

## **ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного препарата

**ПЕРЬЕТА®**

### **Регистрационный номер**

ЛП-002034

### **Торговое наименование**

Перьета®

### **Международное непатентованное наименование**

Пертузумаб

### **Лекарственная форма**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **Состав**

1 флакон содержит:

*действующее вещество:* пертузумаб – 420 мг;

*вспомогательные вещества:* L-гистидин – 43.5 мг, уксусная кислота ледяная – 9.2 мг, сахароза – 575.1 мг, полисорбат 20 – 2.8 мг, вода для инъекций до 14 мл.

Концентрация пертузумаба 30 мг/мл.

### **Описание**

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

### **Фармакотерапевтическая группа**

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

### **Код АТХ**

[L01XC13]

### **Фармакологические свойства**

#### ***Фармакодинамика***

#### **Механизм действия**

Пертузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с отвечающим за димеризацию внеклеточным субдоменом II HER2 (рецептора эпидермального фактора роста человека 2-го типа). Связывание пертузумаба с субдоменом II блокирует процесс лиганд-зависимой гетеродимеризации HER2 с другими белками семейства HER, включая EGFR (рецептор эпидермального фактора роста человека), HER3 (рецептор эпидермального фактора роста человека 3-го типа) и HER4 (рецептор эпидермального фактора роста человека 4-го типа). Таким образом, пертузумаб ингибирует лиганд-инициированную передачу внутриклеточных сигналов по двум основным сигнальным путям: путь митоген-активированной протеинкиназы (MAP) и путь фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Угнетение данных сигнальных путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

Молекулярная масса пертузумаба составляет около 148 кДа, и ожидается, что, как и другие моноклональные антитела, пертузумаб практически не проходит через гематоэнцефалический барьер.

Пертузумаб в виде моноагента ингибирует пролиферацию клеток опухоли человека. Показано усиление противоопухолевой активности пертузумаба на моделях ксенотрансплантатов с гиперэкспрессией HER2 при его применении в комбинации с трастузумабом.

### ***Иммуногенность***

У 6.7% больных метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 3.3% больных, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитела к препарату Перьета®.

На фоне терапии раннего рака молочной железы у 4.1% пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем препарат Перьета® в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, или получавших терапию препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, были обнаружены антитела к препарату Перьета®. Однозначная связь образования антител к пертузумабу с развитием анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была установлена ни у одного из пациентов.

Результаты анализа иммуногенности в значительной степени зависят от различных факторов, таких как чувствительность и специфичность анализа, методология проведения анализа, манипуляции с забранными образцами, время забора образцов, сопутствующие препараты и характер основного заболевания. Исходя из этих соображений, сравнение частоты обнаружения антител к пертузумабу и частоты обнаружения антител к другим биологическим препаратам может оказаться неинформативным.

### ***Фармакокинетика***

Изучалась фармакокинетика пертузумаба после внутривенного (в/в) введения в различных дозах (от 2 до 25 мг/кг) у пациентов с различными видами опухоли.

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показания.

Фармакокинетические параметры не зависят от возраста, пола и этнической принадлежности (японская и другие этнические группы).

Начальная концентрация альбумина и величина «тощей массы тела» (величина, характеризующая массу 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.

Различий в фармакокинетике пертузумаба у пациентов с ранним раком молочной железы и метастатическим раком молочной железы нет.

### ***Всасывание***

Пертузумаб вводится в/в.

### ***Распределение***

Согласно данным всех клинических исследований, объем распределения в периферической камере ( $V_p$ ) составляет 2.46 л, а в центральной камере ( $V_c$ ) – 3.11 л у среднестатистического пациента.

### ***Метаболизм***

Метаболизм пертузумаба не изучался. 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.

### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

*Пациенты пожилого и старческого возраста*

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого ( $\geq 65$  лет) и старческого ( $\geq 75$  лет) возраста не проводилось. По результатам популяционного анализа, возраст не оказывает влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов с почечной недостаточностью не проводилось. По результатам популяционного анализа, почечная недостаточность легкой (клиренс креатинина (КК) 60-90 мл/мин), средней (КК 30-60 мл/мин), тяжелой и терминальной степени (КК  $< 30$  мл/мин) не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба. Однако данные для пациентов со средней, тяжелой и терминальной степенью почечной недостаточности ограничены.

