

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от 21 января 2019 г.
№ N019408

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Перьета

Торговое название

Перьета

Международное непатентованное название

Пертузумаб

Лекарственная форма

Концентрат для приготовления инфузионного раствора 420 мг/14 мл

Состав

Один флакон содержит

активное вещество - пертузумаб 420 мг,

вспомогательные вещества: L-гистидин, кислота уксусная ледяная, сахара, полисорбат 20, вода для инъекций

Описание

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Моноклональные антитела. Пертузумаб.

Код АТХ L01XC13

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетика пертузумаба изучалась после внутривенного (в/в) введения длительностью 30-60 минут в различных дозах (от 2 до 25 мг/кг), вводимых каждые 3 недели, у пациентов с различными видами опухолей на поздней стадии.

Распределение

Объем распределения в центральной камере (ЦК) и периферической камере (ПК) составляет 3.11 л и 2.46 л, соответственно.

Метаболизм

Метаболизм пертузумаба не изучен. Как и другие антитела, пертузумаб преимущественно подвергается катаболизму.

Выведение

Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0.235 л/сут, период полувыведения ($T_{1/2}$) приблизительно равен 18 дням.

Линейность/нелинейность

Пертузумаб продемонстрировал линейную фармакокинетику в пределах рекомендуемого диапазона доз.

Пациенты пожилого и старческого возраста

Значительных различий фармакокинетики пертузумаба у пациентов ≥ 65 лет и у пациентов ≥ 75 лет не выявлено.

Пациенты с нарушением функции почек

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. Экспозиция пертузумаба у пациентов с легкой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) 60-90 мл/мин), средней (КК 30-60 мл/мин) аналогична таковой у пациентов с нормальной функцией почек (КК более 90 мл/мин). При КК от 27 до 244 мл/мин связи между КК и экспозицией пертузумаба не наблюдалось.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Фармакокинетические параметры препарата не зависят от возраста, пола, этнической принадлежности (японская и другие этнические группы), а также распространенности опухолевого процесса.

Начальная концентрация альбумина и значение сухой массы тела (масса тела за вычетом массы жировой ткани) оказывают незначительное влияние на клиренс пертузумаба. При этом необходимость коррекции дозы пертузумаба в зависимости от начальной концентрации альбумина или массы тела отсутствует.

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Перьета представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным доменом (субдоменом II) рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа (HER2). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептора эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептора эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Таким образом, препарат Перьета ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Ингибирование данных сигнальных путей способно

привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, препарат Перьета способствует активации антителозависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Препарат Перьета в монотерапии ингибирует пролиферацию опухолевых клеток человека. При применении препарата Перьета в комбинации с трастузумабом наблюдалось усиление противоопухолевой активности препарата на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2.

Иммуногенность

У пациентов, получавших терапию препаратом Перьета, были выявлены антитерапевтические антитела (АТА). Однозначная связь образования антител к препарату с развитием реакций анафилаксии/гиперчувствительности не установлена.

Показания к применению

Ранний рак молочной железы

В комбинации с трастузумабом и химиотерапией в:

- неоадьювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным местно-распространенным (включая воспалительную форму) раком молочной железы или раком молочной железы на ранней стадии с высоким риском рецидива
- адьювантной терапии взрослых пациентов с HER2-положительным ранним раком молочной железы с высоким риском рецидива

Метастатический рак молочной железы

В комбинации с трастузумабом и доцетакселом для лечения взрослых пациентов с HER2-положительным метастатическим или местнорецидивирующим неоперабельным раком молочной железы, не получавших ранее лечение (анти-HER2 терапию или химиотерапию) по поводу основного заболевания

Способ применения и дозы

Лечение препаратом Перьета должно проводиться под наблюдением опытного онколога, а также при наличии необходимых условий для купирования анафилактических реакций и проведения реанимационных мероприятий в полном объеме.

