

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
(медичного імунобіологічного препарату)

ПЕРТУЗУМАБ
(PERTUZUMAB)

Склад:

діюча речовина: pertuzumab;

1 флакон (14 мл концентрату для розчину для інфузій) містить 420 мг (30 мг/мл) пертузумабу;

допоміжні речовини:

L-гістидин, кислота оцтова льодяна, цукроза, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: препарат являє собою прозору або злегка опалесцентну, безбарвну або світло-жовтого кольору рідину.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C13.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Пертузумаб являє собою рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло IgG1, яке продукується за технологією рекомбінантної ДНК в клітинах яєчника китайського хом'яка.

Препарат Пертузумаб вибірково взаємодіє з позаклітинним доменом білка (субдомен II), який відповідає за димеризацію HER2 (рецептора епідермального фактора росту людини 2 типу). Зв'язування пертузумабу з субдоменом II блокує процес ліганд-залежної гетеродимеризації HER2 з іншими білками сімейства HER, включаючи EGFR (рецептор епідермального фактора росту людини 2 типу), HER3 (рецептор епідермального фактора росту людини 3 типу) і HER4 (рецептор епідермального фактора росту людини 4 типу). У результаті Пертузумаб інгібує ліганд-ініційовану передачу внутрішньоклітинних сигналів двома основними шляхами: мітоген-активованої протеїнкінази (MAP) і фосфоінозитид-3-кінази (PI3K). Пригнічення даних сигнальних шляхів може призвести до зупинки росту клітин і апоптозу відповідно. Крім того, Пертузумаб сприяє активації антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

Препарат Пертузумаб як моноагент інгібує проліферацію клітин пухлини людини. Продемонстровано суттєве підсилення протипухлинної активності пертузумабу на моделях ксенотрансплантатів з гіперекспресією HER2 при його застосуванні в комбінації з трастузумабом.

Фармакокінетика.

Виконано популяційний фармакокінетичний аналіз за результатами різних клінічних досліджень (I, II і III фази) за участю 481 пацієнта з різними типами розповсюджених злоякісних новоутворень, які отримували препарат Пертузумаб в режимі монотерапії або у режимі комбінованої терапії в дозах від 2 до 25 мг/кг з частотою введення кожні 3 тижні у вигляді 30-60-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Всмоктування

Препарат Пертузумаб вводиться в вигляді внутрішньовенної інфузії. Дослідження інших шляхів введення не проводилися.

Розподіл

В усіх клінічних дослідженнях об'єм розподілу в центральній камері (V_c) і об'єм розподілу в периферичній камері (V_p) у типового пацієнта становив 3,11 л і 2,46 л, відповідно.

Біотрансформація

Метаболізм препарату Пертузумаб безпосередньо не вивчався. Як і інші антитіла, пертузумаб в основному піддається катаболізму.

Виведення

Середній кліренс препарату Пертузумаб становив 0,235 л/день, середній період напіввиведення - 18 днів.

Лінійність/нелінійність

Препарат Пертузумаб демонструє лінійну фармакокінетику в рекомендованому діапазоні доз.

Пацієнти літнього віку

З огляду на результати популяційного фармакокінетичного аналізу, не спостерігалось суттєвої різниці щодо фармакокінетичних параметрів препарату Пертузумаб між пацієнтами віком < 65 років (n=306) і пацієнтами віком ≥ 65 років (n=175).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Спеціальні дослідження фармакокінетики препарату Пертузумаб у пацієнтів з нирковою недостатністю не проводилися. За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу експозиція пертузумабу у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого ступеня (кліренс креатиніну від 60 до 90 мл/хв, n=200) і нирковою недостатністю середнього ступеня (кліренс креатиніну від 30 до 60 мл/хв, n=71) була подібною до такої у пацієнтів з нормальною функцією нирок (кліренс креатиніну вище 90 мл/хв, n=200). Не спостерігалось зв'язку між кліренсом креатиніну і експозицією пертузумабу при кліренсі креатиніну в діапазоні від 27 до 244 мл/хв.

Інші підгрупи пацієнтів

Результати популяційного фармакокінетичного аналізу свідчать про відсутність різниці у фармакокінетичних параметрах залежно від віку, статі і етнічної належності (японці у порівнянні з неяпонцями). Початковий рівень альбуміну і безжирова маса тіла є найбільш важливими коваріатами, які впливають на кліренс. Кліренс знижується у пацієнтів з більш високою початковою концентрацією альбуміну і підвищується у пацієнтів з більш високою безжировою масою тіла. Однак результати аналізу чутливості в рекомендованій дозі і режимі застосування препарату Пертузумаб показали, що при межових значеннях цих двох коваріат не спостерігалось суттєвого впливу на здатність досягати цільової рівноважної концентрації, виявленої в моделях ксенотрансплантата пухлини в доклінічних дослідженнях. Таким чином, немає необхідності коригувати дозу препарату Пертузумаб залежно від цих коваріат.

Фармакокінетичні результати пертузумабу в дослідженні NEOSPHERE є збіставними з розрахунковими даними з попередньої популяційної фармакокінетичної моделі.

Клінічні характеристики.

Показання.

Метастатичний рак молочної залози

Препарат Пертузумаб показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетакселом дорослим пацієнтам з HER2-позитивним метастатичним або місцеворецидивуючим нерезектабельним раком молочної залози, які раніше не отримували попередню анти-HER2 терапію або хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.