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Изучение фармакокинетики пертузумаба у больных с нарушением функции печени не проводилось.

### **Показания к применению**

#### *Метастатический рак молочной железы*

В комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом или местно-рецидивирующем, неоперабельном раке молочной железы с опухолевой гиперэкспрессией HER2 при отсутствии ранее проводимой HER2 специфичной терапии или химиотерапии по поводу метастатического заболевания.

#### *Неметастатический рак молочной железы*

В комбинации с трастузумабом и химиотерапией:

- в качестве неоадьювантной терапии при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем (первично-операбельном) раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы;
- в качестве адьювантной терапии раннего (первично-операбельного) рака молочной железы с гиперэкспрессией HER2 с высоким риском рецидива.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к пертузумабу и к другим компонентам препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

Значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения  $< 50\%$ .

Застойная сердечная недостаточность в анамнезе.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения препарата Перьета<sup>®</sup>, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

Предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата  $>360$  мг/м<sup>2</sup>.

Нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались).

### **С осторожностью**

Снижение ФВЛЖ до уровня  $<50\%$  на фоне предшествующей адьювантной терапии трастузумабом. Предшествующее лечение антрациклинами или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; при нарушениях функции почек.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих препарат, на фоне применения препарата Перьета<sup>®</sup> и в течение 6 месяцев после введения последней дозы, должны использовать эффективные методы контрацепции.

В доклинических исследованиях препарата Перьета<sup>®</sup> у яванских макак в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Таким образом, применение препарата Перьета<sup>®</sup> беременными женщинами может оказывать отрицательное воздействие на плод согласно данным доклинических исследований препарата и в силу его механизма действия.

Влияние препарата Перьета<sup>®</sup> на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

### **Способ применения и дозы**

#### ***Общие рекомендации***

До начала лечения препаратом Перьета<sup>®</sup> необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (ИНС) и/или степень амплификации  $\geq 2.0$  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<sup>®</sup> должен вводиться квалифицированным медицинским персоналом. Препарат предназначен для введения как в амбулаторно-поликлинических, так и в стационарных условиях.

**Препарат Перьета<sup>®</sup> вводят только внутривенно капельно! Вводить препарат внутривенно струйно или болюсно нельзя!**

Длительность инфузии при введении первой дозы должна составлять 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие можно проводить на протяжении 30-60 минут.

### ***Метастатический рак молочной железы (РМЖ) и неметастатический РМЖ***

*Нагрузочная доза* препарата Перьета<sup>®</sup> составляет 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Далее через 3 недели и каждые 3 недели вводится *поддерживающая доза* препарата Перьета<sup>®</sup> 420 мг в виде 30-60 минутной инфузии. После завершения каждой инфузии препарата Перьета<sup>®</sup> рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30-60 минут. Период наблюдения должен быть завершен до момента последующего введения трастузумаба или химиотерапии.

Препарат Перьета<sup>®</sup> и трастузумаб должны применяться только последовательно. Препарат Перьета<sup>®</sup> и трастузумаб можно вводить в любой последовательности.

При применении в комбинации с препаратом Перьета<sup>®</sup> рекомендуются следующие режимы дозирования трастузумаба:

- в виде внутривенной капельной инфузии: *нагрузочная доза* - 8 мг/кг массы тела в течение 90 минут; затем через 3 недели и каждые последующие 3 недели вводится *поддерживающая доза* - 6 мг/кг массы тела в течение 30-90 минут.

ИЛИ

- подкожно (п/к): фиксированная доза 600 мг каждые 3 недели независимо от массы тела пациента; *нагрузочная доза* не требуется.

### **Препараты группы таксанов**

У пациентов, получающих таксаны, препарат Перьета<sup>®</sup> и трастузумаб следует вводить до введения таксана.

При применении в комбинации с препаратом Перьета<sup>®</sup> рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии, после чего препарат следует вводить каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела в последующих циклах может быть увеличена до 100 мг/м<sup>2</sup>, если пациент одновременно не получает карбоплатин.

### Антрациклины

У пациентов, получающих лечение по схеме на основе антрациклинов, препарат Перьета<sup>®</sup> и трастузумаб следует вводить после завершения полного курса антрациклинов.

### **Метастатический РМЖ**

При появлении признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности лечение препаратом Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и доцетакселом следует прекратить.