Перед началом лечения в обязательном порядке исследуют HER2-статус опухоли. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИHC) и/или степень амплификации ≥ 2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH). Следует использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Препарат Перьета вводят только внутривенно капельно!

Не вводить препарат струйно или болюсно!

Дозирование

Рекомендованная начальная нагрузочная доза препарата Перьета в количестве 840 мг вводится внутривенно капельно в течение 60 минут. Если первая инфузия переносилась хорошо, последующие инфузии поддерживающей дозы в количестве 420 мг вводят каждые 3 недели в течение 30 - 60 минут. После каждой инфузии препарата Перьета и до начала любого последующего вливания трастузумаба или доцетаксела рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30-60 минут.

Перьета и трастузумаб должны вводиться последовательно и не должны смешиваться в одном инфузионном пакете. Перьета и трастузумаб могут вводиться в любой последовательности. При введении трастузумаба в комбинации с препаратом Перьета рекомендуется придерживаться 3-недельной схемы в виде:

- внутривенной инфузии начальной нагрузочной дозы трастузумаба 8 мг/кг массы тела, с последующим введением каждые 3 недели поддерживающей дозы из расчета 6 мг/кг массы тела
- или
- введения фиксированной дозы (600 мг) подкожной лекарственной формы трастузумаба путем инъекции каждые 3 недели независимо от веса пациента.

Таксаны следует вводить после инфузий препарата Перьета и трастузумаба.

При комбинации с препаратом Перьета рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м², с последующим увеличением до 100 мг/м² в зависимости от выбранного режима и хорошей переносимости первоначальной дозы. Доцетаксел может быть назначен в дозе 100 мг/м² с начала терапии при 3-недельном режиме лечения, также в зависимости от выбранного режима. При назначении режима терапии на основе карбоплатина рекомендуемая доза доцетаксела составляет 75 мг/м² на протяжении всего курса (доза не должна увеличиваться). При назначении препарата Перьета в адьювантном режиме рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м² один раз в неделю на протяжении 12 циклов терапии.

Препарат Перьета и трастузумаб следует вводить после завершения полного цикла лечения антрациклинами.

Метастатический рак молочной железы

Препарат Перьета назначают в комбинации с трастузумабом и доцетакселом. Лечение препаратом Перьета и трастузумабом следует продолжать до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности.

Ранний рак молочной железы

Препарат Перьета назначают в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в неадьювантном режиме в течение 3-6 циклов в рамках лечения раннего рака молочной железы.

В адьювантном режиме препарат Перьета назначают в комбинации с трастузумабом на протяжении 1 года (до 18 циклов или до рецидива, или

до развития непереносимой токсичности, в зависимости от того, что наступит раньше) в рамках полной схемы лечения раннего рака молочной железы вне зависимости от сроков операции.

Лечение должно включать стандартную химиотерапию на основе антрациклинов и/или таксанов. Препараты Перьета и трастузумаб следует начинать вводить с первого дня цикла терапии с применением таксанов, а также продолжать введение после прекращения химиотерапии.

Задержки/пропуск в плановом введении

В случае задержки или пропуска доз следует руководствоваться рекомендациями, приведенными в Таблице 1 ниже.

Таблица 1. Рекомендации при задержке или пропуске доз

Период между введениями двух последовательных доз	Перьета	Трастузумаб	
		Внутривенное (в/в) введение	Подкожное (п/к) введение
< 6 недель	420 мг пертузумаба следует ввести в предельно короткий срок. Не следует ждать запланированного срока введения следующей дозы. После этого следует придерживаться изначально установленного графика.	Дозу 6 мг/кг лекарственной формы трастузумаба для в/в введения следует ввести в предельно короткий срок. Не следует ждать запланированного срока введения следующей дозы. После этого следует придерживаться изначально установленного графика.	Фиксированную дозу 600 мг лекарственной формы трастузумаба для п/к введения следует ввести в предельно короткий срок. Не следует ждать запланированного срока введения следующей дозы.
≥ 6 недель	Следует повторно ввести нагрузочную дозу пертузумаба 840 мг в виде 60-минутной инфузии с последующим введением поддерживающей дозы 420 мг каждые 3 недели	Следует повторно ввести нагрузочную дозу трастузумаба из расчета 8 мг/кг в виде 90-минутной инфузии с последующим в/в введением поддерживающей дозы из расчета 6 мг/кг каждые 3 недели	

Коррекция дозы

Снижение дозы препарата Перьета не рекомендуется.