Неоад'ювантна терапія раку молочної залози

Препарат Пертузумаб показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією для неоад'ювантної терапії пацієнтів з HER2-позитивним, місцеворозповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

Противоказання.

Підвищена чутливість до пертузумабу або до будь-якої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Не спостерігалось фармакокінетичної взаємодії між пертузумабом і трастузумабом або пертузумабом і доцетакселом у піддослідженні 37 пацієнтів у рандомізованому базовому

дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози. Крім того, за результатами популяційного фармакокінетичного аналізу не спостерігалось ознак взаємодії між пертузумабом і трастузумабом або між пертузумабом і доцетакселом. Така відсутність взаємодії була підтверджена фармакокінетичними даними з дослідження NEOSPHERE у неoad'ювантному режимі.

У чотирьох дослідженнях вивчався вплив препарату Пертузумаб на фармакокінетику таких цитотоксичних засобів при одночасному застосуванні: доцетаксел, гемцитабін, ерлотиніб і капецитабін. Немає даних про фармакокінетичну взаємодію між препаратом Пертузумаб і будь-яким з цих препаратів. Фармакокінетика препарату Пертузумаб в цих дослідженнях була порівнянною з такою, що спостерігалася в дослідженнях монотерапії.

Особливості застосування.

З метою покращення відстежування застосування біологічного лікарського засобу слід правильно записувати торгову назву та номер серії призначеного лікарського засобу в історію хвороби пацієнта.

Дисфункція лівого шлуночка (включаючи застійну серцеву недостатність)

На фоні застосування препаратів, які блокують активність HER2, включаючи препарат Пертузумаб, спостерігалось зниження фракції викиду лівого шлуночка. У пацієнтів, які раніше отримували антрацикліни або променеву терапію на ділянку грудної клітки, ризик зниження фракції викиду лівого шлуночка може бути вищим. У пілотному дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози застосування препарату Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом не супроводжувалося підвищенням частоти симптоматичної систолічної дисфункції лівого шлуночка або зниженням фракції викиду лівого шлуночка у порівнянні із застосуванням лише плацебо і трастузумабу і доцетакселу (див. розділ «Побічні реакції»).

При застосуванні в неoad'ювантному режимі (NEOSPHERE) частота виникнення дисфункції лівого шлуночка була вищою в групах лікування препаратом Пертузумаб, ніж в групах, де не отримували цей препарат. Підвищення частоти випадків зниження фракції викиду лівого шлуночка також спостерігалось у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом; відновлення фракції викиду лівого шлуночка до рівня $\geq 50\%$ спостерігалось в усіх пацієнтів.

Препарат Пертузумаб не вивчався у пацієнтів зі: значенням фракції викиду лівого шлуночка до лікування $\leq 50\%$; застійною серцевою недостатністю в анамнезі; зниженням фракції викиду лівого шлуночка до $< 50\%$ під час попередньої ад'ювантної терапії трастузумабом; станами, при яких може порушуватися функція лівого шлуночка (неконтрольована артеріальна гіпертензія, недавно перенесений інфаркт міокарда, серйозні порушення серцевого ритму, які потребують лікування, або попереднє лікування антрациклінами з кумулятивною дозою доксорубіцину або еквівалентного препарату $> 360 \text{ мг/м}^2$).

Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати перед призначенням препарату Пертузумаб та під час лікування препаратом Пертузумаб (кожні 3 курси при метастатичному захворюванні і кожні 2 курси в неoad'ювантному режимі) для того, щоб впевнитися, що фракція викиду лівого шлуночка знаходиться в межах нормальних значень. Якщо фракція викиду лівого шлуночка становить менше 40% або $40\text{-}45\%$ при зниженні на $\geq 10\%$ пунктів від початкового рівня до лікування, застосування препарату Пертузумаб і трастузумабу слід призупинити. Приблизно через 3 тижні визначення фракції викиду лівого шлуночка слід повторити. Якщо після повторної оцінки фракція викиду лівого шлуночка не покращилася або відбулося її подальше зниження, слід розглянути питання про відміну препарату Пертузумаб і трастузумабу, якщо тільки не буде прийнято рішення, що перевага їх застосування перевищує ризик для конкретного пацієнта (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Ризик ускладнень з боку серця слід ретельно проаналізувати і збалансувати з урахуванням медичної необхідності для кожного пацієнта перед застосуванням препарату Пертузумаб з препаратами антрациклінового ряду. Існують обмежені дані з безпеки за результатами дослідження TRYPHAENA щодо послідовного або одночасного застосування препарату

Пертузумаб з епірубцином як частини режиму FEC (див. розділ «Побічні реакції»). Немає даних з безпеки щодо застосування препарату Пертузумаб з доксорубцином.

З огляду на фармакологічну дію пертузумабу і препаратів групи антрациклінів, можна очікувати підвищення ризику кардіальної токсичності при одночасному застосуванні цих лікарських засобів у порівнянні з їх послідовним застосуванням, хоча це не спостерігалось в дослідженні TRYPHAENA. В цьому дослідженні лише пацієнтам, які раніше не отримували хіміотерапію, та пацієнтам, які не отримували додаткову хіміотерапію після хірургічного лікування, застосовували низьку кумулятивну дозу епірубцину, тобто до 300 мг/м².