В рамках комбинированной терапии изучено применение доцетаксела в течение, как минимум, первых 6 циклов при отсутствии признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Решение о продолжении применения доцетаксела свыше 6 циклов принималось лечащим врачом.

Лечение препаратом Перьета<sup>®</sup> и трастузумабом можно продолжать и в случае отмены доцетаксела.

### **Неметастатический РМЖ**

В качестве **неоадъювантной терапии** (до проведения хирургической операции) препарат Перьета<sup>®</sup> рекомендуется вводить в течение 3-6 циклов в комбинации с трастузумабом и химиотерапией в соответствии с выбранной схемой лечения (см ниже).

Применение препарата Перьета<sup>®</sup>, трастузумаба и химиотерапии в качестве неоадъювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 4 цикла терапии препаратом Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и доцетакселом, затем 3 цикла постоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (ФЕС);
- 3 или 4 цикла предоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, затем 3 или 4 цикла терапии препаратом Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и доцетакселом;
- 6 циклов терапии препаратом Перьета<sup>®</sup>, трастузумабом и доцетакселом в комбинации с карбоплатином (**увеличение дозы доцетаксела выше 75 мг/м<sup>2</sup> не рекомендовано**).
- 4 цикла предоперационной терапии доксорубицином и циклофосфамидом каждые 2 недели (химиотерапия с сокращенными интервалами), затем 4 предоперационных цикла терапии препаратом Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и паклитакселом.

### **Паклитаксел**

При применении в комбинации с препаратом Перьета<sup>®</sup> рекомендуемая доза паклитаксела составляет 80 мг/м<sup>2</sup> в виде внутривенной инфузии 1 раз в неделю.

Пациентам, начавшим применение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве неoadъювантной терапии, следует продолжать лечение препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве адъювантной терапии для завершения лечения продолжительностью 1 год.

*В качестве адъювантной терапии* (после проведения хирургической операции) препарат Перьета® следует вводить в комбинации с трастузумабом до момента, когда общая продолжительность терапии составит 1 год (максимум 18 циклов), или до прогрессирования заболевания, или до развития неприемлемой токсичности, в зависимости от того, что произойдет раньше.

Препарат Перьета® в комбинации с трастузумабом применяют в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы, включающей стандартную химиотерапию на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащей терапией или без нее. Введение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом следует начинать в день 1 первого цикла таксан-содержащей химиотерапии и продолжать, в том числе и в случае отмены химиотерапии.

Применение препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы изучено в составе следующих схем лечения:

- 3 или 4 цикла терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (FEC) или фторурацилом, доксорубицином и циклофосфамидом (FAC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 4 цикла терапии доксорубицином и циклофосфамидом (AC) или эпирубицином и циклофосфамидом (EC), затем 3 или 4 цикла терапии доцетакселом или 12 циклов терапии паклитакселом 1 раз в неделю;
- 6 циклов терапии доцетакселом в комбинации с карбоплатином.

#### ***Пропуск в плановом введении***

Рекомендации в случае пропуска в плановом введении представлены в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендации в случае пропуска в плановом введении.

Время между двумя последовательными введениями	Перьета®	Трастузумаб	
		в/в	п/к
<6 недель	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 420 мг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат в/в в дозе 6 мг/кг, не ожидая следующего планового введения.	Следует как можно быстрее ввести препарат п/к в фиксированной дозе 600 мг, не дожидаясь



≥6 недель	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 840 мг в виде 60 минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60 минутной внутривенной капельной инфузии.	Следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг в виде ~90 минутной внутривенной капельной инфузии. Затем продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели в виде 30-90 минутной внутривенной инфузии.	следующего планового введения.
-----------	---	--	--------------------------------

### **Коррекция дозы**

Не рекомендуется снижение дозы препарата Перьета® и трастузумаба (см. соответствующую инструкцию по медицинскому применению).

Препарат Перьета® следует отменить в случае отмены лечения трастузумабом.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, терапия может быть продолжена при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией.

Указания по модификации дозы препаратов для химиотерапии приводятся в инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

### **Нарушение функции левого желудочка**

Таблица 2. Рекомендации по дозированию при дисфункции левого желудочка.

