілігі <1% құрады (Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде - 0.6% және плацебо қабылдаған 0.3% пациентте). Жүректің симптоматикалық жеткіліксіздігі дамыған пациенттердің жалпы санының ішінен Перьета препаратын қабылдаған 46.7% пациентте, және плацебо қабылдаған 57.1% пациентте деректерді жинақтау аяқталған сәтте құбылыс басылған (СҚЛФ көрсеткіші қатарынан екі өлшеуден кейін 50%-дан жоғары деңгейге дейін көтерілген). Құбылыстардың көпшілігі антрациклиндерді қабылдаған пациенттерде білінді. СҚЛФ бастапқы деңгейінен 10%-ға және <50%-ға дейін (NY HA жіктемесі бойынша II класы) симптомсыз және айқындығы әлсіз төмендеуі Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде 2.7%, және плацебо қабылдаған 2.8% пациентті құрады, олардың ішінен Перьета препаратын қабылдаған 79.7% пациентте, және плацебо қабылдаған 80.6% пациентте деректерді жинақтау аяқталған сәтте құбылыс басылған.

Инфузиялық реакциялар

Базалық зерттеулерде инфузиялық реакциялар ретінде тіркелген кез келген оқиға: инфузия кезінде немесе инфузия аяқталғаннан кейін бір тәулік ішінде орын алған аса жоғары сезімталдық, анафилаксия реакциясы, жедел инфузиялық реакция немесе цитокиндердің лықсуы синдромы анықталды. CLEOPATRA базалық зерттеуінде Перьета препаратының бастапқы дозасы Перьета препаратын қабылдаумен байланысты реакцияларды талдау үшін, трастузумаб пен доцетакселді қабылдағанға дейін бір күн бұрын енгізілген. Бірінші күні, тек Перьета препараты енгізілгенде, инфузиялық реакциялардың жалпы жиілігі плацебо қабылдаған топта 9.8% және Перьета препаратын қабылдаған топта 13.2% құрады, сонымен қатар, инфузиялық реакциялардың көпшілігінің ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейін ауытқып отырды. Перьета препаратын қабылдаған топта анағұрлым жиі ($\geq 1.0\%$) кездескен инфузиялық реакциялар гипертермия, қалтырау, қажу, бас ауыруы, астения, жоғары сезімталдық және құсу болды.

Екінші цикл кезінде, препараттардың барлығы бір күнде енгізілгенде, Перьета препаратын қабылдаған топта анағұрлым жиі ($\geq 1.0\%$) кездескен инфузиялық реакциялар қажу, дәм сезудің субъективті бұзылысы, дәріге аса жоғары сезімталдық, миалгия және құсу болды (4.4 тармағын қараңыз).

Неoadьювантты және адьювантты режимдерде емдеу аясындағы зерттеулерде Перьета препараты циклдардың барлығында басқа емдеу кестелерімен бір күнде енгізілді. Инфузиялық реакциялар 18.6%-25% пациентте Перьета препаратын (трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп) енгізудің бірінші күні байқалған. CLEOPATRA зерттеуінде көпшілігінің дәрежесі жеңіл және орташа дәрежелі болған инфузиялық реакциялардың сипаты мен ауырлық дәрежесі Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен енгізген кезде байқалған осындайларға сәйкес келді.

Аса жоғары сезімталдық/анафилаксия реакциялары

Сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі CLEOPATRA базалық зерттеуінде зерттеушілер тіркеген аса жоғары сезімталдық/анафилаксия реакциялары дамуының жалпы жиілігі плацебо қабылдаған топта 9.3% және Перьета препаратын қабылдаған топта 11.3% құрады, олардың ішінен 2.5% және 2.0%-ы NCI-CTCAE жіктемесі бойынша сәйкесінше 3-4 дәрежелі реакциялар болды. Жалпы алғанда, плацебо қабылдаған топтағы 2 пациентте, және Перьета препаратын қабылдаған топтағы 4 пациентте зерттеуші анафилаксия реакциялары ретінде сипаттаған реакциялар байқалды (4.4 тармағын қараңыз).

Жалпы алғанда, аса жоғары сезімталдық реакцияларының көпшілігінің дәрежесі жеңіл немесе орташа дәрежелі болған және сәйкесінше емдеуден кейін басылған. Зерттеудегі

емге енгізілген өзгертулердің негізінде, реакциялардың көпшілігі доцетаксел инфузияларына қатысты салдарлы деп бағаланды.

Зерттеулерде неоадьювантты және адьювантты режимдерде емдеу аясында аса жоғары сезімталдық/анафилаксия реакциялары CLEOPATRA зерттеуіндегі осындайлармен ұқсас болды. NEOSPHERE зерттеуінде Перьета препараты мен доцетакселді қабылдаған топтардағы 2 пациентте анафилаксия реакциялары білінген. TRYPHAENA және ARHINITY зерттеулерінің екеуінде де аса жоғары сезімталдық/анафилаксия реакцияларының жалпы жиілігі Перьета препараты мен ТСН кестесі бойынша химиотерапия қабылдаған топта (сәйкесінше 13.2% және 7.6%) жоғары болды, олардың 2.6% және 1.3%-ының ауырлығы NCI-CTCAE жіктемесі бойынша сәйкесінше 3-4 дәрежелі болды.

Фебрильді нейтропения

CLEOPATRA базалық зерттеуінде екі емдеу тобындағы пациенттердің көпшілігінде лейкопенияның кемінде бір көрінісі болған (Перьета препаратын қабылдаған топта 63.0% пациентте және плацебо қабылдаған топта 58.3% пациентте), көпшілік жағдайларда нейтропения байқалған (4.4 тармағын қараңыз). Фебрильді нейтропения Перьета препаратын қабылдаған 13.7% пациентте және плацебо қабылдаған 7.6% пациентте байқалған. Емдеудің екі тобында фебрильді нейтропения дамыған пациенттердің үлесі, емдеудің бірінші циклында едәуір жоғары болған және ары қарай біртіндеп төмендеген. Фебрильді нейтропения жиілігінің жоғарылығы екі емдеу тобында да басқа нәсілді және басқа географиялық аймақтардағы пациенттермен салыстырғанда, азиялық популяциядағы пациенттер арасында байқалды. Азиялық популяциядағы пациенттер арасында фебрильді нейтропенияның жиілігі, плацебо қабылдаған топпен (11.3%) салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған топта жоғары (25.8%) болды.

NEOSPHERE зерттеуінде фебрильді нейтропения трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған 7.5% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратымен, трастузумабпен және доцетакселмен неоадьювантты режимде ем қабылдаған 8.4% пациентте байқалды. TRYPHAENA зерттеуінде фебрильді нейтропения Перьета препаратын ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп неоадьювантты режимде қабылдаған 17.1% пациентте, сондай-ақ, Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде, артынан FEC кестесі бойынша химиотерапияны қабылдаған 9.3% пациентте тіркелді. TRYPHAENA зерттеуінде фебрильді нейтропения жағдайларының жиілігі тағайындалған химиотерапияға байланыссыз 3 циклын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Перьета препаратының 6 циклын қабылдаған пациенттерде жоғары болды. CLEOPATRA зерттеуіндегі сияқты, неоадьювантты режимде емделген екі зерттеудегі басқа пациенттермен салыстырғанда азиялық популяциядағы пациенттерде нейтропения мен фебрильді нейтропения жиірек байқалды. NEOSPHERE зерттеуінде фебрильді нейтропения азиялық популяциядағы, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде қабылдаған 4.0% пациентпен салыстырғанда, азиялық популяциядағы, Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты емдеу режимі ретінде қабылдаған 8.3% пациентте байқалды.

ARHINITY зерттеуінде фебрильді нейтропения Перьета препаратымен ем қабылдаған 12.1% пациентте және плацебо қабылдаған 11.1% пациентте байқалды. CLEOPATRA, TRYPHAENA және NEOSPHERE зерттеулерінде фебрильді нейтропения ARHINITY зерттеуіндегі басқа нәсілді пациенттермен салыстырғанда азиялық популяциядағы, Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде жиірек (Перьета препаратын қабылдаған 15.9% пациентте және плацебо қабылдаған 9.9% пациентте) байқалды.

Диарея

Сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі CLEOPATRA базалық зерттеуінде диарея Перьета препаратын қабылдаған 68.4% пациентте және плацебо қабылдаған 48.7%

пациентте туындады (4.4 тармағын қараңыз). Оқиғалардың көпшілігінің ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейін болды және емдеудің алғашқы бірнеше циклында туындаған. NCI-CTCAE жіктемесі бойынша 3-4 дәрежелі диарея жағдайларының жиілігі, плацебо қабылдаған пациенттердегі 5.1%-ға қарсы Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде 9.3% құрады. Ең ұзақ көрінісінің ұзақтығы медианасы Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде 18 күнді, және плацебо қабылдаған пациенттерде 8 күнді құрады. Диареяға қарсы препараттарды профилактикалық мақсатта қабылдау оң әсер берген.