Інфузійні реакції

Застосування препарату Пертузумаб асоціювалося з інфузійними реакціями (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнтів під час та протягом 60 хвилин після першої інфузії та під час та протягом 30-60 хвилин після наступних інфузій препарату Пертузумаб. При виникненні вираженої інфузійної реакції швидкість інфузії слід сповільнити або інфузію слід припинити та призначити відповідне медикаментозне лікування. Слід оцінити стан пацієнтів і ретельно його контролювати до повного зникнення симптомів. Для пацієнтів з тяжкими інфузійними реакціями слід розглянути питання про остаточну відміну препарату. Клінічне обстеження потрібно проводити з урахуванням тяжкості попередньої реакції та відповіді на лікування цієї побічної реакції (див. розділ «Спосіб застосування і дози»).

Реакції гіперчутливості/анафілаксії

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо реакцій гіперчутливості. В клінічних дослідженнях препарату Пертузумаб спостерігали тяжку гіперчутливість, включаючи анафілаксію (див. розділ «Побічні реакції»). Для негайного застосування повинні бути наявними лікарські засоби для лікування таких реакцій, а також обладнання для реанімації та інтенсивної терапії. Препарат Пертузумаб слід повністю відмінити у разі розвитку реакцій гіперчутливості 4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (анафілаксія), бронхоспазму чи гострого респіраторного дистрес-синдрому (див. розділ «Спосіб застосування і дози»). Препарат Пертузумаб протипоказаний пацієнтам з відомою гіперчутливістю до пертузумабу або будь-якої допоміжної речовини препарату (див. розділ «Протипоказання»).

Фебрильна нейтропенія

У пацієнтів, які отримують лікування препаратами Пертузумаб, трастузумаб і доцетаксел, підвищений ризик розвитку фебрильної нейтропенії у порівнянні із пацієнтами, які отримують плацебо, трастузумаб і доцетаксел, особливо протягом перших трьох циклів лікування (див. розділ «Побічні реакції»). В дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози надир числа нейтрофілів був подібний у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Пертузумаб, і у пацієнтів, які отримували плацебо. Вища частота виникнення фебрильної нейтропенії у пацієнтів, які отримували препарат Пертузумаб, асоціювалася з вищою частотою мукозиту і діареї у цих пацієнтів. Слід розглянути питання про симптоматичне лікування мукозиту і діареї. Після відміни доцетакселу не повідомлялося про випадки фебрильної нейтропенії.

Діарея

Пертузумаб може спричинити тяжку діарею. При виникненні тяжкої діареї слід призначити лікування діареї та розглянути питання про переривання терапії пертузумабом при відсутності покращення стану. Коли діарея знаходиться під контролем, лікування пертузумабом можна відновити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування препаратом Пертузумаб і протягом 6 місяців після отримання останньої дози цього препарату.

Вагітність

На сьогодні існують обмежені дані щодо застосування препарату Пертузумаб вагітним жінкам. У дослідженнях на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність. Не рекомендується застосовувати препарат Пертузумаб під час вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію.

Годування груддю

Оскільки IgG людини секретуються в грудне молоко людини, а ймовірність всмоктування і шкоди для дитини невідома, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення лікування, враховуючи користь грудного годування для дитини, а також користь лікування препаратом Пертузумаб для жінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

Фертильність

Спеціальні дослідження на тваринах не проводилися. Існують лише обмежені дані, отримані в дослідженнях токсичності багаторазових доз, стосовно ризику виникнення побічних ефектів з боку чоловічої репродуктивної системи. Побічні реакції не спостерігалися у статевозрілих самок яванських макак, яким вводили пертузумаб.

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

З огляду на повідомлені побічні реакції, не очікується, що препарат Пертузумаб буде впливати на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Пацієнтам, у яких виникли інфузійні реакції, слід радити не керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами до зникнення симптомів.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Пертузумаб призначають лише за рецептом лікаря. Терапію препаратом Пертузумаб слід починати під наглядом лікаря із досвідом лікування онкологічних хворих. Препарат Пертузумаб має вводити лише лікар, підготований до лікування анафілактичних реакцій, і у відділеннях з наявністю повноцінного реанімаційного обладнання.

До початку лікування препаратом Пертузумаб необхідно провести тестування на наявність пухлинної експресії HER2. Обов'язковим критерієм є 3+ бали за результатами імуногістохімічного аналізу (IHC) та/або ступінь ампліфікації $\geq 2,0$ за результатами гібридизації *in situ* (ISH). Слід застосовувати точні і валідовані методи тестування.

Для точності і відтворюваності результату тестування слід проводити в спеціалізованій лабораторії з валідованими методами тестування. Для отримання детальних інструкцій з проведення тестування та інтерпретації його результатів див. інформацію щодо валідованих методів визначення HER2.

Дозування

Рекомендована початкова навантажувальна доза препарату Пертузумаб становить 840 мг у вигляді 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Далі через кожні 3 тижні вводиться підтримуюча доза 420 мг у вигляді 30-60-хвилинної інфузії.

При застосуванні трастузумабу у комбінації з препаратом Пертузумаб рекомендована початкова навантажувальна доза трастузумабу становить 8 мг/кг маси тіла у вигляді внутрішньовенної інфузії з подальшим введенням підтримуючої дози 6 мг/кг маси тіла кожні 3 тижні.