Пациенты могут продолжать терапию в периоды обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, но за это время следует тщательно следить за возможными осложнениями нейтропении. Для рекомендаций по коррекции доз трастузумаба, доцетаксела и других препаратов химиотерапии следует обращаться к соответствующим инструкциям по медицинскому применению.

При прекращении терапии трастузумабом лечение препаратом Перьета следует отменить.

Дисфункция левого желудочка (включая застойную сердечную недостаточность)

Введение препаратов Перьета и трастузумаб должно быть приостановлено как минимум на 3 недели в случае развития признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности. Препарат Перьета следует отменить при подтверждении симптоматической сердечной недостаточности.

Пациенты с метастатическим раком молочной железы

Перед началом лечения показатель фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) должен составлять $\geq 50\%$. Лечение препаратами Перьета и трастузумаб следует приостановить на минимум 3 недели в случае если:

- снижение ФВЛЖ составляет ниже 40% ,
- значение ФВЛЖ составляет $40-45\%$ в сочетании со снижением $\geq 10\%$ ниже показателей, наблюдавшихся до лечения.

Возобновить лечение препаратами Перьета и трастузумаб можно в случае, если показатель ФВЛЖ восстановится до $>45\%$, или же будет составлять $40-45\%$, при этом снижение по отношению к показателям до лечения будет $<10\%$.

Пациенты с ранним раком молочной железы

Перед началом лечения показатель ФВЛЖ должен составлять $\geq 55\%$ ($\geq 50\%$ после завершения терапии антрациклинами). Лечение препаратами Перьета и трастузумаб следует приостановить на минимум 3 недели в случае если:

- значение ФВЛЖ составляет ниже 50% в сочетании со снижением $\geq 10\%$ ниже показателей, наблюдавшихся до лечения.

Возобновить лечение препаратами Перьета и трастузумаб можно в случае, если показатель ФВЛЖ восстановится до $>50\%$, при этом снижение по отношению к показателям до лечения будет $<10\%$.

Приготовление раствора для инфузий

Внимание: препарат Перьета несовместим с 5% раствором глюкозы!

Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата. Препарат Перьета нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными средствами.

Раствор препарата Перьета совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина. Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Препарат Перьета не содержит antimicrobных консервантов. В связи с этим необходимо предпринять меры предосторожности для сохранения

стерильности приготовленного раствора для инфузий.

Из флакона (флаконов) следует отобрать весь жидкий концентрат и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9 % раствора натрия хлорида. Концентрация готового раствора составляет приблизительно 3.02 мг/мл (840 мг/278 мл) для нагрузочной дозы и 1.59 мг/мл (420 мг/264 мл) для поддерживающей дозы.

Затем инфузионный пакет необходимо осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением препарат следует проверить визуально на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят тотчас после его приготовления.

Неиспользованный препарат и прочие отходы утилизируют в соответствии с требованиями медицинского учреждения.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

Частота возникновения и распространенность нежелательных явлений (НЯ) варьирует в зависимости от использования препарата Перьета в качестве монотерапии или одновременного введения с противоопухолевыми препаратами.

В Таблице 2 приведена информация о нежелательных явлениях, наблюдавшихся при применении препарата Перьета в комбинации с доцетакселом и трастузумабом у пациентов с метастатическим раком молочной железы; при назначении препарата Перьета в неoadъювантном режиме пациентам с местно-распространенным, включая воспалительную форму, или ранним раком молочной железы в комбинации с трастузумабом и химиотерапией; при применении препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и антрациклинами или таксанами у пациентов с ранним раком молочной железы.