NEOSPHERE зерттеуінде диарея трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған 33.6% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде қабылдаған 45.8% пациентте дамыған. TRYPHAENA зерттеуінде диарея Перьета препаратын ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп неоадьювантты режимде қабылдаған 72.3% пациентте және Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде, кейіннен FEC кестесі бойынша химиотерапияны қабылдаған 61.4% пациентте туындаған. Екі зерттеуде де жағдайлардың көпшілігінің ауырлығы жеңіл немесе орташа болды.

ARHINITY зерттеуінде диарея плацебо қабылдаған топпен (45.2%) салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде жиірек (71.2%) байқалды. Ауырлығы ≥ 3 дәрежелі диарея плацебо тобындағы 3.7% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған 9.8% пациентте тіркелді. Тіркелген жағдайлардың көпшілігінің ауырлығы 1 немесе 2 дәрежелі болды. Диареяның (барлық дәрежелерінің) анағұрлым жоғары жиілігі таксандармен біріктірілген таргеттік ем кезінде тіркелді (плацебо тобындағы 33.8% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған 61.4% пациентте). Диареялар химиотерапияны тоқтатқаннан кейін айтарлықтай сирек байқалған және химиялық және таргеттік ем аяқталғаннан кейінгі кезеңдегі плацебо тобындағы 9.2% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған 18.1% пациентте байқалған.

Бөртпе

Сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі CLEOPATRA базалық зерттеуінде бөртпе плацебо қабылдаған 38.9% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған 51.7% пациентте туындады. Оқиғалардың көпшілігінің ауырлығы 1 немесе 2 дәрежелі болған, алғашқы екі цикл кезінде туындаған және стандартты емге (акненің жергілікті немесе пероральді емі) жауап берген.

NEOSPHERE зерттеуінде бөртпе трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған 29.0% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын, трастузумаб және доцетакселді неоадьювантты режимде қабылдаған 40.2% пациентте туындады. TRYPHAENA зерттеуінде бөртпе қабылдаған Перьета препаратын ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп неоадьювантты режимде қабылдаған 36.8% пациентте, және Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде, кейіннен FEC кестесі бойынша химиотерапияны қабылдаған 20.0% пациентте туындаған. Бөртпенің даму жиілігі химиотерапияның тағайындалған кестесіне байланыссыз, 3 циклын қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Перьета препаратының 6 циклын қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

ARHINITY зерттеуінде бөртпе плацебо тобындағы 20.3% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған 25.8% пациентте туындады. Бөртпе жағдайларының көпшілігінің ауырлығы 1 немесе 2 дәрежелі болды.

Зертханалық көрсеткіштердің ауытқулары

Сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі CLEOPATRA базалық зерттеуінде, NCP-CTCAE жіктемесі (3 нұсқасы) бойынша 3-4 дәрежелі нейтропения жағдайларының жиілігі екі емдеу тобында тең түсті (Перьета препаратын қабылдаған 86.3% пациентте, және сәйкесінше 60.7% және 64.8% пациенттегі 4 дәрежелі нейтропениюны қоса, плацебо қабылдаған 86.6% пациентте).

NEOSPHERE зерттеуінде NCP-CTCAE жіктемесі (3 нұсқасы) бойынша 3-4 дәрежелі нейтропения жағдайларының жиілігі трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған пациенттердегі, соның ішінде сәйкесінше 4 дәрежелі нейтропениясы бар 50.9% және 60.2% пациенттегі 84.5%-бен салыстырғанда, Перьета препаратын, трастузумаб пен доцетакселді неоадьювантты режимде қабылдаған пациенттерде 74.5% құрады. TRYPHAENA зерттеуінде NCI-CTCAE жіктемесі (3 нұсқасы) бойынша 3-4 дәрежелі нейтропения жағдайларының жиілігі Перьета препаратын, трастузумаб және доцетакселді неоадьювантты режимде қабылдаған, кейіннен сәйкесінше 4 дәрежелі нейтропениясы бар 66.7% және 59.5% пациентті қоса, FEC кестесі бойынша химиотерапия қабылдаған 77.0% пациентпен салыстырғанда, ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп неоадьювантты режимде қабылдаған пациенттерде 85.3% құрады.

ARHINITY зерттеуінде NCP-CTCAE жіктемесі (4 нұсқасы) бойынша 3-4 дәрежелі нейтропения жағдайларының жиілігі сәйкесінше 4 дәрежелі нейтропениясы бар 28.3% және 26.5% пациентті қоса, плацебо, трастузумаб және химиотерапияны қабылдаған 39.1% пациентпен салыстырғанда, Перьета препаратымен, трастузумабпен ем және химиотерапия қабылдаған пациенттерде 40.6% құрады.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайдасы – қауіпі» арақатынасына үздіксіз мониторинг жүргізілуін қамтамасыз ету мақсатында, дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың маңызы зор. Медицина қызметкерлеріне дәрілік препараттың күдік тудырған кез келген жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлап отыру ұсынылады.

«Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті Дәрілік заттарды және медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК.

<http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Пертузумабтың ең жоғарғы жағымды дозасы анықталмады. Клиникалық зерттеулерде 25 мг/кг асатын (1727 мг) бір реттік дозалары зерттелмеді.

Артық дозаланған жағдайда, тиісінше симптоматикалық ем тағайындай отырып, пациенттердің жағдайын жағымсыз реакциялар белгілерінің немесе симптомдарының туындауына қатысты мұқият мониторингілеуді қамтамасыз ету қажет.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Басқа антинеопластикалық препараттар. Моноклональді антиденелер. Пертузумаб.

АТХ коды L01XC13

Әсер ету механизмі

Пертузумаб рекомбинантты, гуманизацияланған моноклональді антидене болып табылады, ол адамның 2-нші типті эпидермальді өсу факторы рецепторының (HER2) димеризацияға жауап беретін жасушадан тыс доменімен (II субдоменімен) өзара іріктеп әрекеттеседі және сол арқылы, EGFR (адамның эпидермалық өсу факторының рецепторы), HER3 (адамның 3-інші типті эпидермалық өсу факторының рецепторы) және HER4 (адамның 4-інші типті эпидермалық өсу факторының рецепторы) қоса, HER тектес басқа ақуыздарымен HER2 лиганд-тәуелді гетеродимеризациялану үдерісін бөгейді. Сол себепті, пертузумаб жасушаішілік сигналдардың лиганд түрткі болған берілісін негізгі екі сигнал жолымен тежейді: митоген-белсендірген протеинкиназа

(MAP) жолы және фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) жолы. Аталған сигнал жолдарының тежелуі жасушалардың көбеюінің тоқтауына және апоптозға алып келуге қабілетті. Бұдан өзге, пертузумаб жасушаның антиденеге тәуелді цитоуыттылығын (ЖАТЦ) белсенуіне ықпал етеді.

Пертузумаб монотерапия режимінде ісік жасушаларының пролиферациясын тежейтін болса, пертузумаб пен трастузумабтің біріктірілімі HER2 гиперэкспрессиясымен ксенотрансплантаттар модельдерінде ісікке қарсы белсенділігін айтарлықтай күшейтеді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Сүт безінің HER2-оң обыры кезіндегі Перьета препаратының тиімділігі рандомизацияланған III фазадағы зерттеуде және сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі бақыланбайтын II фазадағы зерттеуде, сүт безінің бастапқы обыры кезіндегі неоадьювантты режимдегі II фазадағы рандомизацияланған екі зерттеуде (олардың біреуі бақыланатын зерттеу), неоадьювантты режимде емдеудің II фазадағы рандомизацияланбаған зерттеуде және адьювантты режимде III фазадағы рандомизацияланған бір зерттеуде расталды.

HER2 гиперэкспрессиясы диагнозын анықтау орталықтандырылған зертханада жүргізілді және ИГХ әдісімен 3+ балл немесе төменде сипатталған зерттеулердегі *in situ* амплификациялаудың арақатынасы әдісімен (ISH) ≥ 2.0 ретінде анықталды.

Сүт безінің метастаздық обыры

Трастузумабпен және доцетакселен біріктірілген Перьета

CLEOPATRA (WO20698) – сүт безінің HER2-оң метастаздық немесе жергілікті-қайталанатын, операция жасалмайтын обыры бар 808 пациент қатысқан III фазадағы көп орталықтық, рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын клиникалық зерттеу. Жүрек-қантамыр асқынуларының клиникалық тұрғыдан елеулі қауіп факторлары бар пациенттер зерттеуге кірістірілмеді (4.4 тармағын қараңыз). Мида метастаздары бар пациенттердің қосылмағандығына байланысты, Перьета препаратының мидағы метастаздарға қатысты тиімділігі жөнінде деректер жоқ. Операция жасалмайтын, жергілікті-қайталанатын ауруы бар пациенттер туралы деректер тым шектеулі. Пациенттер трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген плацебо немесе трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратын қабылдау үшін 1:1 арақатынаста рандомизацияланды.