При застосуванні доцетакселу у комбінації з препаратом Пертузумаб рекомендована початкова доза доцетакселу становить 75 мг/м², після чого препарат слід вводити в тій же дозі кожні 3 тижні. При хорошій переносимості в першому циклі дозу доцетакселу можна збільшити до 100 мг/м² в наступних циклах (дозу доцетакселу не слід підвищувати при застосуванні у комбінації з карбоплатином, трастузумабом і препаратом Пертузумаб).

Препарати слід застосовувати послідовно і не змішувати в одному інфузійному пакеті. Препарат Пертузумаб і трастузумаб можна вводити у будь-якому порядку. Доцетаксел слід вводити після препарату Пертузумаб і трастузумабу. Рекомендується спостереження за станом пацієнта протягом від 30 до 60 хв після кожної інфузії препарату Пертузумаб, а також перед

початком наступної інфузії трастузумабу або доцетакселу (див. розділ «Особливості застосування»).

Метастатичний рак молочної залози

Пацієнти мають отримувати лікування препаратом Пертузумаб і трастузумабом до прогресування захворювання або розвитку токсичності, яка не піддається лікуванню.

Неoad'ювантне лікування раку молочної залози

Препарат Пертузумаб слід застосовувати у вигляді 3-6 циклів у комбінації з неoad'ювантним лікуванням трастузумабом і хіміотерапією як частину режиму лікування раннього раку молочної залози. Після хірургічного втручання пацієнтам слід застосовувати трастузумаб в ад'ювантному режимі до завершення лікування тривалістю 1 рік.

Затримка у застосуванні або пропуск дози

Якщо інтервал між двома послідовними інфузіями становить менше 6 тижнів, слід якнайшвидше ввести препарат у дозі 420 мг, не очікуючи наступного планового введення.

Якщо інтервал між двома послідовними інфузіями становить 6 тижнів і більше, слід ввести препарат в початковій дозі 840 мг у вигляді 60-хвилинної внутрішньовенної інфузії. Після цього продовжувати введення препарату у підтримуючій дозі 420 мг кожні 3 тижні у вигляді 30-60-хвилинної внутрішньовенної інфузії.

Корекція дози

Зниження дози препарату Пертузумаб не рекомендується.

Можна продовжувати терапію під час періодів оборотної мієлосупресії, індукованої хіміотерапією, однак при цьому слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо виникнення ускладнень нейтропенії протягом цього часу. З приводу корекції дози доцетакселу та інших препаратів хіміотерапії див. інструкцію для медичного застосування відповідного лікарського засобу.

Зниження дози трастузумабу не рекомендується (див. інструкцію про застосування трастузумабу).

Препарат Пертузумаб слід відмінити у разі відміни лікування трастузумабом.

При відміні доцетакселу при лікуванні метастатичного захворювання терапію препаратом Пертузумаб і трастузумабом можна продовжувати до прогресування захворювання або розвитку токсичності, яка не піддається лікуванню.

Порушення функції лівого шлуночка

Введення препарату Пертузумаб і трастузумабу слід призупинити щонайменше на 3 тижні в таких випадках:

- наявність симптомів застійної серцевої недостатності (лікування препаратом Пертузумаб слід припинити при підтвердженні симптоматичної серцевої недостатності);
- зниження фракції викиду лівого шлуночка до рівня менше 40 %;
- значення фракції викиду лівого шлуночка 40-45 % при зниженні фракції викиду лівого шлуночка на ≥ 10 % у порівнянні зі значеннями, які спостерігалися до лікування.

Відновити лікування препаратом Пертузумаб і трастузумабом можна тоді, коли значення фракції викиду лівого шлуночка відновиться до рівня > 45 % або 40-45 % при зниженні на < 10 % у порівнянні зі значеннями, які спостерігалися до лікування.

Якщо за даними повторної оцінки приблизно через 3 тижні фракція викиду лівого шлуночка не збільшиться або відбудеться її подальше зниження, лікування препаратом Пертузумаб і трастузумабом слід відмінити, якщо тільки користь від їх застосування в кожному конкретному випадку не перевищує ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Інфузійні реакції

Слід зменшити швидкість інфузії або тимчасово припинити введення препарату при розвитку інфузійної реакції (див. розділ «Побічні реакції»). Інфузію можна відновити при зменшенні симптомів. Для зменшення симптомів можна також застосовувати кисень, бета-агоністи, антигістамінні засоби, швидкі внутрішньовенні інфузії рідин і антипіретиків.

Реакції гіперчутливості/анафілаксії

Інфузію слід негайно припинити при розвитку реакції 4 ступеня за NCI-CTCAE (анафілаксія), бронхоспазму або гострого респіраторного дистрес-синдрому (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку

Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності застосування пертузумабу пацієнтам віком ≥ 65 років. Не спостерігалось суттєвої різниці в безпеці та ефективності застосування пертузумабу між пацієнтами літнього віку (65-75 років) і дорослими пацієнтами віком < 65 років. Корекція дози пацієнтам літнього віку (≥ 65) років не потрібна. Існують дуже обмежені дані щодо пацієнтів віком > 75 років.