Поскольку препарат Перьета применялся в комбинации с трастузумабом и химиотерапией, трудно установить причинную связь нежелательного явления с конкретным лекарственным средством.

Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация (MedDRA): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), неизвестно (не может быть оценено по имеющимся данным).

Очень часто:

- назофарингит
- фебрильная нейтропения*, нейтропения, лейкопения, анемия
- инфузионные реакции^o
- снижение аппетита
- бессонница
- периферическая нейропатия, головная боль, субъективное расстройство вкуса, периферическая сенсорная нейропатия,

- головокружение, парестезии
- повышенное слезотечение
 - приливы
 - кашель, носовое кровотечение, одышка
 - диарея, рвота, стоматит, тошнота, запор, диспепсия, боль в животе
 - алопеция, сыпь, нарушение роста ногтей, зуд, сухость кожи
 - миалгия, артралгия, боль в конечностях
 - мукозит, периферические отеки, гипертермия, усталость, астения

Часто:

- паронихий, инфекции верхних дыхательных путей
- гиперчувствительность[°], чувствительность к препарату[°]
- дисфункция левого желудочка
- озноб, боли, отеки

Нечасто:

- анафилактическая реакция[°]
- застойная сердечная недостаточность
- интерстициальная болезнь легких, плевральный выпот

Редко:

- синдром выброса цитокинов^{°°}
- синдром лизиса опухоли

* Включая нежелательные явления с летальным исходом

[°] Гиперчувствительность/анафилактическая реакция - на основе группы терминов.

^{°°} Инфузионная реакция/синдром выброса цитокинов включает в себя ряд различных терминов во временном интервале, см. ниже «Описание отдельных нежелательных явлений».

Описание отдельных нежелательных явлений

Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)

ДЛЖ наблюдается чаще при лечении по схеме «Перьета + трастузумаб + доцетаксел», чем в схеме «трастузумаб + доцетаксел». Был отмечен один случай симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность) при применении схемы «Перьета + трастузумаб».

Частота случаев ДЛЖ сопоставима при лечении по схемам «Перьета + трастузумаб + ФЕС» (за которыми следовал прием препарата Перьета в сочетании с трастузумабом и доцетакселом), «Перьета + трастузумаб + доцетаксел» после ФЕС, а также при лечении по схеме «Перьета + химиотерапия» (доцетаксел, карбоплатин и трастузумаб). Частота симптоматической ДЛЖ одинакова при применении комбинации «Перьета + трастузумаб + доцетаксел» после ФЕС (за исключением 1 пациента, который перенес симптоматическую ДЛЖ во время лечения по схеме ФЕС до начала терапии комбинацией «Перьета + трастузумаб + доцетаксел»), а также при назначении комбинации «Перьета + химиотерапия». При применении комбинации «Перьета + трастузумаб + ФЕС», за которыми следовал прием препарата Перьета в сочетании с трастузумабом и

доцетакселом, симптоматическая ДЛЖ не наблюдалась.

Симптоматическая ДЛЖ (степень 3-4 по NCI-CTCAE, версия 4) зарегистрирована при назначении режима «доксорубицин + циклофосфамид» (АС) с последующим назначением препарата Перьета с трастузумабом и паклитакселом. При лечении по схеме FEC с последующей терапией препаратом Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом случаев развития симптоматической ДЛЖ не зарегистрировано. Бессимптомная ДЛЖ (снижение ФВЛЖ по NCI-CTCAE, версия 4) наблюдается чаще при лечении доксорубицином и циклофосфамидом, с последующей терапией препаратом Перьета + трастузумаб + паклитаксел, чем при терапии по схеме FEC, с последующим назначением препарата Перьета в комбинации с трастузумабом и доцетакселом.