	ФВЛЖ до начала терапии	Мониторинг ФВЛЖ каждые:	Приостановить введение препарата Перьета® и трастузумаба как минимум на 3 недели в случае снижения ФВЛЖ до уровня:		Возобновить введение препарата Перьета® и трастузумаба после 3-х недель в случае восстановления ФВЛЖ до уровня:	
Метастатический РМЖ	≥ 50%	~12 недель	в каждом из случаев ниже		в каждом из случаев ниже	
			<40%	40%-45%, при условии, что ФВЛЖ снизилась на ≥10%	>45%	40%-45%, при условии, что ФВЛЖ снизилась на <10% по отношению к

				по отношению к значениям до начала терапии		значениям до начала терапии
Неметастатический РМЖ	$\geq 55\%*$	~12 недель (однократно во время неoadъювантной терапии)	$< 50\%$ , при условии, что ФВЛЖ снизилась на $\geq 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	в каждом из случаев ниже		
				$\geq 50\%$	При условии, что ФВЛЖ снизилась на $< 10\%$ по отношению к значениям до начала терапии	

\*Необходимым условием начала терапии препаратом Перьета<sup>®</sup> и трастузумабом после предшествующей химиотерапии антрациклинами является значение ФВЛЖ  $\geq 50\%$ .

#### *Инфузионные реакции*

Следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение препарата при развитии инфузионной реакции.

#### *Реакции гиперчувствительности/анафилаксии*

Следует немедленно прервать введение препарата и полностью отменить терапию в случае развития серьезной реакции гиперчувствительности (например, анафилаксии).

#### **Особые указания по дозированию**

##### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

Коррекция дозы у пациентов  $\geq 65$  лет не требуется.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

Коррекции дозы препарата Перьета<sup>®</sup> у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести не требуется. Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК  $< 30$  мл/мин) ограничены, поэтому дать специальные указания по дозированию не представляется возможным.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

Эффективность и безопасность препарата Перьета<sup>®</sup> у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

##### *Пациенты детского возраста*

Эффективность и безопасность препарата Перьета<sup>®</sup> у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

### ***Приготовление раствора для инфузий***

Во избежание случайной ошибки необходимо проверить этикетку на флаконе и убедиться, что вы используете препарат Перьета®.

*Внимание!* Препарат Перьета® не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета®.

Препарат Перьета® следует разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида.

Препарат Перьета® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Перьета® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида (ПВХ), полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

*Подготовка препарата к введению* должна проводиться в асептических условиях.

Препарат Перьета® не содержит antimicrobных консервантов. В связи с этим необходимо принять меры предосторожности для сохранения стерильности приготовленного раствора для инфузий. Флакон препарата Перьета® предназначен для однократного использования.

Из флакона (флаконов) следует отобрать 14 мл жидкого концентрата и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

Номинальная концентрация готового раствора составляет 3.0 мг/мл для нагрузочной и 1.6 мг/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.

В исключительных случаях приготовленный раствор может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.

### ***Побочное действие***

При применении в комбинации с различными противоопухолевыми препаратами профиль безопасности препарата Перьета® остается неизменным, однако частоты и типы наиболее частых нежелательных реакций отличаются от таковых при монотерапии препаратом Перьета®.

*Метастатический РМЖ и неметастатический РМЖ*

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при изучении препарата Перьета® в следующих режимах:

- в комбинации с трастузумабом и доцетакселом при метастатическом раке молочной железы;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами в качестве неoadъювантной терапии местно-распространенного, отечно-инфильтративного или раннего рака молочной железы;
- в комбинации с трастузумабом и химиотерапией на основе таксана в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы.

Поскольку препарат Перьета® использовался в комбинации с трастузумабом и химиотерапевтическими препаратами, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между нежелательным явлением и конкретным препаратом. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ) и очень редко ( $< 1/10000$ ).

Наиболее часто ( $\geq 30\%$ ) в опорных клинических исследованиях отмечались следующие нежелательные реакции: диарея, алопеция, тошнота, повышенная утомляемость, нейтропения и рвота. Наиболее часто ( $\geq 10\%$ ) наблюдавшимися нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE), были нейтропения и фебрильная нейтропения.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – нейтропения, анемия, фебрильная нейтропения (в том числе с летальным исходом), лейкопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* очень часто – инфузионные реакции; часто – гиперчувствительность; нечасто – анафилактические реакции; редко – синдром высвобождения цитокинов.