Перьета препараты мен трастузумаб әр үш апта сайын стандартты дозаларында қолданылды. Пациенттер Перьета препаратымен және трастузумабпен ауру үдегенге, келісімін қайтып алғанға немесе емдеуге келмейтін уыттылық дамығанға дейін ем қабылдады. Доцетаксел бастапқы дозасында 75 мг/м^2 есебінен, кемінде 6 цикл бойына әр 3 апта сайын вена ішіне тамшылатып енгізілген. Бастапқы дозасының жағымдылығы жақсы болса, доцетакселдің дозасын зерттеушінің қалауынша 100 мг/м^2 дейін арттыруға мүмкіндік болды.

Зерттеудің бастапқы ақырғы нүктесі Тәуелсіз қадағалау комитетінің (ТҚК) бағалауы бойынша, рандомизацияланған күннен ауру үдеген сәтке немесе егер өлім ісікті соңғы бағалау сәтінен бергі 18 апта ішінде орын алса, өлім (кез келген себептен) басталғанға дейінгі уақыт ретінде анықталған үдеусіз тірі қалу (ҮТҚ) болды. Тиімділігінің екінші ақырғы нүктелері: жалпы тірі қалу (ЖТҚ), ҮТҚ (зерттеушінің бағалауы бойынша), объективті жауап жиілігі (ОЖЖ), жауап ұзақтығы және FACT В Өмір сапасын бағалау сауалнамасына сәйкес симптомдары үдегенге дейінгі уақыт.

Әрбір емдеу тобындағы пациенттердің шамамен жартысында гормон-рецептор-оң (эстроген-оң [ER] және/немесе прогестерон-оң [PgR]) ауру болды және әрбір емдеу тобындағы пациенттердің шамамен жартысы бұрын адьювантты немесе неоадьювантты режимде ем қабылдаған. Ол пациенттердің көпшілігі бұрын антрациклиндермен ем қабылдаған және барлық пациенттердің 11%-ы бұрын трастузумабты қабылдаған. Екі топта жалпы саны, 43% пациент бұрын сәулемен ем

қабылдаған. Пациенттерде емдеуді бастар алдындағы СҚЛФ медианасы екі топта да 65.0% (50% - 88% аралығы) құрады.

CLEOPATRA зерттеуінің деректері бойынша алынған, тиімділігін бағалау нәтижелері 3 кестеде топтастырылған. ТҚК бағалауы бойынша ҮТҚ статистикалық тұрғыдан елеулі жақсаруы плацебо қабылдаған топпен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдаған топта көрініс берді. Зерттеушінің бағалауы бойынша ҮТҚ нәтижелері ТҚК бағалауы бойынша ҮТҚ нәтижелерімен ұқсас болды.

3 кесте: CLEOPATRA зерттеуінің нәтижелері бойынша тиімділігін бағалау нәтижелері

Параметр	Плацебо + трастузума б+ доцетаксел n=406	Перьета + трастузумаб+ доцетаксел n=402	ҚА (95% СА)	p- мәні
Бастапқы ақырғы нүкте: үдеусіз тірі қалу (тәуелсіз бағалау) * Оқиғалармен пациенттер саны Медианасы, айлар	242 (59%) 12.4	191 (47.5%) 18.5	0.62 [0.51;0.75]	<0.0001
Екінші ақырғы нүкте: жалпы тірі қалу** Оқиғалармен пациенттер саны Медианасы, айлар	221 (54.4%) 40.8	168 (41.8%) 56.5	0.68 [0.56;0.84]	0.0002
Екінші ақырғы нүкте: объективті жауап жиілігі^ (ОЖЖ) Ауру көріністері өлшенетін пациенттердің саны Емге жауап берген пациенттер*** ОЖЖ қатысты 95% СА Толық жауап (ТЖ) Ішінара жауап (ІЖ) Аурудың тұрақтануы (АТ) Аурудың үдеуі (АҮ)	336 233 (69.3%) [64.1; 74.2] 14 (4.2%) 219 (65.2%) 70 (20.8%) 28 (8.3%)	343 275 (80.2%) [75.6; 84.3] 19 (5.5%) 256 (74.6%) 50 (14.6%) 13 (3.8%)	ОЖЖ айырмашылығы: 10.8% [4.2, 17.5]	0.0011
Жауап ұзақтығы †^ n= Медианасы, апталар Медианаға қатысты 95% СА	233 54.1 [46;64]	275 87.6 [71;106]		

* Үдеусіз тірі қалудың бастапқы талдауы, деректерді жинақтау тоқтатылған күн - 13 мамыр 2011 жыл.

**Жалпы тірі қалудың ақырғы талдауы, деректерді жинақтау тоқтатылған күн - 11 ақпан 2014 жыл.

***RECIST (Ауқымды ісіктердің жауабын бағалау критерийлеріне) сәйкес жалпы жауабы (расталған ТЖ немесе ІЖ өте жақсы пациенттер.

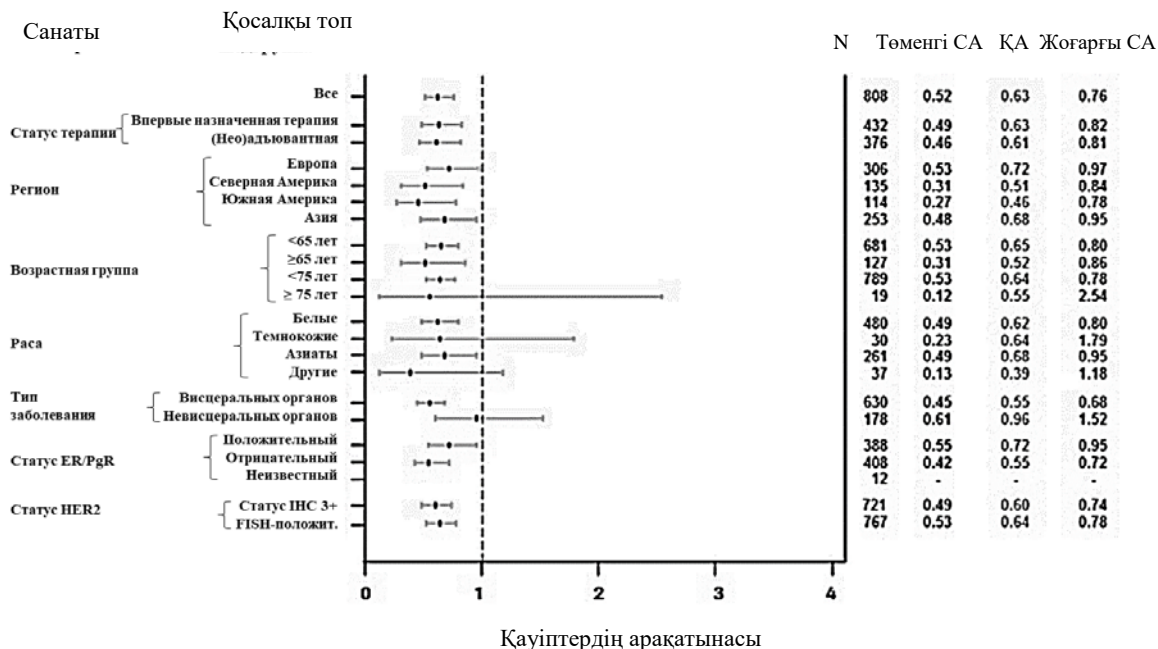
† Жалпы жауабы (ТЖ немесе ІЖ) өте жақсы пациенттер арасында жүргізілген бағалаудың нәтижелері бойынша.

^ Жауаптың объективті деңгейінің және ТҚК ісікті бағалауы негізіндегі жауап ұзақтығының көрсеткіштері.