Большинство случаев симптоматической ДЛЖ (класс III-IV по NYHA) наблюдалось у пациентов, получавших терапию антрациклинами. Бессимптомное или умеренно выраженное симптоматическое (класс II по NYHA) снижение ФВЛЖ на 10%-50% от исходного уровня зарегистрировано у пациентов, получавших препарат Перьета. У большей части пациентов показатели ФВЛЖ восстановились.

Инфузионные реакции

Инфузионной реакцией считается любое зарегистрированное событие: аллергическая реакция, анафилактическая реакция, острая инфузионная реакция или синдром выброса цитокинов, произошедшее во время инфузии или в течение суток после инфузии. Степень тяжести большинства зарегистрированных инфузионных реакций варьирует от легкой до умеренной. Наиболее распространенными инфузионными реакциями, в том числе при назначении препарата Перьета в неoadъювантном и адъювантном режимах в один день с другими препаратами схем химиотерапии, являются гипертермия, озноб, усталость, головная боль, астения, реакции гиперчувствительности и рвота.

Во время второго цикла, при введении препарата Перьета с другими препаратами схем терапии в один и тот же день, наиболее распространенными инфузионными реакциями были утомляемость, субъективное расстройство вкуса, лекарственная гиперчувствительность, миалгия и рвота.

Реакции гиперчувствительности/реакции анафилаксии

При применении препарата Перьета отмечены реакции анафилаксии.

Большая часть реакций гиперчувствительности были от легкой до умеренной степени тяжести, купировавшимися в результате соответствующего лечения. На основании изменений, внесенных в схему лечения, была установлена связь большинства реакций с инфузиями доцетаксела.

Реакции гиперчувствительности/анафилактических реакций, в том числе реакции 3-4 степени тяжести по NCI-CTCAE, чаще зарегистрированы при применении комбинации «Перьета + трастузумаб + химиотерапия».

Фебрильная нейтропения

Частота развития фебрильной нейтропении была наиболее высокой в первом цикле терапии и постепенно снижалась при последующих инфузиях. Фебрильная нейтропения наблюдается чаще среди пациентов из Азии по сравнению с пациентами других рас и из других географических регионов.

Фебрильная нейтропения наблюдалась чаще у пациентов, получавших препараты Перьета, трастузумаб и химиотерапию в неоадьювантном режиме, чем у пациентов, получавших препараты Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после химиотерапии по схеме FES. Частота случаев фебрильной нейтропении была выше у пациентов, получивших 6 циклов препарата Перьета по сравнению с пациентами, получившими 3 цикла препарата Перьета, независимо от схемы химиотерапии.

Диарея

Большинство зарегистрированных случаев было от легкой до умеренной степени тяжести и наблюдалось во время первых циклов лечения. Средняя продолжительность самого длинного эпизода составила 18 дней. Профилактический прием противодиарейных препаратов оказывал положительное действие.

Сыпь

Большинство случаев сыпи были 1 или 2 степени тяжести, наблюдались в течение первых двух циклов и реагировали на стандартное местное или пероральное медикаментозное лечение акне.

Отклонения, выявленные при лабораторных исследованиях

Нейтропения 3-4 степени согласно NCP-CTCAE, версия 3, развивается реже при назначении препарата Перьета с трастузумабом и доцетакселом в неоадьювантном режиме по сравнению с применением только трастузумаба и доцетаксела.

Нейтропения 3-4 степени согласно NCI-CTCAE, версия 3, развивается чаще у пациентов, получающих препарат Перьета + трастузумаб + химиотерапию в неоадьювантном режиме, чем у пациентов, получающих препараты Перьета, трастузумаб и доцетаксел в неоадьювантном режиме после терапии по схеме FES.

Нейтропения 3-4 степени согласно NCI-CTCAE, версия 3, развивается одинаково часто у пациентов, получающих препарат Перьета + трастузумаб + химиотерапию, и у пациентов, получающих только трастузумаб и химиотерапию.