*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение аппетита.

*Нарушения психики:* очень часто – бессонница.

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), головная боль, периферическая нейропатия, головокружение, парестезия.

*Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – повышенное слезоотделение.

*Нарушения со стороны сердца:* часто – нарушение функции левого желудочка; нечасто – застойная сердечная недостаточность.

*Нарушения со стороны сосудов:* очень часто – «приливы».

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто – носовое кровотечение, кашель, одышка; нечасто – плевральный выпот, интерстициальная болезнь легких.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит, запор, диспепсия.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция, сыпь, патология ногтей, зуд, сухость кожи; часто – паронихий.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – артралгия, миалгия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень часто – повышенная утомляемость, воспаление слизистых оболочек различной локализации, астения, повышение температуры тела, периферические отеки, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), назофарингит; часто – инфекции верхних дыхательных путей, озноб. Ниже представлена более подробная информация об отдельных нежелательных реакциях.

#### *Дисфункция левого желудочка*

У пациентов с метастатическим раком молочной железы частота дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) и частота симптоматической ДЛЖ на фоне применения препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (6.6% и 1.5%, соответственно) были ниже, чем на фоне применения только трастузумаба и доцетаксела (8.6% и 1.8%, соответственно).

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом и доцетакселом (4 предоперационных цикла) наблюдалась более высокая частота ДЛЖ, чем на фоне неoadъювантного лечения только трастузумабом и доцетакселом (7.5% и 1.9%, соответственно). При применении только препарата Перьета® и трастузумаба зарегистрирован случай развития симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность).

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета®, трастузумабом и доцетакселом в течение 3 циклов перед операцией, которым предшествовали 3 цикла терапии FEC, частота ДЛЖ составила 9.3%, а частота симптоматической ДЛЖ – 1.3%.

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета®, трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином частота ДЛЖ составила 6.6%, а частота симптоматической ДЛЖ составила 1.3%.

На фоне неoadъювантной терапии препаратом Перьета® в комбинации с трастузумабом и паклитакселом после предшествующей химиотерапии доксорубицином и

циклофосфамидом с сокращенными интервалами частота симптоматической ДЛЖ III/IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) (застойной сердечной недостаточности по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 1.5%.

Случаев симптоматической ДЛЖ у пациентов, получавших терапию препаратом Перьета<sup>®</sup>, трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC, отмечено не было (0%).

Частота бессимптомной ДЛЖ (предпочтительный термин - снижение фракции выброса по классификации NCI-CTCAE, версия 4) составила 7% у пациентов, получавших химиотерапию доксорубицином и циклофосфамидом с сокращенными интервалами, а затем препарат Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и паклитакселом, и 3.5% у пациентов, получавших терапию препаратом Перьета<sup>®</sup>, трастузумабом и доцетакселом в течение 4 циклов перед операцией, которым предшествовали 4 цикла терапии FEC.

При применении препарата Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (таксан-содержащая химиотерапия в сочетании с антрациклин-содержащим режимом или без него) в качестве адъювантной терапии раннего рака молочной железы частота симптоматической сердечной недостаточности (III/IV класса по классификации NYHA) со снижением ФВЛЖ на  $\geq 10\%$  от начального уровня и до уровня  $< 50\%$  составила 0.6% у пациентов, получавших препарат Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (у 46.7% явление разрешилось) и 0.2% у пациентов, получавших только трастузумаб в комбинации с химиотерапией (у 66.8% явление разрешилось). Считалось, что явление разрешилось, если 2 последовательных измерения ФВЛЖ были с результатом  $> 50\%$ .

Большинство явлений отмечалось у пациентов, получавших антрациклины.

Частота бессимптомного снижения ФВЛЖ на  $\geq 10\%$  от начального уровня и до уровня  $< 50\%$  или со слабо выраженными симптомами (класс II по классификации NYHA) составила 2.7% у пациентов, получавших препарат Перьета<sup>®</sup> в комбинации с трастузумабом и химиотерапией (у 79.7% явление разрешилось) и 2.8% у пациентов, получавших терапию трастузумабом в комбинации с химиотерапией (у 80.6% явление разрешилось).

#### *Инфузионные реакции*

Реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, острые инфузионные реакции и синдром высвобождения цитокинов, развитие которых произошло в процессе инфузии или в день инфузии, были отнесены к инфузионным реакциям.