Пацієнти з порушенням функції нирок

Корекція дози препарату Пертузумаб не потрібна пацієнтам з порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня. Рекомендацій щодо пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок немає у зв'язку з обмеженими фармакокінетичними даними (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з порушенням функції печінки

Безпека та ефективність застосування препарату Пертузумаб пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися. Тому спеціальних рекомендацій щодо дозування немає.

Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування препарату Пертузумаб дітям (віком до 18 років) не встановлені. Препарат Пертузумаб не застосовувався відповідним чином при раку молочної залози у дітей.

Спосіб введення

Препарат Пертузумаб слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії. Не можна вводити препарат внутрішньовенно струминно або болюсно.

Для початкової дози рекомендована тривалість інфузії становить 60 хв. Якщо перша інфузія добре переноситься, подальші інфузії можна проводити протягом 30-60 хв. (див. розділ «Особливості застосування»).

Правила приготування і зберігання розчину

Препарат не містить ніяких антимікробних консервантів. Тому слід вжити запобіжних заходів для збереження стерильності приготованого розчину для інфузій. Розчин для інфузій має готувати медичний спеціаліст.

Препарат Пертузумаб призначений лише для одноразового застосування. Препарат слід вводити лише у вигляді внутрішньовенної інфузії.

Флакон не можна струшувати. 14 мл концентрату для розчину для інфузій слід відібрати із флакона і ввести його в інфузійний пакет (із полівінілхлориду або неполівінілхлориду) з 250 мл 0,9 % (9 мг/мл) розчину натрію хлориду. Після розведення концентрація пертузумабу в 1 мл готового розчину становить приблизно 3,02 мг (840 мг/278 мл) пертузумабу для початкової дози при застосуванні двох флаконів препарату і приблизно 1,59 мг (420 мг/264 мл) для підтримуючої дози при застосуванні одного флакона препарату. Після цього інфузійний пакет необхідно обережно перевернути для перемішування розчину, уникаючи піноутворення.

Перед введенням препарат слід перевірити (візуально) щодо відсутності механічних домішок і зміни забарвлення. При виявленні зміни кольору або механічних домішок препарат застосовувати не слід. Розчин для інфузії вводять одразу ж після його приготування.

Розведений розчин препарату Пертузумаб фізично і хімічно стабільний протягом 24 годин при температурі не вище 30 °C. З мікробіологічної точки зору препарат потрібно використати негайно. Якщо препарат не використаний одразу, то час та умови зберігання приготовленого розчину є відповідальністю користувача і зберігати готовий розчин можна не більше 24 годин при температурі від 2 до 8 °C, за умови якщо розведення проводилось у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Утилізація невикористаного препарату та препарату із простроченим терміном придатності Надходження лікарського засобу у навколишнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Пертузумаб дітям (віком до 18 років) не встановлені. Препарат Пертузумаб не застосовувався відповідним чином при раку молочної залози у дітей.

Передозування.

Максимальна переносима доза препарату Пертузумаб не встановлена. У клінічних дослідженнях не вивчалися одноразові дози, які перевищують 25 мг/кг (1727 мг).

У разі передозування необхідно уважно спостерігати за пацієнтами з метою виявлення симптомів побічних реакцій і призначення відповідного симптоматичного лікування.

Побічні реакції.

Безпека препарату Пертузумаб вивчалася за участю більше ніж 1600 пацієнтів в рандомізованих дослідженнях CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) і TRYPHAENA (n=225) та в дослідженнях I і II фази за наявності злоякісних новоутворень різної локалізації із застосуванням препарату Пертузумаб у комбінації з іншими протипухлинними засобами. Безпека препарату Пертузумаб в дослідженнях I і II фази в цілому була подібною такій в дослідженнях CLEOPATRA, NEOSPHERE і TRYPHAENA, хоча частота і найбільш поширені побічні реакції варіювали залежно від того, застосовували препарат Пертузумаб у режимі монотерапії чи одночасно з протипухлинними препаратами.

Метастатичний рак молочної залози

У базовому клінічному дослідженні CLEOPATRA 408 пацієнтів отримали щонайменше одну дозу препарату Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом. Найчастішими побічними реакціями (які виникали з частотою $\geq 50\%$), які спостерігалися при застосуванні препарату Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом, були діарея, алопеція і нейтропенія. Найчастішими побічними реакціями 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) (які виникали з частотою більше 10 %) були нейтропенія, фебрильна нейтропенія та лейкопенія, а найчастішими серйозними побічними реакціями були нейтропенія, фебрильна нейтропенія і діарея. Смерть, пов'язана із лікуванням, спостерігалася у 1,2 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб, і у 1,5 % пацієнтів в групі лікування плацебо, і основною причиною смерті була фебрильна нейтропенія та/або інфекція.

В базовому дослідженні CLEOPATRA про побічні реакції повідомлялося рідше після припинення лікування доцетакселом. Після припинення лікування доцетакселом побічні реакції в групі лікування препаратом Пертузумаб і трастузумабом виникали у $< 10\%$ пацієнтів, за винятком діареї (28,1%), інфекції верхніх дихальних шляхів (18,3%), висипання (18,3%), головного болю (17%), слабкості (13,4%), назофарингіту (17%), астенії (13,4%), свербіж (13,7%), артралгії (11,4%), нудоти (12,7%), болю в кінцівках (13,4%), болю в спині (12,1%) і кашлю (12,1%).