Сәйкесінше нәтижелер, стратификациялау факторлары: географиялық аймағы мен осының алдындағы адъювантты/неоадъювантты емдеу режимі немесе сүт безінің *de novo* метастаздық обыры ескерілген қосалқы топтарды қоса, пациенттердің алдын ала анықталған барлық қосалқы топтарында байқалды (1 суретті қараңыз). Кейінгі талдау,

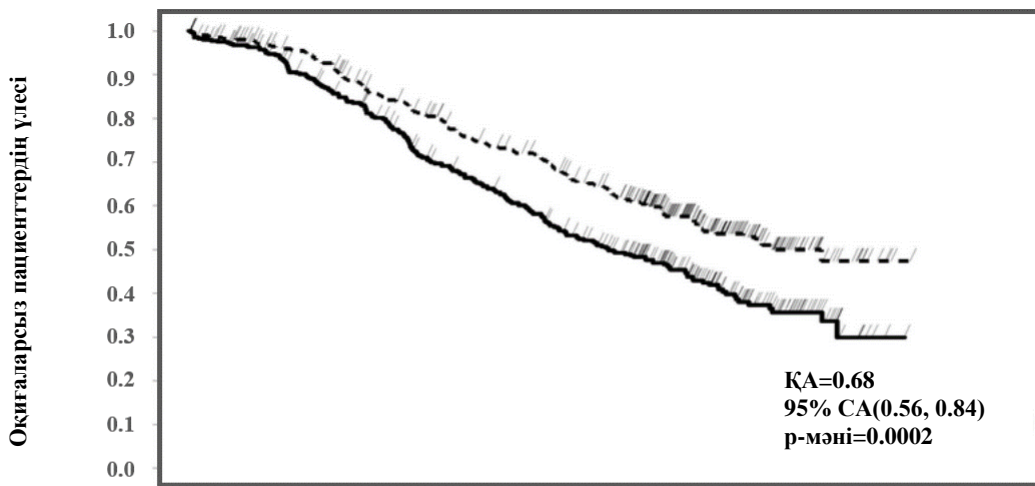
бұрын трастузумабты қабылдаған пациенттер (n=88) үшін, ҮТҚ қатысты қауіптердің арақатынасы ТҚК бағалауы бойынша бұрын трастузумаб қамтылмаған емді қабылдаған пациенттер (n=288) үшін 0.60-бен (95% СА 0.43, 0.83) салыстырғанда 0.62 құрағанын (95% СА 0.35, 1.07) көрсетті.

1 сурет: ТҚК бағалауы бойынша пациенттердің қосалқы топтарындағы ҮТҚ



Ақырғы ЖТҚ талдауы 389 пациенттің өлімінен кейін жүргізілді (плацебо қабылдаған топта 221, және Перьета препаратын қабылдаған топта 168 құрады). Перьета препаратын қабылдаған топтағы ЖТҚ көрсеткішінің бұрын ЖТҚ аралық талдауында байқалған, статистикалық тұрғыдан елеулі жоғарылауы (бастапқы талдаудан кейін бір жылдан соң жүргізілген) сақталып қалды (ҚА 0.68, p=0.0002 логранг критерийі). Өлімге дейінгі уақыт медианасы плацебо қабылдаған топта 40.8 айды және Перьета препаратын қабылдаған топта 56.5 айды құрады (3 кестені, 2 суретті қараңыз).

2 сурет: Каплан-Мейердің жалпы тірі қалу қисығы



Зерттеуден шығып қалу қаупі бар пациенттердің саны	30	40	50	60	70	80	ай		
Ptz + T + D	402	371	318	268	226	104	28	1	0
Pla + T + D	406	350	289	230	179	91	23	0	0

Рандомизацияланған ем - - - - - Ptz + T + D — Pla + T + D

ҚА=қауіптердің арақатынасы; СА=сенімді аралық; Pla=плацебо; Ptz=пертузумаб

(Перьета); T=трастузумаб (Герцептин); D=доцетаксел.

Екі емдеу тобы арасында FACT-B TOI-PFB бағалауары бойынша денсаулықпен байланысты өмір сапасы жағынан статистикалық тұрғыдан айырмашылық анықталған жоқ.

Қосымша клиникалық зерттеулер туралы ақпарат

BO17929 – сүт безінің метастаздық обыры кезіндегі бақыланбайтын зерттеу.

BO17929 – трастузумабпен емдеу кезінде үдеуімен сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттердегі II фазадағы рандомизацияланбаған зерттеу. Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуден кейінгі жауап жиілігі 25.8% пациентте ары қарай аурудың кемінде 6 айға созылған тұрақтануымен 24.2% құрады, бұл трастузумабпен емдеу аясында үдеуінен кейін Перьета препаратының тиімділігін көрсетеді.

Сүт безінің бастапқы обыры

Неoadъювантты емі

Неoadъювантты режимде емдеген кезде сүт безі обырының жергілікті таралған және ісікті-инфилтратты түрлері гормон-рецепторлық статусына байланыссыз, қауіптілігі жоғары ауру болып есептеледі. Сүт безі обырының бастапқы сатысындағы қауіпті бағалау кезінде ісіктің өлшемін, сатысын, гормон-рецепторлық статусын және лимфа түйіндеріне метастаздарын ескеру керек.

Сүт безінің обырын неoadъювантты режимде емдеу үшін көрсетілімдер жиілігі толық патоморфологиялық жауап дәрежесінің және қайталанусыз тірі қалу үрдістерінің жақсаруын көрсетуге негізделген, қайткенмен де олар, жалпы тірі қалу немесе қайталанусыз тірі қалу сияқты ұзақмерзімді нәтижелерге қатысты артықшылықтарын дәлелдемейді немесе дәл бағаламайды.

NEOSPHERE (WO20697)

NEOSPHERE – Перьета препараты қолданылған сүт безінің бастапқы ісік-инфилтратты немесе жергілікті таралған HER2-оң обыры диагнозы алғаш қойылған (T2-4d; бастапқы ісігінің диаметрі >2 см), бұрын трастузумабты, химиотерапияны немесе сәулемен ем қабылдамаған 417 ересек пациент (әйелдер) қатысқан халықаралық, көп орталықтық рандомизацияланған, бақыланатын II фазадағы клиникалық зерттеу. Метастаздары, сүт безінің екіжақты обыры, жүрек-қантамыр асқынуларының клиникалық тұрғыдан маңызды қауіп факторлары бар (4.4 тармағын қараңыз) немесе СҚЛФ <55% пациенттер зерттеуге кірістірілмеді. Пациенттердің көпшілігі 65 жасқа толмағандар болды.

Пациенттер операцияға дейінгі емдеудің 4 циклының келесі неoadъювантты кестелерінің біреуін қабылдау үшін рандомизацияланды:

- Доцетакселмен біріктірілген трастузумаб
- Трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета
- Трастузумабпен біріктірілген Перьета.
- Доцетакселмен біріктірілген Перьета.

Рандомизация сүт безі обырының типі (операция жасалатын, жергілікті таралған немесе ісікті-инфилтратты) және ER немесе PgR гормон-рецептор-оң статусы бойынша стратификацияланды. Пертузумаб бастапқы 840 мг дозасында вена ішіне енгізіліп, ары қарай әр үш апта сайын 420 мг-ден енгізілген. Трастузумаб бастапқы 8 мг/кг дозасында вена ішіне енгізіліп, ары қарай әр үш апта сайын 6 мг/кг дозада енгізілген. Доцетаксел бастапқы 75 мг/м² дозасында вена ішіне енгізіліп, кейіннен әр үш апта сайын 75 мг/м² немесе 100 мг/м² (жағымды болса) енгізілген. Операциядан кейін пациенттердің барлығы 3 циклдан қабылдады: 5-фторурацил (600 мг/м²), эпирубицин (90 мг/м²), циклофосфамид (600 мг/м²) (FEC) әр үш апта сайын вена ішіне, және бір жылдық емдеу аяқталғанға дейін әр үш апта сайын вена ішіне енгізілетін трастузумаб. Операцияға дейін тек трастузумабпен біріктірілген Перьета препаратын қабылдаған пациенттер кейіннен операциядан кейінгі кезеңде FEC кестесі бойынша

химиотерапияны да, доцетакселді де қабылдады.

Зерттеудің бастапқы ақырғы нүктесі ісік үлгісіндегі (ypT0/is) толық патоморфологиялық жауап (ТПЖ) болды. Тиімділігінің екінші ақырғы нүктелері клиникалық жауаптың жиілігі, ағзалар сақталатын операциялардың жиілігі (тек T2-3), ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші (АБТҚ) және ҮТҚ болды. ТПЖ қосымша критерийлері ретінде лимфа түйіндерінің жай-күйлері ескерілді (ypT0/isN0 және ypT0N0).

Демографиялық көрсеткіштер жақсы теңдестірілді (жас шамасының медианасы 49-50 жасты құрады, пациенттердің көпшілігі еуропалық нәсіл өкілдері болды (71%)), пациенттердің барлығы әйелдер болды. 7% пациентте сүт безінің ісікті-инфилтратты обыры, 32%-ында - сүт безінің жергілікті таралған обыры және 61% - сүт безінің операция жасалатын обыры болды. Әрбір топтағы пациенттердің шамамен жартысында аурудың гормон-рецептор-оң статусы (ER-оң және/немесе PgR-оң) болды.

Тиімділігін бағалаудың нәтижелері 4 кестеде келтірілген. ТПЖ жиілігінің статистикалық тұрғыдан елеулі жақсаруы (ypT0/is) трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде байқалды (29.0%-ға қарсы 45.8%, р-значение=0.0141). Нәтижелер сипатының сәйкестігі ТПЖ жиілігін анықтауға байланыссыз байқалған. ТПЖ жиілігіндегі айырмашылық клиникалық тұрғыдан елеулі айырмашылыққа өтуімен қарастырылды және ҮТҚ көрсеткіштерінің оң үрдістермен расталады (ҚА 0.69, 95% СА 0.34, 1.40) және АБТҚ (ҚА 0.60, 95% СА 0.28, 1.27).