На фоне терапии метастатического рака молочной железы, после введения только препарата Перьета® большинство инфузионных реакций имели легкую или среднюю степень тяжести и наблюдались приблизительно у 13.2% пациентов. Наиболее частыми инфузионными реакциями ( $\geq 1.0\%$ ) были повышение температуры тела, астения, озноб, повышенная утомляемость, гиперчувствительность, рвота и головная боль.

После одновременного (в один день) введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела, начиная со второго цикла терапии, наиболее частыми ( $\geq 1.0\%$ ) инфузионными реакциями были повышенная утомляемость, искажение вкусового восприятия, гиперчувствительность, миалгия, рвота.

На фоне неoadъювантной и адъювантной терапии раннего рака молочной железы инфузионные реакции отмечались у 18.6%-25.0% пациентов в первый день введения препарата Перьета® (в комбинации с трастузумабом и химиотерапией). Характер и степень тяжести инфузионных реакций, большинство из которых были легкой и средней степени тяжести, соответствовали таковым, наблюдавшимся при терапии метастатического рака молочной железы.

#### *Реакции гиперчувствительности/анафилаксии*

У пациентов с метастатическим раком молочной железы общая частота явлений гиперчувствительности/анафилаксии составила 9.3% после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и 11.3% после одновременного введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела; из данных явлений 2.5% и 2% соответственно характеризовались 3-й и 4-й степенью тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3. В общей сложности у 0.5% пациентов после одновременного введения трастузумаба и доцетаксела и у 1% пациентов после одновременного введения препарата Перьета®, трастузумаба и доцетаксела развилась анафилаксия.

Большинство реакций гиперчувствительности были легкой или средней степени тяжести и разрешались после соответствующего лечения. По результатам анализа реакций гиперчувствительности при изменении режимов дозирования препаратов, установлено, что явления гиперчувствительности были связаны с инфузиями доцетаксела.

На фоне неoadъювантной и адъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной.

Случаи анафилаксии зафиксированы у 2.1% пациентов, получавших неoadъювантную терапию препаратом Перьета® и доцетакселом в течение 4 циклов перед хирургической операцией.

Общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была выше при применении препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом, доцетакселом и карбоплатином как в

ходе неoadъювантной (13.2%), так и в ходе адъювантной (7.6%) терапии. При этом у 2.6% и 1.6% пациентов соответственно наблюдались реакции 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE.

#### *Отклонения от нормы лабораторных показателей*

Частота случаев снижения числа нейтрофилов 3-4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, была приблизительно одинаковой в следующих режимах:

- комбинации трастузумаба и доцетаксела одновременно с препаратом Перьета<sup>®</sup> и без него у пациентов с метастатическим раком молочной железы;
- комбинации трастузумаба и/или доцетаксела с препаратом Перьета<sup>®</sup> и без него в рамках неoadъювантной терапии раннего рака молочной железы;
- комбинации трастузумаба и химиотерапии с препаратом Перьета<sup>®</sup> и без него в рамках адъювантной терапии раннего рака молочной железы.

#### ***Пострегистрационный опыт применения***

При пострегистрационном применении препарата Перьета<sup>®</sup> наблюдались случаи синдрома лизиса опухоли.

#### *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований*

Данные об отклонениях от нормы лабораторных показателей в клинических исследованиях согласуются с данными, полученными в пострегистрационном периоде.

#### **Передозировка**

Максимальная переносимая доза препарата Перьета<sup>®</sup> 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.

#### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Признаков фармакокинетического взаимодействия между пертузумабом и трастузумабом, доцетакселом, паклитакселом, гемцитабином, капецитабином, карбоплатином и эрлотинибом не выявлено.

#### *Совместимость*

Препарат Перьета<sup>®</sup> не совместим с 5% раствором декстрозы. Разведение в таком растворе приводит к химической и физической нестабильности препарата Перьета<sup>®</sup>.

Препарат Перьета<sup>®</sup> нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.



Раствор препарата Перьета® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полиолефина (не содержащие ПВХ).

### **Особые указания**

Препарат Перьета® должен применяться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимического анализа (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH). HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование препарата (Перьета®) и номер серии.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к препарату Перьета®.