Неоад'ювантне лікування раку молочної залози

В дослідженні NEOSPHERE неоад'ювантного режиму лікування найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 50\%$), які спостерігалися при застосуванні препарату Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом, були алопеція і нейтропенія. Найбільш поширеною побічною реакцією 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) ($\geq 10\%$) була нейтропенія.

В дослідженні TRYPHAENA неоад'ювантного режиму лікування, в якому препарат Пертузумаб застосовували у комбінації з трастузумабом і FEC (5-фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід) протягом 3 циклів із подальшими 3 циклами терапії препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, найбільш частими побічними реакціями ($\geq 50\%$) були нейтропенія, діарея і нудота. Найбільш поширеними побічними реакціями 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) ($\geq 10\%$) були нейтропенія, фебрильна нейтропенія і лейкопенія. При застосуванні препарату Пертузумаб у комбінації з трастузумабом і доцетакселом протягом 3 циклів після 3 циклів FEC (5-фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід) найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 50\%$) були діарея, нудота і алопеція. Найбільш поширеними побічними реакціями 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) ($\geq 10\%$) були нейтропенія і лейкопенія. Подібним чином, при застосуванні препарату Пертузумаб у комбінації з ТСН (доцетаксел,

карбоплатин і трастузумаб) протягом 6 циклів найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 50\%$) були діарея і алопеція. Найбільш поширеними побічними реакціями 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) ($\geq 10\%$) були нейтропенія, фебрильна нейтропенія, анемія, лейкопенія і діарея. Безпека препарату Пертузумаб при застосуванні протягом більше ніж 6 циклів в неоад'ювантному режимі не встановлена.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися в базовому дослідженні CLEOPATRA, в якому препарат Пертузумаб застосовували у комбінації з доцетакселом і трастузумабом пацієнтам з метастатичним раком молочної залози, і в дослідженнях неоад'ювантного режиму лікування NEOSPHERE і TRYPHAENA, в яких препарат Пертузумаб застосовували у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією пацієнтам з раннім раком молочної залози. Оскільки препарат Пертузумаб застосовують у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією, важко встановити причинний зв'язок побічної реакції з відповідним лікарським засобом.

Для опису побічних реакцій за частотою використовують такі категорії: дуже поширені ($\geq 1/10$), поширені ($\geq 1/100$ і $< 1/10$), непоширені ($\geq 1/1000$ і $< 1/100$), рідко поширені ($\geq 1/10000$ і $< 1/1000$), дуже рідко поширені ($< 1/10000$), частота невідома (не можна визначити на основі наявних даних). У кожній групі побічні реакції представлені в порядку зменшення серйозності. Наведені сумарні дані загального періоду лікування в дослідженні CLEOPATRA (дата закінчення збору даних - 11 лютого 2014 р; середня кількість курсів препарату Пертузумаб становила 24); і періоду неоад'ювантного лікування в дослідженні NEOSPHERE (середня кількість циклів препарату Пертузумаб становила 4 в усіх групах лікування) і в дослідженні TRYPHAENA (середня кількість циклів препарату Пертузумаб становила 3-6 в групах лікування).

Інфекції та інвазії: дуже поширені: інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт; поширені: пароніхія.

Порушення з боку крові та лімфатичної системи: дуже поширені: фебрильна нейтропенія*, нейтропенія, лейкопенія, анемія.

Порушення з боку імунної системи: дуже поширені: гіперчутливість/анафілактична реакція, інфузійна реакція/синдром вивільнення цитокінів.

Порушення обміну речовин, метаболізму: дуже поширені: зниження апетиту†.

Психічні порушення: дуже поширені: безсоння.

Порушення з боку нервової системи: дуже поширені: периферична невропатія, головний біль†, запаморочення; поширені: периферична сенсорна нейропатія, спотворення смаку.

Порушення з боку органу зору: поширені: збільшення сльозовиділення.

Порушення з боку серця: поширені: дисфункція лівого шлуночка† (включаючи застійну серцеву недостатність**).

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: дуже поширені: кашель†; поширені: задишка†, плевральний випіт; непоширені: інтерстиціальне захворювання легень.

Порушення з боку травної системи: дуже поширені: діарея†, блювання†, стоматит, нудота†, запор†, диспепсія.

Порушення з боку шкіри і підшкірної клітковини: дуже поширені: алопеція, висипання†, порушення з боку нігтів; поширені: свербіж, сухість шкіри.

Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: дуже поширені: міалгія, артралгія.

Загальні розлади та реакції в місці введення: дуже поширені: мукозит/запалення слизових оболонок, больові відчуття†, набряки†, підвищення температури, слабкість†, астенія†; поширені: озноб.

*Включаючи побічні реакції з летальним наслідком.

**Для загального періоду лікування в трьох дослідженнях.

†За винятком фебрильної нейтропенії, нейтропенії, лейкопенії, збільшення сльозовиділення, інтерстиціального захворювання легень, пароніхії і алопеції, всі побічні реакції були зареєстровані щонайменше у 1 % пацієнтів, які брали участь у дослідженнях монотерапії

препаратом Пертузумаб, хоча, на думку дослідників, вказані побічні реакції не обов'язково були пов'язані із застосуванням препарату Пертузумаб. Дуже поширені побічні реакції (zareestrowani z chastotoyu $\geq 10\%$ у пацієнтів, які отримували препарат Пертузумаб в режимі монотерапії), позначені позначкою †.