ТПЖ жиілігі, сондай-ақ, Перьета препаратының (трастузумаб пен доцетакселді қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета) тиімділігі гормон-рецептор-теріс ісіктері бар пациенттердегіге қарағанда, гормон-рецептор-оң ісіктері бар (ісік үлгісіндегі ТПЖ жиілігіндегі айырмашылық 6%) пациенттердің қосалқы тобында төмен болды, (ісік үлгісіндегі ТПЖ жиілігіндегі айырмашылық 26.4%).

ТПЖ жиілігінің көрсеткіштері операция жасалатын обыры бар пациенттер мен жергілікті таралған үдерісі бар пациенттерде бірдей болды. Сүт безі обырының ісікті-инфилтратты түрі бар пациенттердің саны біржақты тұжырымдар жасау үшін тым аз болды, бірақ ТПЖ жиілігінің көрсеткіші Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

ТРҮРНАЕНА (ВО22280)

ТРҮРНАЕНА – сүт безінің жергілікті таралған HER2-оң, операция жасалатын, немесе ісік-инфилтратты обыры бар (T2-4d; бастапқы ісіктің диаметрі >2.0 см), бұрын трастузумабты, химиотерапияны немесе сәулемен ем қабылдамаған 225 ересек пациент (әйелдер) қатысқан II фазадағы көп орталықтық, рандомизацияланған клиникалық зерттеу. Метастаздары, сүт безінің екіжақты обыры, жүрек-қантамыр асқынуларының клиникалық тұрғыдан маңызды қауіп факторлары (4.4 тармағын қараңыз) немесе СҚЛФ <55% пациенттер зерттеуге кірістірілмеді. Пациенттердің көпшілігі 65 жасқа толмағандар болды. Пациенттер операцияға дейін неоадьювантті режимдегі келесі үш емдеу режимінің біреуін қабылдау үшін рандомизацияланды:

- FEC кестесі бойынша химиотерапияның 3 циклы, кейіннен доцетакселді қабылдаудың 3 циклымен, барлығы да Перьета препараты мен трастузумабты бір мезгілде қабылдаумен,
- тек FEC кестесі бойынша химиотерапияның 3 циклы, кейіннен трастузумабпен және Перьета препаратымен біріктірілімде доцетакселді қабылдаудың 3 циклымен,
- TCH кестесі бойынша химиотерапияның 6 циклы Перьета препаратымен біріктірілімде.

Рандомизация сүт безі обырының типі (операция жасалатын, жергілікті таралған немесе ісік-инфилтратты) және ісіктің ER/PgR-рецепторлық оң статусы бойынша

стратификацияланды.

Пертузумаб 840 мг бастапқы дозасында вена ішіне енгізіліп, кейіннен әр үш апта сайын 420 мг-ден енгізілді. Трастузумаб бастапқы дозасында 8 мг/кг есебінен вена ішіне енгізіліп, кейіннен әр үш апта сайын 6 мг/кг мөлшерінде енгізілді. FEC кестесінің препараттары (5-фторурацил (500 мг/м²), эпирубицин (100 мг/м²), циклофосфамид (600 мг/м²)) 3 цикл бойына әр үш апта сайын вена ішіне енгізілді. Доцетаксел бастапқы дозасында, әр үш апта сайын 75 мг/м² есебінен, бастапқы дозасының жағымдылығы жақсы болған жағдайда зерттеушінің қалауынша дозасын 100 мг/м² дейін арттыру мүмкіндігімен в/і тамшылатып енгізілді. Дегенмен, Перьета препаратын ТСН кестесі бойынша химиотерапиямен біріктіріп қабылдаған топта доцетаксел 75 мг/м² есебінен алынған дозасында вена ішіне (дозасын арттыру мүмкіндігінсіз), карбоплатинді (AUC б) әр үш апта сайын вена ішіне енгізумен енгізілді. Операциядан кейін пациенттердің барлығы бір жылдық емдеу аяқталғанға дейін трастузумабты қабылдады.

Бастапқы ақырғы нүкте неоадьювантты режимде емдеу кезеңі барысындағы кардиологиялық қауіпсіздік болды. Тиімділігінің екінші ақырғы нүктелері ісік үлгісіндегі ТПЖ жиілігі (урT0/is), АБТҚ, ҮТҚ және ЖТҚ болды.

Демографиялық көрсеткіштер жақсы теңдестірілген болды (жас шамасы медианасы 49-50 жасты құрады, пациенттердің көпшілігі еуропалы нәсіл өкілдері (77%) болды), пациенттердің барлығы әйелдер болды. 6% пациентте сүт безі обырының ісік-инфилтратты түрі, 25%-ында – сүт безінің жергілікті таралған обыры және 69%-ында – сүт безінің операция жасалатын обыры болды. Әр топтағы пациенттердің шамамен жартысында ісіктің оң рецепторлық статусы (ER-оң және/немесе PgR-оң) болды.

Осыған ұқсас, пертузумаб қолданылмаған емдеу кестелері бойынша жарияланған деректермен салыстырғанда, емдеудің барлық үш тобында ТПЖ жиілігінің жоғарылығы білінді (4 кестені қараңыз). Нәтижелердің ұқсастығы пайдаланып отырған ТПЖ анықталымына байланыссыз байқалды. ТПЖ жиілігінің көрсеткіштері ісіктің гормон-рецептор-теріс статусы бар пациенттердегіге (65.0%-дан 83.8-ға дейін) қарағанда, ісіктің гормон-рецептор-оң статусы бар пациенттердің қосалқы тобында төмен болды (46.2%-дан 50.0%-ға дейін).

ТПЖ жиілігі операция жасалатын және жергілікті таралған обыры бар пациенттерде ұқсас болды. Сүт безі обырының ісік-инфилтты түрімен пациенттер санының тым аздығы біржақты тұжырымдар жасауға мүмкіндік бермеді.

4 кесте: NEOSPHERE (WO20697) және TRYPHAENA (BO22280) зерттеулеріндегі тиімділігіне шолу (ITT-популяция)

	NEOSPHERE (WO20697)				TRYPHAENA (BO22280)		
Параметр	Трастузу маб + Доцетаксел N=107	Перьета+ Трастузу маб + Доцетаксел N=107	Перьета + Трастузу маб N=107	Перьета + Доцетаксел N=96	Перьета + Трастузу маб + Доцетаксел N=73	FEC → Перьета + Трастузу маб + Доцетаксел N=75	Перьета + ТСН N=77

Ісік үлгісіндегі ТПЖ жиілігі (урT0/is) n (%) [95% СА] ¹	31 (29.0%) [20.6; 38.5]	49 (45.8%) [36.1; 55.7]	18 (16.8%) [10.3; 25.3]	23 (24.0%) [15.8; 33.7]	45 (61.6%) [49.5; 72.8]	43 (57.3%) [45.4; 68.7]	51 (66.2%) [54.6; 76.6]
ТПЖ жиілігіндегі айырмашылық ² [95% СА] ³		+16.8% [3.5; 30.1]	-12.2% [-23.8; -0.5]	-21.8% [-35.1; -8.5]	НП	НП	НП
р-шамасы (Саймс бойынша жиілік реттелуімен Кохран-Мантель-Хензельдің тестісі) ⁴		0.0141 (vs. Трастузумаб + Доцетаксел)	0.0198 (vs. Трастузумаб + Доцетаксел)	0.0030 (vs. Перьета + Трастузумаб + Доцетаксел)	НП	НП	НП
Ісік үлгісімен лимфатүйіндеріндегі ТПЖ жиілігі (урT0/is N0) n (%) [95% СА]	23 (21.5%) [14.1; 30.5]	42 (39.3%) [30.3; 49.2]	12 (11.2%) [5.9; 18.8]	17 (17.7%) [10.7; 26.8]	41 (56.2%) [44.1; 67.8]	41 (54.7%) [42.7; 66.2]	49 (63.6%) [51.9; 74.3]
урT0 N0 n (%) [95% СА]	13 (12.1%) [6.6; 19.9]	35 (32.7%) [24.0; 42.5]	6 (5.6%) [2.1; 11.8]	13 (13.2%) [7.4; 22.0]	37 (50.7%) [38.7; 62.6]	34 (45.3%) [33.8; 57.3]	40 (51.9%) [40.3; 63.5]
Клиникалық жауап ⁵	79 (79.8%)	89 (88.1%)	69 (67.6%)	65 (71.4%)	67 (91.8%)	71 (94.7%)	69 (89.6%)

ФЕС кестесі: 5-фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид; ТСН кестесі: доцетаксел, карбоплатин және трастузумаб

1. 95% СА Пирсон-Клоппер әдісі пайдаланылған бір биномиальді үлгі үшін.
2. Трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратымен және трастузумабпен біріктірілген Перьета препаратымен емдеу доцетакселмен біріктірілген трастузумабпен емдеумен салыстырылды, ал доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратымен емдеу трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратымен емдеумен салыстырылды.
3. Хаук-Андерсон әдісі пайдаланылған жауаптардың екі жиілігіндегі айырмашылық үшін Шамамен алынған 95% СА.
4. Саймс бойынша жиілік реттелуімен Кохран-Мантель-Хензель тестісі бойынша р-шамасы
5. Клиникалық жауап - неоадьювантты кезіндегі өте жақсы ТЖ немесе ІЖ-мен пациенттер іріктелімі (сүт безіндегі бастапқы үдерс жағдайында).