Терапия препаратом Перьета® должна назначаться только врачом, имеющим опыт лечения онкологических заболеваний. Введение препарата проводится при наличии доступа к набору для оказания экстренной помощи. Врач, имеющий опыт применения химиотерапевтических препаратов, должен быть доступен в процессе проводимой терапии.

#### *Дисфункция левого желудочка*

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета®, наблюдалось **снижение ФВЛЖ**. Частота симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) была выше при применении препарата Перьета® в комбинации с трастузумабом и химиотерапией по сравнению с применением только трастузумаба и химиотерапии. У пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше. В ходе адъювантной терапии большинство случаев симптоматической сердечной недостаточности отмечались у пациентов, получавших химиотерапию на основе антрациклинов.

Эффективность и безопасность применения препарата Перьета® не исследовались у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <50%; застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при ранее наблюдавшемся снижении ФВЛЖ до значений <50% в ходе адъювантной 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/м<sup>2</sup>.

ФВЛЖ следует оценить перед началом лечения препаратом Перьета<sup>®</sup> и регулярно определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений (см. таблицу 2 в разделе «Способ применения и дозы»). Если ФВЛЖ снижается (см. таблицу 2 в разделе «Способ применения и дозы») и не улучшается, или после повторной оценки происходит ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене препарата Перьета<sup>®</sup> и трастузумаба, если только не будет принято решение, что преимущества их применения для конкретного пациента превосходят риск.

#### *Инфузионные реакции*

При применении препарата Перьета<sup>®</sup> возможно развитие инфузионных реакций. При введении препарата Перьета<sup>®</sup> 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 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/анафилаксии*

Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, наблюдались на фоне терапии препаратом Перьета<sup>®</sup>. Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. В случае возникновения реакций гиперчувствительности/анафилаксии необходимо незамедлительно начать соответствующие мероприятия, используя необходимые лекарственные препараты и оборудование для оказания неотложной помощи. Препарат Перьета<sup>®</sup> противопоказан при наличии у пациента гиперчувствительности к пертузумабу и к другим компонентам препарата.

#### *Фебрильная нейтропения*

У пациентов, получающих терапию препаратом Перьета<sup>®</sup>, трастузумабом и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропии, по сравнению с пациентами, получающими терапию только трастузумабом и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии.

При терапии метастатического рака молочной железы минимальные значения числа нейтрофилов были схожи у пациентов, получавших препарат Перьета<sup>®</sup>, трастузумаб и доцетаксел, и у пациентов, получавших трастузумаб и доцетаксел.

Таким образом, более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов, получающих препарат Перьета<sup>®</sup>, была связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

#### *Особые группы пациентов*

##### Пациенты пожилого возраста

В целом профиль эффективности и безопасности препарата Перьета<sup>®</sup> у пациентов  $\geq 65$  и  $< 65$  лет не отличался. Исключение составляет диарея, частота которой была выше у пациентов  $\geq 65$  лет.

##### *Обращение с неиспользованным препаратом/препаратом с истекшим сроком годности*

Попадание лекарственного препарата в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препарат с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованного препарата или расходных материалов должно проводиться в соответствии с локальными требованиями.

#### **Влияние на способность к вождению транспортных средств и работу с машинами и механизмами**

Влияние препарата на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности, головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами.

#### **Форма выпуска**

##### Концентрат для приготовления раствора для инфузий 420 мг/14 мл

По 420 мг/14 мл препарата во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), закупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой коричневого цвета. 1 флакон с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

#### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия хранения**

Хранить при температуре 2-8°C в защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Условия отпуска**

По рецепту.

**Владелец Регистрационного удостоверения**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

F. Hoffmann-La Roche Ltd, Grenzacherstrasse 124, 4070 Basel, Switzerland

**Производитель**

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

**Фасовщик (первичная упаковка)**

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

**Упаковщик (вторичная/потребительская упаковка)**

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

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

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

**Выпускающий контроль качества**

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново

*Претензии потребителей направлять в компанию ЗАО «Рош-Москва» по адресу:*

107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, д. 2

тел. (495) 229 29 99, факс (495) 229 79 99

*или через форму обратной связи на сайте:*

[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

*В случае упаковки на АО «ОРТАТ» претензии потребителей направлять по адресу:*

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,

тел./факс (4942) 650-806