Гіперчутливість/анафілактична реакція відображає в даному випадку групу термінів.

Інфузійна реакція/синдром вивільнення цитокінів включає ряд різних термінів в часовий проміжок, див. нижче «Інформація щодо окремих побічних реакцій».

Інформація щодо окремих побічних реакцій

Дисфункція лівого шлуночка

В базовому дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози частота виникнення дисфункції лівого шлуночка була вищою в групі плацебо, ніж в групі лікування препаратом Пертузумаб (8,6% і 6,6% відповідно). Частота виникнення симптоматичної дисфункції лівого шлуночка також була нижчою в групі лікування препаратом Пертузумаб (1,8% в групі плацебо у порівнянні з 1,5% в групі лікування препаратом Пертузумаб) (див. розділ «Особливості застосування»).

В дослідженні неoad'ювантного режиму лікування NEOSPHERE, в якому пацієнти отримали 4 цикли препарату Пертузумаб, частота виникнення дисфункції лівого шлуночка (під час загального періоду лікування) була вищою в групі лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом (7,5%) у порівнянні з групою лікування трастузумабом і доцетакселом (1,9%). В групі лікування препаратом Пертузумаб і трастузумабом був зареєстрований один випадок симптоматичної дисфункції лівого шлуночка.

В дослідженні неoad'ювантного режиму лікування TRYPHAENA частота виникнення дисфункції лівого шлуночка (під час загального періоду лікування) становила 8,3% в групі лікування препаратом Пертузумаб плюс трастузумаб і FEC (із подальшим застосуванням препарату Пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел); 9,3% в групі лікування препаратом Пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел після застосування FEC, і 6,6% в групі лікування препаратом Пертузумаб у комбінації з ТСН. Частота виникнення симптоматичної дисфункції лівого шлуночка (застійна серцева недостатність) становила 1,3% в групі лікування препаратом Пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел після застосування FEC (за винятком пацієнта, у якого спостерігалася симптоматична дисфункція лівого шлуночка під час лікування FEC до отримання препарату Пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел) і також 1,3% в групі лікування препаратом Пертузумаб і ТСН. Виникнення симптоматичної дисфункції лівого шлуночка не спостерігалася у пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб плюс трастузумаб і FEC із подальшим застосуванням препарату Пертузумаб плюс трастузумаб і доцетаксел.

Інфузійні реакції

Інфузійною реакцією в базовому дослідженні CLEOPATRA при метастатичному раку молочної залози вважалося будь-яке явище, описане як гіперчутливість, анафілактична реакція, гостра інфузійна реакція чи синдром вивільнення цитокінів, які виникли під час інфузії або в день інфузії. У базовому дослідженні CLEOPATRA вводилася початкова доза препарату Пертузумаб за день до введення трастузумабу і доцетакселу з метою вивчення Пертузумаб-асоційованих реакцій. У перший день введення лише препарату Пертузумаб загальна частота інфузійних реакцій становила 9,8 % в групі плацебо і 13,2 % в групі лікування препаратом Пертузумаб, при цьому більшість інфузійних реакцій були легкого чи помірного ступеня тяжкості. Найбільш частими інфузійними реакціями (які реєструвалися з частотою $\geq 1\%$) в групі лікування препаратом Пертузумаб були підвищення температури, озноб, слабкість, головний біль, астения, гіперчутливість і блювання.

Під час другого курсу (при введенні всіх лікарських засобів в той самий день) найбільш частими інфузійними реакціями (які реєструвалися з частотою $\geq 1\%$) в групі лікування препаратом Пертузумаб були слабкість, спотворення смаку, гіперчутливість, міалгія і блювання (див. розділ «Особливості застосування»).

В дослідженнях неoad'ювантного режиму лікування NEOSPHERE і TRYPHAENA препарат Пертузумаб призначався в той самий день, що й інші досліджувані препарати, в усіх курсах. Інфузійні реакції були порівнянними з такими в дослідженні CLEOPATRA під час курсів, коли препарат Пертузумаб призначався в той самий день, що й трастузумаб і доцетаксел, при цьому більшість реакцій були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Реакції гіперчутливості/анафілаксії

В базовому дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози загальна частота подій гіперчутливості/анафілаксії за повідомленнями дослідників під час усього періоду лікування становила 9,3% в групі лікування плацебо і 11,3% в групі лікування препаратом Пертузумаб, з яких 2,5% і 2% були 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) відповідно. В цілому у 2 пацієнтів в групі лікування плацебо і у 4 пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб розвинулися реакції, описані дослідником як анафілаксія (див. розділ «Особливості застосування»). В цілому більшість реакцій гіперчутливості були легкого або середнього ступеня тяжкості і зникали після лікування. На підставі модифікацій, виконаних щодо досліджуваного лікування, більшість реакцій були оцінені як вторинні до інфузій доцетакселу.

В дослідженнях неoad'ювантного режиму лікування NEOSPHERE і TRYPHAENA випадки гіперчутливості/анафілаксії були порівнянними з тими, що спостерігалися в дослідженні CLEOPATRA. В дослідженні NEOSPHERE у двох пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб і доцетакселом спостерігалася анафілаксія. В дослідженні TRYPHAENA загальна частота випадків гіперчутливості/анафілаксії була найвищою в групі лікування препаратом Пертузумаб і ТСН (13,2%), з яких 2,6% були 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3).