BERENICE (WO29217)

BERENICE – рандомизацияланбаған ашық, көп орталықтық, сүт безінің HER2-оң жергілікті таралған, ісік-инфилтратты немесе бастапқы обыры бар (бастапқы ісіктерінің диаметрі >2 см немесе омырау обырының түйінді түрімен) 401 пациент қатысқан II фазадағы халықаралық клиникалық зерттеу.

BERENICE зерттеуі пациенттердің екі параллель тобын қамтыды. Пациентам с рекомендованным лечением трастузумабом в комбинации с антрациклин/таксансодержащей химиотерапией в неоадьювантном режиме, до операции был назначен один из двух следующих режимов:

- А когортасы – дозаларын 1-ші рет енгізу арасындағы қысқартылған 2 апта аралықпен доксорубицинмен және циклофосфамидпен емдеудің 4 циклы, кейіннен трастузумабпен және паклитакселмен біріктірілген Перьета препаратының 4 циклымен.
- В когортасы - FEC кестесі бойынша химиотерапияның 4 циклы, кейіннен трастузумабпен және доцетакселмен біріктірілген Перьета препаратымен емдеудің 4 циклымен.

Операциядан кейін пациенттердің барлығы Перьета препаратымен және трастузумабпен 1 жыл емдеу аяқталғанға дейін әр 3 апта сайын вена ішіне ем қабылдаған.

BERENICE зерттеуінің бастапқы ақырғы нүктесі неоадьювантты режимде емдеу кезеңіндегі кардиологиялық қауіпсіздік болды. Кардиологиялық қауіпсіздіктің бастапқы ақырғы нүктесі, яғни, NYHA жіктемесі бойынша III/IV класты СҚД ауытқуының жиілігі мен СҚЛФ төмендеуі, осының алдындағы неоадьювантты емдеу режиміндегі деректерге сәйкес келген (4.4 және 4.8 тармақтарын қараңыз).

Адьювантты ем

APHINITY зерттеуі деректерінің негізінде, адьювантты емдеу режимінде, ерте сүт безінің қайталану қаупі жоғары HER2-оң бастапқы обырымен пациенттер аймақтық лимфа түйіндерінің зақымдануымен немесе аурудың гормон-рецептор-теріс статусымен метастаздық обыры бар пациенттер ретінде анықталды.

APHINITY (BO25126)

APHINITY – көп орталықтық, рандомизацияланған салыстырмалы жасырын, плацебо-бақыланатын, сүт безінің HER2-оң бастапқы обыры бар, рандомизацияланған сәтте ісік резекциясынан кейінгі 4804 пациент қатысқан III фазадағы клиникалық зерттеу. Пациенттер адьювантты режимде Перьета препаратын немесе плацебонь трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп қабылдау үшін рандомизацияланды. Зерттеушілер химиотерапияның антрациклиндермен/онсыз келесі кестелерінің бірін дербес тәртіппен таңдады:

- FEC кестесі бойынша химиотерапияның немесе 5-фторурацил, доксорубицин және циклофосфамидтің (FAC) 3 немесе 4 циклы, кейіннен апта сайын қабылдаудың 12 циклымен,
- AC немесе эпирубицин және циклофосфамид (EC) кестесі бойынша 4 цикл, кейіннен доцетакселді қабылдаудың 3 немесе 4 циклымен немесе паклитакселді апта сайын қабылдаудың 12 циклымен,
- карбоплатинмен біріктірілген доцетакселді қабылдаудың 6 циклы.

Пертузумаб пен трастузумаб таксандармен емдеудің алғашқы циклының алғашқы күнінен бастап әр 3 апта сайын, жалпы саны 52 апта бойы (18 циклға дейін) немесе ауру үдегенге, келісімді қатып алғанға немесе емдеуге келмейтін уыттылық дамығанға дейін вена ішіне тағайындалды (4.2 тармағын қараңыз). 5-фторурацилдің, эпирубициннің, доксорубициннің, циклофосфамидтің, доцетакселдің, паклитакселдің және карбоплатиннің стандартты дозалары тағайындалды. Химиотерапия аяқталғаннан кейін пациенттер сәулемен емдеуді және/немесе клиникалық хаттамаға сәйкес

гормональді емді қабылдады.

Бастапқы ақырғы нүкте рандомизацияланған сәттен бастап сүт безінің ипсилатеральді жергілікті немесе аймақтық инвазивтік обырының қайталануы, кейіннен қайталануы, сүт безінің контрлатеральді инвазивтік обыры немесе кез келген себептен өлу жағдайы алғаш пайда болғанға дейінгі уақыт ретінде анықталатын инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші болды. Тиімділіктің екінші ақырғы нүктелері сүт безімен байланыссыз екінші бастапқы обырды қоса, инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші, жалпы тірі қалу (ЖТҚ), ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші (АБТҚ), қайталанусыз тірі қалу (ҚТҚ) және кейіннен қайталануы дамығанға дейінгі аралық (КҚДА) болды.

Демографиялық көрсеткіштер емдеудің екі тобында теңдестірілген. Пациенттердің жас шамасы медианасы 51 жасты құрады, пациенттердің 99%-дан астамы әйелдер болды. Пациенттердің көпшілігінде үдеріс лимфа түйіндерін (63%) қамтыған және/немесе гормон-рецептор-оң статусы (64%) анықталған; 71% пациент еуропалық нәсілділер болды.

Келесі қадағалау медианалары 45.4 айды құрады, содан кейін APHINITY зерттеуінің нәтижелері плацебо қабылдайтын топтағы пациенттермен салыстырғанда, Перьета препаратын қабылдау үшін рандомизацияланған пациенттерде қайталану немесе өлім қаупінің 19%-ға төмендеуін көрсеткен (қауіптердің арақатынасы [ҚА]=0.81; 95% СА 0.66, 1.00; p-мәні=0.0446).

APHINITY зерттеуі барысында алынған тиімділік нәтижелері 5 кестеде және 3 суретте топтастырылған.

5 кесте: Тиімділігіне шолу (ITT-популяция)

	Перьета + трастузумаб + химиотерапия N=2400	Плацебо + трастузумаб + химиотерапия, N=2404
<i>Бастапқы ақырғы нүкте</i>		
Инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші Оқиғалармен пациенттер саны (%) ҚА [СА 95%] р-мәні (стратификацияланған логранг критерий ¹) 3 жылдық оқиғасыз тірі қалу көрсеткіші ³ [СА 95%]	171 (7.1%) 0.81 [0.66, 1.00] 0.0446 94.1 [93.1, 95.0]	210 (8.7%) 93.2 [92.2, 94.3]
<i>Екінші ақырғы нүктелер¹</i>		
Сүт безімен байланыссыз екінші бастапқы обырды қоса, инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші Оқиғалармен пациенттер саны (%) ҚА [СА 95%] р-мәні (стратификацияланған логранг критерий ¹) 3 жылдық оқиғасыз тірі қалу көрсеткіші ² [СА 95%]	189 (7.9%) 0.82 [0.68, 0.99] 0.0430 93.5 [92.5, 94.5]	230 (9.6%) 92.5 [91.4, 93.6]
Ауру белгілерінсіз тірі қалу көрсеткіші (АБТҚ) Оқиғалармен пациенттер саны	192 (8.0%)	236 (9.8%)

(%) ҚА [СА 95%] р-мәні (стратификацияланған лог-ранг критерийі ¹) 3 жылдық оқиғасыз тірі қалу көрсеткіші ² [СА 95%]	0.81 [0.67, 0.98] 0.0327	
	93.4 [92.4, 94.4]	92.3 [91.2, 93.4]
Жалпы тірі қалу (ЖТҚ)³ Оқиғалармен пациенттер саны (%) ҚА [СА 95%] р-мәні (стратификацияланған логранг критерийі ¹) 3 жылдық оқиғасыз тірі қалу көрсеткіші ² [СА 95%]	80 (3.3%) 0.89 [0.66, 1.21] 0.4673	89 (3.7%)
	97.7 [97.0, 98.3]	97.7 [97.1, 98.3]

ҚА: қауіптердің арақатынасы; СА: сенімді аралық

1. Тадаулардың барлығы лимфа түйіндерінің зақымдану статусы, хаттама нұсқасы, гормон-рецепторлық статус және химиотерапияның адьюванты режимі бойынша стратификацияланған.