Противопоказания

- гиперчувствительность к пертузумабу и/или вспомогательным ингредиентам препарата
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет

Лекарственные взаимодействия

Признаков фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом или между пертузумабом и доцетакселом не выявлено. Результаты популяционного анализа также не выявили лекарственного взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом или между пертузумабом и доцетакселом.

Фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и каким-либо из совместно назначаемых препаратов (доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин и эрлотиниб) не наблюдалось. Фармакокинетика пертузумаба при совместном применении с перечисленными противоопухолевыми препаратами аналогична таковой при назначении препарата Перьета в монотерапии.

Особые указания

С целью улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств, следует разборчиво указывать торговое наименование, а также номер серии вводимого препарата в истории болезни пациента.

Нарушение функции левого желудочка

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета, наблюдалось снижение ФВЛЖ. Симптоматическая дисфункция левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) наблюдается чаще у пациентов, получающих препарат Перьета в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с пациентами, получающими трастузумаб и химиотерапию. У пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше. Симптоматическая сердечная недостаточность чаще наблюдается у пациентов, получающих химиотерапию антрациклинами в адьювантном режиме.

Эффективность и безопасность препарата Перьета у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <50%; застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при ранее наблюдавшемся снижении ФВЛЖ до значений <50% в ходе адьювантной терапии трастузумабом; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии, или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м² не изучались.

ФВЛЖ следует оценивать перед началом терапии препаратом Перьета, а также определять на фоне лечения на регулярной основе (1 раз во время терапии в неоадьювантном режиме и через каждые 12 недель при лечении метастатического рака молочной железы). Если ФВЛЖ составляет менее 40% или 40-45% в сочетании со снижением на $\geq 10\%$ от исходного уровня до лечения, применение препарата Перьета и трастузумаба следует приостановить. Если после повторной оценки значение ФВЛЖ не

повысится или произойдет его дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Перьета и трастузумаба, если только не будет решено, что преимущества их применения для конкретного пациента превосходят возможные риски.

Перед началом терапии препаратом Перьета и антрациклинами следует тщательно оценить риск кардиотоксичности в каждом индивидуальном случае. Учитывая фармакологические свойства пертузумаба и антрациклинов, следует ожидать повышения риска кардиотоксичности при одновременном использовании данных препаратов по сравнению с их последовательным использованием.

Данные по безопасности одновременного назначения препарата Перьета и антрациклинов ограничены.

Инфузионные реакции

При применении препарата Перьета возможно развитие инфузионных реакций. При введении препарата следует тщательно наблюдать за пациентом на протяжении первой инфузии и в течение 60 минут после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30-60 минут после их окончания. При развитии клинически значимой реакции на инфузию следует замедлить скорость инфузии или прервать ее и провести соответствующие лечебные мероприятия. Тщательное наблюдение за пациентом и оценка его состояния рекомендуются до полного разрешения симптомов. У пациентов с тяжелыми инфузионными реакциями следует оценить необходимость полной отмены препарата с учетом степени тяжести наблюдавшейся реакции и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией.

Реакции гиперчувствительности/реакции анафилаксии

Необходимо обеспечить тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития реакций гиперчувствительности. Имеются сообщения о развитии тяжелых реакций гиперчувствительности, включая анафилаксию, при применении препарата Перьета. Для экстренного принятия мер в отношении устранения подобных реакций необходимо обеспечить наличие лекарственных препаратов и оборудования для оказания экстренной помощи. Препарат Перьета должен быть отменен в случае развития реакций гиперчувствительности (анафилаксии) 4 степени в соответствии с NCI-CTCAE, бронхоспазма или острого респираторного дистресс-синдрома. Препарат Перьета противопоказан пациентам с известной чувствительностью к пертузумабу или к любому из вспомогательных веществ препарата.