Фебрильна нейтропенія

У базовому дослідженні CLEOPATRA у більшості пацієнтів в обох групах лікування був щонайменше один випадок лейкопенії (у 63 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб і у 58,3 % пацієнтів в групі плацебо), з яких більшість проявився нейтропенією. Фебрильна нейтропенія виникла у 13,7 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб і у 7,6 % пацієнтів в групі плацебо. В обох групах лікування кількість пацієнтів, у яких виникла фебрильна нейтропенія, була найбільшою під час першого курсу лікування і після цього стабільно зменшилася. Більша частота виникнення фебрильної нейтропенії спостерігалася у пацієнтів країн Азії в обох групах лікування у порівнянні з пацієнтами інших рас і представників інших географічних регіонів. Серед пацієнтів з країн Азії частота фебрильної нейтропенії була вищою в групі лікування препаратом Пертузумаб (25,8 %) у порівнянні з групою плацебо (11,3 %).

В дослідженні NEOSPHERE у 8,4% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, спостерігалася фебрильна нейтропенія у порівнянні з 7,5% пацієнтами, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом. В дослідженні TRYPHAENA фебрильна нейтропенія розвинулась у 17,1% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб + ТСН, і у 9,3% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом після FEC. В дослідженні TRYPHAENA частота фебрильної нейтропенії була вищою у пацієнтів, які отримали шість курсів препарату Пертузумаб, у порівнянні з пацієнтами, які отримали три курси препарату Пертузумаб, незалежно від застосованої хіміотерапії. Як і в дослідженні CLEOPATRA, вища частота нейтропенії і фебрильної нейтропенії спостерігалася у пацієнтів з країн Азії, ніж у інших пацієнтів, в обох дослідженнях неoad'ювантного лікування. В дослідженні NEOSPHERE у 8,3% пацієнтів з країн Азії, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, розвинулась фебрильна нейтропенія у порівнянні з 4% таких пацієнтів, що отримували неoad'ювантне лікування трастузумабом і доцетакселом.

Діарея

У базовому клінічному дослідженні CLEOPATRA при метастатичному раку молочної залози діарея виникла у 68,4 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб і у 48,7 % пацієнтів

в групі плацебо. Більшість випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості і виникали протягом перших кількох курсів лікування. Частота виникнення діареї 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE становила 9,3 % у пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб і у 5,1 % пацієнтів в групі плацебо. Середня тривалість найдовшого епізоду становила 18 днів у групі лікування препаратом Пертузумаб і 8 днів в групі плацебо. Діарея добре піддавалася корекції у результаті проактивного застосування протидіарейних препаратів.

В дослідженні NEOSPHERE діарея виникла у 45,8% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, у порівнянні з 33,6% пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом. В дослідженні TRYPHAENA діарея виникла у 72,3% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб + TCH, і у 61,4% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом після FEC. В обох дослідженнях більшість випадків були легкого або середнього ступеня тяжкості.

Висипання

В базовому дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози висипання виникали у 51,7 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пертузумаб у порівнянні з 38,9 % пацієнтів в групі плацебо. Більшість випадків були 1 або 2 ступеня тяжкості і виникали протягом перших двох курсів лікування, добре відповідали на стандартне лікування, зокрема місцеве або пероральне лікування акне.

В дослідженні NEOSPHERE висипання спостерігалися у 40,2 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, у порівнянні з 29 % пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом. В дослідженні TRYPHAENA висипання спостерігалися у 36,8 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб + TCH, і у 20 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом після FEC. Частота висипання була вищою у пацієнтів, які отримали шість циклів препарату Пертузумаб, у порівнянні з пацієнтами, які отримали три цикли препарату Пертузумаб, незалежно від отриманої хіміотерапії.

Відхилення від норми лабораторних показників

В базовому дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози частота випадків зниження числа нейтрофілів 3-4 ступеня тяжкості за класифікацією NCI-CTCAE (версія 3) приблизно була однаковою в обох групах лікування (у 86,3 % пацієнтів групи лікування препаратом Пертузумаб і у 86,6 % в групі плацебо, включаючи 60,7 % і 64,8 % пацієнтів з нейтропенією 4 ступеня тяжкості відповідно).

В дослідженні NEOSPHERE частота нейтропенії 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) становила 74,5% у пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом, у порівнянні з 84,5% пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом, включаючи 50,9% і 60,2% нейтропенії 4 ступеня відповідно. В дослідженні TRYPHAENA частота виникнення нейтропенії 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) становила 85,3% у пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб + TCH, і у 77% пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пертузумаб, трастузумабом і доцетакселом після FEC, включаючи 66,7% і 59,5% нейтропенії 4 ступеня тяжкості відповідно.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °C в зовнішній упаковці з метою захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці. Не заморожувати.

Несумісність.

Не спостерігалось ознак несумісності препарату Пертузумаб з полівінілхлоридними або неполівінілхлоридними поліолефіновими (у тому числі поліетиленовими) інфузійними пакетами.

Препарат Пертузумаб несумісний з 5 % розчином глюкози. Розведення в такому розчині призводить до хімічної і фізичної нестабільності препарату Пертузумаб.

Препарат Пертузумаб не можна змішувати або розводити разом з іншими лікарськими засобами за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування і дози».

Категорія відпуску.

За рецептом.