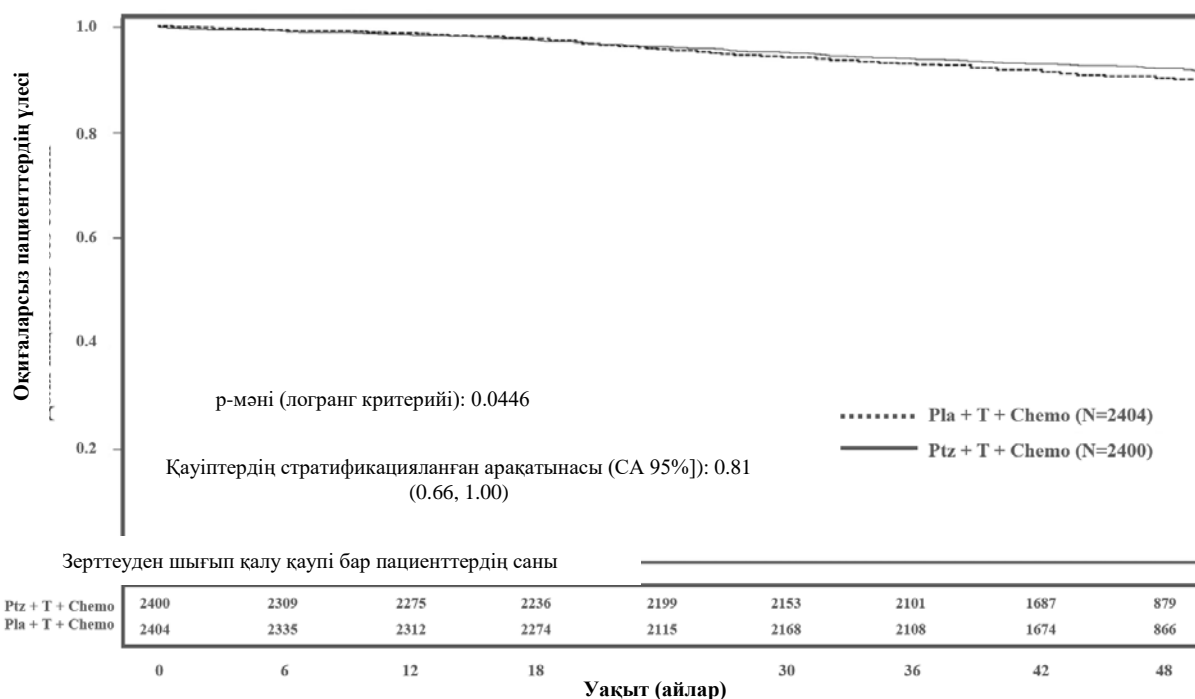
2. Каплан-Мейер бағалауы бойынша оқиғаларсыз 3 жылдық аралық

3. Бірінші аралық талдаудың деректері.

3 сурет: Инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалудың Каплан-Мейер қисығы

Емдеу режимі бойынша инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалудың алғашқы оқиғасы басталғанға дейінгі Каплан-Мейердің уақыт (айлар) кестесі, ITT-популяция

Хаттама: BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



СА=сенімді аралық; Pla=плацебо; Ptz=пертузумаб (Перьета); T=трастузумаб.

Перьета препаратын қабылдаған топта 4 жылдан соң инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалудың бағасы плацебо қабылдаған топтағы 90.6%-бен салыстырғанда 92.3% құрады. Бағалау сәтінде қадағалау уақытының медианасы 45.4 айды құрады.

Қосалқы топтардағы талдаудың нәтижелері

Перьета препаратының артықшылығын бастапқы талдау сәтінде пациенттердің қайталану қаупі жоғары қосалқы топтарында: лимфа түйіндерінің зақымдануымен

немесе аурудың гормон-рецептор-теріс статусымен пациенттерде айқынырақ болды (6 кестені қараңыз).

6 кесте: Пациенттердің лимфа түйіндерінің зақымдану статусы және гормон-рецепторлық статус¹ бойынша қосалқы топтарындағы тиімділік нәтижелері

Популяция	Инвазивтік ауру белгілерінсіз тірі қалу оқиғаларының саны / жалпы саны (%)		Стратификацияланбаған ҚА (СА 95%)
	Перьета+трастузумаб+химиотерапия	Плацебо+трастузумаб+химиотерапия	
Лимфа түйіндерінің статусы			
Оң	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	0.77 (0.62, 0.96)
Теріс	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	1.13 (0.68, 1.86)
Гормон-рецепторлық статус			
Оң	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	0.76 (0.56, 1.04)
Теріс	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	0.86 (0.66, 1.13)

¹ Берілген қосалқы топтардың көптеген салыстырулар үшін түзетулерсіз талдауы, сондықтан нәтижелер сипаттамалық болып есептеледі.

Лимфа түйіндерінің зақымдануымен қосалқы топтағы пациенттерде плацебо қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, Перьета препаратымен ем қабылдаған топта, инвазивтік ауру белгілерінсіз үш жылдық және төрт жылдық тірі қалу көрсеткіштері 89.9% және 86.7%-бен салыстырғанда, сәйкесінше, 92.0% және 90.2% құрады. Лимфа түйіндерінің зақымдануынсыз жоқ қосалқы топта, инвазивтік ауру белгілерінсіз үш жылдық және төрт жылдық тірі қалу көрсеткіштері 96.2% және 96.7%-бен салыстырғанда, сәйкесінше 97.5% және 98.4% құрады. Гормон-рецептор-теріс статуспен қосалқы топта инвазивтік ауру белгілерінсіз үш жылдық және төрт жылдық тірі қалу көрсеткіштері 91.0% және 88.7%-бен салыстырғанда, сәйкесінше 92.8% және 91.2% құрады. Гормон-рецептор-оң статуспен қосалқы топта инвазивтік ауру белгілерінсіз үш жылдық және төрт жылдық тірі қалу көрсеткіштері 93.0% және 91.6%-бен салыстырғанда, сәйкесінше 94.8% және 94.4% құрады.

Пациенттерге жүргізілген сауалнамаға негізделген нәтижелер (ПСНН)

Екінші ақырғы нүктелері жалпы денсаулық жағдайын пациенттердің хабарламалары бойынша бағалауды, негізгі және физикалық функцияларды, сондай-ақ, симптомдарының айқындығы көрсеткіштерін EORTC QLQ-C30 және EORTC QLQ-BR23 сауалнамаларын пайдаланып бағалауды қамтыды. Пациенттердің хабарламаларын талдаған кезде 10 балл айырмашылық клиникалық тұрғыдан елеуі болып есептелді.

Химиотерапия кезінде екі емдеу тобында да пациенттердің функционалдық жай-күйінің, жалпы денсаулық жағдайының және диарея статусының клиникалық тұрғыдан елеулі өзгерістері байқалған. Қазіргі сәтте функционалдық жай-күй көрсеткішінің бастапқы деңгейінен орташа төмендеуі Перьета препараты тобында -10.7 (95% СА -11.4, -10.0) және плацебо тобында -10.6 (95% СА -11.4, -9.9) құрады; жалпы денсаулық жағдайы көрсеткішінің төмендеуі Перьета препараты тобында -11.2 (95% СА -12.2, -10.2) және плацебо тобында -10.2 (95% СА -11.1, -9.2) құрады. Диарея айқындығының көрсеткіштері плацебо тобындағы +9.2%-бен (95% СА, 8.2, 10.2) салыстырғанда, Перьета препараты тобында +22.3 (95% СА 21.0, 23.6) дейін жақсарған.

Нәтижесінде, функционалдық және жалпы денсаулық жағдайының көрсеткіштері екі топта да таргеттік ем кезінде бастапқы мәндеріне қайтып келді. Диарея айқындығының

көрсеткіштері Перьета препараты тобында HER2-емінен кейін бастапқы мәндеріне қайтып келген. Зерттеу барысында химиотерапиямен біріктірілген трастузумабқа Перьета препарататын қосу жалпы негізгі функцияларға әсер етпеді.

Иммуногенділік

CLEOPATRA базалық зерттеуінде Перьета препараты еміне қарсы антиденелердің (АТА) бар-жоқтығын тестілеу бірнеше уақыт нүктелерінде жүргізілді. Перьета препаратын қабылдаған 3.3% (13/389) пациентте плацебо қабылдаған 6.7% (25/372) пациентте АТА анықталды. BERENICE зерттеуінде АТА бар-жоқтығына жүргізілген талдаудың оң нәтижелері Перьета препаратын қабылдаған 4.1% (16/392) пациентте алынды. Бұл пациенттердің бірде-біреуінде АТА-мен айқын байланысы бар анафилаксия/аса жоғары сезімталдық реакциялары туындамаған.