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получавших препараты Перьета, трастузумаб и доцетаксел, повышен риск развития фебрильной нейтропии по сравнению с пациентами, получавшими только трастузумаб и доцетаксел, особенно в течение первых 3 циклов лечения. Более высокая частота развития фебрильной нейтропии у пациентов, получавших препарат Перьета, была связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных

пациентов. Следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

Диарея

Пертузумаб может вызвать выраженную диарею. Диарея чаще наблюдается при совместном лечении с таксанами, а также у пациентов старше 65 лет. В случае диареи необходимо назначить лечение в соответствии с локальными протоколами; возможно назначение лоперамида, введение растворов с целью восполнения водно-электролитного баланса, особенно пожилым пациентам, а также в случаях выраженной или продолжительной диареи. При отсутствии улучшения, приостановить терапию пертузумабом. После купирования диареи лечение пертузумабом можно возобновить.

Пациенты пожилого возраста

Какие-либо существенные различия в показателях безопасности и эффективности применения препарата Перьета у пожилых пациентов в возрасте 65-75 лет и пациентов младше 65 лет не наблюдались, за исключением случаев диареи, чаще наблюдавшихся у пациентов 65 лет и старше. Коррекция дозы у пациентов старше 65 лет не требуется. Имеются ограниченные данные о применении препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести коррекция дозы препарата Перьета не требуется. Данные о фармакокинетике препарата у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью рекомендаций ограничены.

Нарушение функции печени

Эффективность и безопасность препарата Перьета у пациентов с нарушением функции печени не изучалась.

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность препарата Перьета у пациентов младше 18 лет не изучалась.

Инфузионные реакции

При развитии инфузионных реакций скорость инфузии следует замедлить или остановить. Инфузию можно возобновить после разрешения симптомов. Для купирования симптомов можно применить кислород, бета-агонисты, антигистаминные препараты, струйное внутривенное введение жидкостей и жаропонижающие средства.

Реакции гиперчувствительности / анафилактические реакции

Инфузию следует немедленно прервать при развитии реакции гиперчувствительности (анафилаксии) 4 степени по NCI-CTCAE, бронхоспазма или острой дыхательной недостаточности.

Беременность и лактация

Имеются ограниченные данные о применении препарата у беременных женщин. Применение препарата Перьета противопоказано при

беременности, а также женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Поскольку IgG секретируется с грудным молоком, а вероятные воздействия на ребенка неизвестны, должно быть принято решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении лечения препаратом, в зависимости от оценки соотношения польза-риск.

Влияние на репродуктивную функцию

Пертузумаб обладает репродуктивной токсичностью.

Контрацепция

Женщинам детородного возраста во время лечения препаратом Перьета и, как минимум, в течение 6 месяцев после окончания лечения необходимо использовать надежные методы контрацепции. Применение препарата Перьета не рекомендуется женщинам с репродуктивным потенциалом, не использующим контрацепцию.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Учитывая возможность развития инфузионных реакций, пациентам следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и выполнении работ, требующих повышенной концентрации внимания.

Передозировка

Максимальная переносимая доза препарата Перьета не установлена. Однократные дозы, превышающие 25 мг/кг (1727 мг), не изучались.

В случае передозировки необходимо внимательно наблюдать за пациентами с целью обнаружения признаков или симптомов нежелательных реакций и назначения соответствующего симптоматического лечения.

Форма выпуска и упаковка

По 420 мг/14 мл препарата во флаконы бесцветного стекла типа 1, укупоренные резиновой пробкой с покрытием из фтористого полимера, и алюминиевым колпачком с пластиковой крышечкой «flip-off».

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Рош Диагностикс ГмбХ., Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Упаковщик

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Держатель регистрационного удостоверения

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Базель, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Рош Казахстан»

050020, г. Алматы, ул. Луганского, 137

Тел.: +7 (727) 321 24 24

e-mail: kz.safety@roche.com, kz.quality@roche.com