Балалар

Еуропаның Дәрілік заттар жөніндегі агенттігі Перьета препаратының балалар популяциясындағы барлық қосалқы топтарда сүт безі обырын емдеуде қолданылуын зерттеулердің нәтижелерін беруді талап етуден бас тартты (препараттың педиатрияда қолданылуы жөніндегі ақпарат алу үшін 4.2 тармағын қараңыз).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Популяциядағы фармакокинетикалық талдау түрлі клиникалық (I, II және III фазалардағы) зерттеулердегі, үдемелі қатерлі жаңа түзілімдердің түрлі типтері бар, Перьета препаратын монотерапия ретінде немесе пертузумабтың 2-ден 25 мг/кг дейінгі дозаларында, әр 3 апта сайын 30-60 минуттық венаішілік инфузия түрінде енгізілетін біріктірілімін қабылдаған 481 пациенттің деректерін пайдаланып жүргізілді.

Сіңірілуі

Перьета препараты венаішілік инфузия түрінде енгізіледі.

Таралуы

Клиникалық зерттеулердің барлығында орташа статистикалық пациентте орталық камерадағы (V_c) және шеткері камерадағы таралу көлемі (V_p) сәйкесінше 3.11 литр және 2.46 литрді құрады.

Биоөзгерісі

Пертузумабтың метаболизмі тікелей зерттелмеген. Антиденелер, негізінен, катаболикалық жолмен шығарылады.

Элиминациясы

Пертузумаб клиренсінің медианасы (CL) тәулігіне 0.235 л, ал жартылай шығарылу кезеңінің медианасы - 18 күнді құрады.

Дозаға тәуелділігі/тәуелсіздігі

Пертузумаб ұсынылатын дозалары ауқымында фармакокинетикасының дозаға тәуелді екендігін көрсетті.

Егде жастағы пациенттер

Фармакокинетикасына жүргізілген популяциялық талдаудан <65 жас шамасындағы пациенттер ($n=306$) мен ≥ 65 жас шамасындағы пациенттер ($n=175$) арасында пертузумаб фармакокинетикасындағы елеулі айырмашылықтар анықталған жоқ.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Перьета препаратының бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде қолданылуы арнайы зерттелген жоқ. Фармакокинетикасына жүргізілген популяциялық талдаудың нәтижелері бойынша бүйрек функциясының жеңіл (креатинин клиренсі [КК] 60-тан 90 мл/минутқа дейінгі, $N=200$) және орташа (КК 30-дан 60 мл/минутқа дейінгі, $N=71$) бұзылулары бар пациенттерде пертузумаб экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты (КК 90 мл/минуттан асатын, $N=200$) пациенттердегі осындаймен ұқсас болды. КК (КК 27-ден 244 мл/минутқа дейінгі ауқымында) мен пертузумаб экспозициясы арасында байланыс байқалмаған.

Пациенттердің басқа ерекше топтары

Популяциялық талдауда фармакокинетикалық параметрлердің жас шамасына, жынысқа және этникалық шығу тегіне (жапониялық еместермен салыстырғанда жапониялықтар) байланысты айырмашылықтар анықталған жоқ. Альбуминнің бастапқы концентрациясы мен құрғақ дене салмағы пертузумаб клиренсіне ықпал ететін анағұрлым елеулі ковариаталар болды. Альбуминнің бастапқы концентрациялары жоғарырақ пациенттерде клиренсі төмендеген және дене салмағы азырақ пациенттерде жоғарылаған. Алайда, Перьета препаратының ұсынылатын дозасы мен енгізу режимі қолданылған сезімталдық талдауының нәтижелерінен, тіпті, аталған ковариаталардың аса жоғары мәндерінде де, ксенотранспланттық модельдерде байқалған мақсатты тепе тең концентрацияларына жетуге елеулі ықпалы анықталмады. Сәйкесінше, аталған ковариаталарды ескере отырып пертузумабтың дозасын түзету қажет емес.

NEOSPHERE және APHINITY зерттеулерінде пертузумабтың фармакокинетикалық параметрлері алдыңғы популяциялық модельдің болжамды параметрлерімен салыстырымды болды. Сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттермен салыстырғанда, сүт безінің бастапқы обырымен пациенттерде пертузумаб фармакокинетикасында өзгешеліктер байқалған жоқ.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Пертузумабтың жануарларда фертильділікке ықпалын арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Ява макакаларында қайталанатын дозаларын енгізгендегі уыттылығын зерттеуде ерлердің ұрпақ өрбіту жүйесіне теріс ықпалы туралы біржақты тұжырым жасауға мүмкіндік болмады.

Репродуктивтік уыттылығын зерттеулер (гестация күні (ГК) 19 - 50 дейін) ява макакаларының буаз ұрғашыларында бастапқы 30-дан 150 мг/кг дейінгі дозаларында жүргізіліп, кейіннен 10-нан 100 мг/кг дейінгі дозалары аптасына 2 рет енгізілді. Ондай дозаларын тағайындағанда препарат экспозициясының адам үшін ұсынылған дозасын қолданғандағы C_{max} 2.5 – 20 есе асатын, клиникалық тұрғыдан маңызды жоғарылауы байқалған. Пертузумабты ГК19 - ГК50 дейін вена ішіне енгізу (органогенез кезінде) ГК25 - ГК70 дейінгі аралықта эмбриофетальді өлімнің дозаға тәуелді жоғарылауымен эмбриоуытты әсер берген. Эмбриофетальді өлімнің жиілігі 10, 30 және 100 мг/кг пертузумабты аптасына екі рет қабылдаған буаз ұрғашы маймылдарда сәйкесінше 33, 50 және 85% құраған, (адам үшін ұсынылған дозасынан 2.5 – 20 есе артық дозалары). Пертузумабты қабылдаған топтардың барлығында, ГК100 кесар тілігінен кейін олигогидроамнион, өкпе мен бүйректің салыстырмалы салмағының төмендеуі, сондай-ақ, бүйрек дамуының тежелгенін білдіретін бүйрек гипоплазиясы байқалған. Олигогидроамнионның салдары ретінде, өкпе гипоплазиясы (препаратты 30 мг/кг дозада қабылдаған топтағы 6-аудан 1, және препаратты 100 мг/кг дозада қабылдаған топтағы 2-еуден 1), қарыншааралық қалқаның ақаулары (препаратты 30 мг/кг дозада қабылдаған топтағы 6-аудан 1), қарынша қабырғасының жұқаруы (препаратты 100 мг/кг дозада қабылдаған топтағы 2-еуден 1) және сүйек тінінің аздаған ақаулары (сыртқы - препаратты 30 мг/кг дозада қабылдаған топтағы 6-аудан 3) байқалған. Пертузумабты қабылдаған барлық топтарда ұрпақтарындағы пертузумабтың экспозициясы анасының сарысуындағы ГД100 үшін экспозициясы деңгейінің 29%-ынан 40%-ына дейін құрады.

Ява макакаларының ұрғашыларында, жалпа алғанда, пертузумабты 150 мг/кг/дозаға дейінгі дозаларда апта сайын вена ішіне енгізудің жағымдылығы жақсы болды. 15 мг/кг және одан жоғары дозаларын енгізгенде мезгіл-мезгіл жеңіл дәрежелі диарея байқалған. Маймылдардың қосалқы тобында ұзақ уақыт бойы (апта сайын 7-ден 26 дозамына дейін) енгізу ауыр секреторлық диарея көріністеріне алып келген. Диарея инфузиялық регидратацияны қамтитын демеуші емнің көмегімен басылған (50 мг/кг/дозаны қабылдаған бір жануардағы этаназияны қоспағанда).

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

L-гистидин

Мұзды сірке қышқылы

Сахароза

Полисорбат 20

Инъекцияға арналған су

6.2 Үйлесімсіздігі

Перьета препаратын сұйылту үшін глюкозаның 5% ерітіндісін пайдаланбау керек, өйткені ол препараттың химиялық және физикалық тұрақсыздығына әкеп соқтырады.

Бұл дәрілік препаратты 4.2 тармағында көрсетілгендерден басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

6.3 Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Түпнұсқалық қаптамада, 2 °С-ден 8 °С-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

420 мг/14 мл препараттан 1 типті түссіз шыныдан жасалған, фторлы полимерден жасалған жабыны бар резеңке тығынмен тығындалған және «flip-off» пластик қақпағымен алюминий қалпақшасы бар құтыларға құйылған.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Дәрілік препараттың қоршаған ортаға түсуі азайтылуы тиіс. Дәрілік препараттың кез келген пайдаланылмаған мөлшерін және қалдықтарын белгіленген тәртіппен жою керек.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel Switzerland

тел. + 41 61 688 11 11

факс: 41 61 691 93 91

info@roche.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдарын мына мекенжайға жіберіңіз:

«Рош Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы

050020, Алматы қ., Луганский к-сі, 137 үй

Тел: +7 (727) 321 24 24

kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ -5 №021585

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ)

Алғашқы тіркелген күні: 14 тамыз 2015

Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 28 қыркүйек 2020

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді