

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**18.12.2018 № 2362**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/13062/01/01**

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**13.06.2019 № 1396**

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ПЕР'ЄТА®**  
**(PERJETA®)**

**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 стерильна.

**Лікарська форма.** Концентрат для розчину для інфузій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* препарат являє собою прозору або злегка опалесцентну, безбарвного 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.

Лікарський засіб Пер'єта® 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 залежної від ліганду гетеродимеризації HER2 з іншими білками сімейства HER, включаючи EGFR (рецептор епідермального фактора росту людини), HER3 (рецептор епідермального фактора росту людини 3 типу) і HER4 (рецептор епідермального фактора росту людини 4 типу). У результаті Пер'єта® пригнічує ініційовану лігандом 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, Пер'єта® сприяє активації антитілозалежної клітинно-опосередкованої цитотоксичності.

Лікарський засіб Пер'єта® як моноагент інгібує проліферацію клітин пухлини людини. Продемонстровано суттєве підсилення протипухлинної активності пертузумабу на моделях ксено-трансплантатів 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 лікарський засіб Пер'єта® в режимі монотерапії або у складі комбінованої терапії в дозах від 2 до 25 мг/кг з частотою введення кожні 3 тижні шляхом 30—60-хвилинної

внутрішньовенної інфузії.

*Всмоктування*

Лікарський засіб Пер'єта® вводиться шляхом внутрішньовенної інфузії.

*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 пертузумабу безпосередньо не вивчався. Як і інші антитіла, пертузумаб в основному піддається катаболізму.

*Виведення*

Середній кліренс пертузумабу становив 0,235 л/добу, середній період напіввиведення – 18 діб.

*Лінійність/нелінійність*

Пертузумаб демонструє лінійну фармакокінетику в рекомендованому діапазоні доз.

*Пацієнти літнього віку*

З огляду на результати популяційного фармакокінетичного аналізу, не спостерігалось суттєвої різниці фармакокінетичних параметрів лікарського засобу Пер'єта® у пацієнтів віком < 65 років (n=306) і пацієнтів віком ≥ 65 років (n=175).

*Пацієнти з порушенням функції нирок*

Спеціальні дослідження фармакокінетики лікарського засобу Пер'єта® за участю 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 помірного 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 не-японцями). 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 при застосуванні лікарського засобу Пер'єта® в рекомендованій дозі і режимі 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 лікарського засобу Пер'єта® залежно від цих коваріат.

Фармакокінетичні результати пертузумабу в дослідженнях NEOSPHERE та APHINITY були порівнянними з розрахунковими даними з попередньої популяційної фармакокінетичної моделі. Не спостерігалось різниці в фармакокінетиці пертузумабу у пацієнтів з раннім раком молочної залози у порівнянні з пацієнтами з метастатичним раком молочної залози.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

*Ранній рак молочної залози*

Лікарський засіб Пер'єта® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією для:

- неoad'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним місцеворозповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву;
- ад'ювантної терапії дорослих пацієнтів з HER2-позитивним раннім раком молочної залози з високим ризиком рецидиву.

*Метастатичний рак молочної залози*

Лікарський засіб Пер'єта® показаний для застосування у комбінації з трастузумабом і доцетаксолом 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.

### **Протипоказання.**

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 37 учасників піддослідження, проведеного у рамках рандомізованого базового дослідження CLEOPATRA за участю 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 досліджень NEOSPHERE та APHINITY.

У п'яти дослідженнях вивчався вплив пертузумабу на фармакокінетику цитотоксичних засобів при одночасному застосуванні доцетакселу, паклітакселу, гемцитабіну, капецитабіну, карбоплатину і ерлотинібу. Немає даних про фармакокінетичну взаємодію між лікарським засобом Пер'ета<sup>®</sup> і будь-яким з цих препаратів. Фармакокінетика лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> в цих дослідженнях була порівнянню з такою, що спостерігалась в дослідженнях монотерапії.

### **Особливості застосування.**

#### **Відстежування**

Для покращення відстежування застосування біологічного лікарського засобу торгова назва та номер серії введеного препарату повинна бути чітко задокументована.

#### **Дисфункція лівого шлуночка (включаючи застійну серцеву недостатність)**

На фоні застосування препаратів, які блокують активність HER2, включаючи лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup>, спостерігалось зниження фракції викиду лівого шлуночка. Частота симптоматичної систолічної дисфункції лівого шлуночка (застійної серцевої недостатності) була вищою у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією, у порівнянні з пацієнтами, яким застосовували трастузумаб і хіміотерапію. У пацієнтів, які отримували попередню терапію антрациклінами або попередню променевою терапією на ділянку грудної клітки, ризик зниження фракції викиду лівого шлуночка може бути вищим. Більшість випадків симптоматичної серцевої недостатності спостерігалися при ад'ювантному режимі у пацієнтів, які отримували хіміотерапію на основі антрациклінів (див. розділ «Побічні реакції»).

Лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> не вивчався у пацієнтів зі значенням фракції викиду лівого шлуночка до лікування < 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, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, серйозні порушення серцевого ритму, які потребують лікування, або попереднє лікування антрациклінами з кумулятивною дозою доксорубіцину або еквівалентного препарату > 360 мг/м<sup>2</sup>).

Фракцію викиду лівого шлуночка слід оцінювати перед призначенням лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> та з регулярними інтервалами під час лікування лікарським засобом Пер'ета<sup>®</sup> (тобто однократно під час неoad'ювантного лікування і кожні 12 тижнів при ад'ювантному або метастатичному режимі) для того, щоб впевнитися, що показник фракції викиду лівого шлуночка знаходиться в межах нормальних значень. Якщо фракція викиду лівого шлуночка зменшилась, як зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози», і не покращилась або зменшилась далі при наступному обстеженні, слід розглянути питання про припинення застосування лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> і трастузумабу, за винятком випадків, коли користь для окремого пацієнта перевищує ризик.

Ризик ускладнень з боку серця слід ретельно проаналізувати і збалансувати з урахуванням медичної необхідності для кожного пацієнта перед застосуванням лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> з препаратами антрациклінового ряду. З огляду на фармакологічну дію препаратів, ефект яких націлений на HER2, та препаратів групи антрациклінів, можна очікувати, що ризик кардіальної токсичності може бути вищим при одночасному застосуванні лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> та антрациклінів у порівнянні з їх послідовним застосуванням.

Послідовне застосування лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> (у комбінації з трастузумабом і таксаном) вивчалось стосовно таких компонентів схем на основі антрацикліну, як епірубіцин або доксорубіцин, в дослідженнях APHINITY і BERENICE. Однак наявні лише обмежені дані щодо безпеки супутнього застосування препарату Пер'ета<sup>®</sup> та антрацикліну. В дослідженні TRYPHAEANA лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> застосовувався одночасно з епірубіцином як частина схеми FEC (5-фторурацил, епірубіцин, циклофосфамід) (див. розділ «Побічні реакції»). Лікування отримували лише пацієнти, які раніше не застосовували хіміотерапію, і вони отримували низьку кумулятивну дозу епірубіцину (до 300 мг/м<sup>2</sup>). В цьому дослідженні кардіологічна безпека була подібною до такої, що спостерігалася у пацієнтів, які отримували аналогічний режим, однак при цьому препарат Пер'ета<sup>®</sup> застосовувався послідовно (після хіміотерапії за схемою FEC).

#### *Інфузійні реакції*

Застосування лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> асоціювалося з інфузійними реакціями (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується ретельне спостереження за станом пацієнтів під час та протягом 60 хвилин після першої інфузії, а також під час та протягом 30—60 хвилин після наступних інфузій лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup>. 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 та дози»).

#### *Реакції гіперчутливості/анафілаксії*

Стан пацієнтів слід ретельно контролювати щодо реакцій гіперчутливості. В клінічних дослідженнях лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> спостерігали тяжку гіперчутливість, включаючи анафілаксію (див. розділ «Побічні реакції»). Тому повинні бути наявні для негайного застосування у разі необхідності лікарські засоби для лікування таких реакцій, а також обладнання для реанімації та інтенсивної терапії. Лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> слід повністю відмінити у разі розвитку реакцій гіперчутливості 4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (Загальними термінологічними критеріями для небажаних явищ Національного інституту раку (США), (анафілаксія), бронхоспазму чи гострого респіраторного дистрес-синдрому (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

#### *Фебрильна нейтропенія*

У пацієнтів, які отримують лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумабом і доцетакселом, 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 мінімальний рівень числа нейтрофілів був подібний такому у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup>, і у пацієнтів, які отримували плацебо. Вища частота виникнення фебрильної нейтропенії у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup>, 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*

Препарат Пер'ета<sup>®</sup> може спричинити тяжку діарею. Діарея найчастіше виникає під час супутнього застосування із терапією таксанами. У пацієнтів літнього віку ( $\geq 65$  років) ризик виникнення діареї може бути більшим у порівнянні з пацієнтами молодшого віку ( $< 65$  років). Лікування діареї слід проводити згідно зі стандартними практиками та керівництвами. Слід розглянути питання про раннє призначення лопераміду, заміщення рідини та електролітів, зокрема щодо пацієнтів літнього віку та у разі тяжкої або тривалої діареї. При відсутності покращення стану слід розглянути питання про переривання терапії пертузумабом. Після встановлення контролю на діареєю лікування пертузумабом можна відновити.

#### *Імуногенність*

Пацієнти в базовому дослідженні CLEOPATRA вивчалися багатократно в різні моменти часу щодо наявності антитіл до препарату Пер'ета<sup>®</sup>. У 3,3% (13/389 пацієнтів), які отримували препарат Пер'ета<sup>®</sup>, і у 6,7% (25/372 пацієнтів), які отримували плацебо, були виявлені антитіла до препарату Пер'ета<sup>®</sup>. В дослідженні BERENICE у 4,1% (16/392) пацієнтів, які отримували препарат Пер'ета<sup>®</sup>, були виявлені антитіла до препарату Пер'ета<sup>®</sup>. В жодного з цих пацієнтів не виникли

анафілактичні реакції/реакції гіперчутливості, які були б чітко пов'язані антитілами до препарату.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

#### Контрацепція

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування лікарським засобом Пер'ета® і протягом 6 місяців після отримання останньої дози цього препарату.

#### Вагітність

На сьогодні існують обмежені дані щодо застосування лікарського засобу Пер'ета® вагітним жінкам. У дослідженнях на тваринах була виявлена репродуктивна токсичність. Не рекомендується застосовувати лікарський засіб Пер'ета® під час вагітності, а також жінкам репродуктивного віку, які не застосовують контрацепцію.

#### Годування груддю

Оскільки IgG людини секретуються в грудне молоко, 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 лікарським засобом Пер'ета® для жінки (див. розділ «Фармакокінетика»).

#### Фертильність

Спеціальні дослідження фертильності для вивчення впливу пертузумабу на тваринах не проводилися. За даними, отриманими в дослідженнях токсичності багаторазових доз у яванських макак, не можна зробити кінцеві висновки щодо небажаного впливу на чоловічу репродуктивну систему. Побічні реакції не спостерігалися у статевозрілих самок, яким вводили пертузумаб.

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

З огляду на повідомлені побічні реакції, препарат Пер'ета® не впливає або чинить незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. Пацієнтам, у яких виникли інфузійні реакції, не слід керувати автотранспортом та не працювати з іншими механізмами до зникнення симптомів.

#### ***Спосіб застосування та дози.***

Лікування препаратом Пер'ета® слід розпочинати під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних хворих. Препарат Пер'ета® має вводити лише лікар, підготований до лікування анафілактичних реакцій, і у відділеннях з наявністю повноцінного реанімаційного обладнання.

До початку лікування препаратом Пер'ета® необхідно провести тестування на наявність пухлинної експресії HER2. Критерієм є 3+ бали за результатами імуногістохімічного аналізу (IHC) та/або ступінь ампліфікації  $\geq 2,0$  за результатами гібридизації *in situ* (ISH). Слід застосовувати 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 лікарського засобу Пер'ета® 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. Після завершення кожної інфузії рекомендований період спостереження становить 30—60 хвилин. Наступну інфузію трастузумабу або хіміотерапії слід проводити лише після закінчення періоду спостереження (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікарський засіб Пер'ета® і трастузумаб слід вводити послідовно і не змішувати в одному інфузійному пакеті. Лікарський засіб Пер'ета® і трастузумаб можна застосовувати у будь-якому порядку. При застосуванні з лікарським засобом Пер'ета® рекомендується дотримуватися схеми введення трастузумабу кожні 3 тижні, як зазначено нижче:

- 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;
- або фіксована доза трастузумабу (600 мг) незалежно від маси тіла у вигляді підшкірної ін'єкції кожні 3 тижні.

У пацієнтів, які отримують таксан, лікарський засіб Пер'єта® і трастузумаб слід застосовувати перед таксаном.

При застосуванні доцетакселу у комбінації з лікарським засобом Пер'єта® рекомендована початкова доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup>, після чого дозу доцетакселу слід підвищити до 100 мг/м<sup>2</sup> залежно від обраного режиму та переносимості початкової дози. Альтернативно рекомендована початкова доза доцетакселу становить 100 мг/м<sup>2</sup> кожні 3 тижні і знову ж таки, залежно від обраного режиму. Якщо застосовується режим на основі карбоплатину, рекомендована доза доцетакселу становить 75 мг/м<sup>2</sup> постійно (без підвищення дози). При застосуванні лікарського засобу Пер'єта® в ад'ювантному режимі рекомендована доза паклітакселу становить 80 мг/м<sup>2</sup> один раз на тиждень протягом 12-тижневих циклів.

У пацієнтів, які отримують терапію на основі антрациклінів, лікарський засіб Пер'єта® і трастузумаб слід застосовувати після завершення повного курсу терапії антрацикліном (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Метастатичний рак молочної залози*

Лікарський засіб Пер'єта® слід застосовувати у комбінації з трастузумабом і доцетакселом. Лікування препаратом Пер'єта® і трастузумабом можна продовжувати до прогресування захворювання або токсичності, яка не піддається лікуванню, навіть коли лікування доцетакселом відмінено.

#### *Ранній рак молочної залози*

В режимі неoad'ювантної терапії лікарський засіб Пер'єта® слід застосовувати протягом 3—6 циклів у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією як частину повної схеми лікування раннього раку молочної залози.

В режимі ад'ювантної терапії лікарський засіб Пер'єта® слід застосовувати у комбінації з трастузумабом загалом протягом одного року (до 18 циклів або до рецидиву захворювання, або до розвитку токсичності, яка не піддається лікуванню, залежно від того, що трапиться раніше) як частина повної схеми лікування раннього раку молочної залози і незалежно від часу операції. Лікування має включати стандартну хіміотерапію на основі антрацикліну і/або таксану. Лікування препаратом Пер'єта® і трастузумабом слід розпочати в день 1 першого циклу на основі таксану і продовжувати навіть після припинення хіміотерапії.

#### *Відстрочені або пропущені дози*

Рекомендації щодо відстрочених або пропущених доз наведено в таблиці 1 нижче.

**Таблиця 1** Рекомендації щодо відстрочених або пропущених доз

Час між двома послідовними інфузіями	Пер'єта®	трастузумаб	
		внутрішньовенно	підшкірно
< 6 тижнів	Пертузумаб у дозі 420 мг слід вводити якнайшвидше. Не слід чекати наступної запланованої дози. Після цього слід продовжити застосування препарату за запланованим розкладом.	Трастузумаб у дозі 6 мг/кг внутрішньовенно слід вводити якнайшвидше. Не слід чекати наступної запланованої дози. Після цього слід продовжити застосування препарату за запланованим режимом.	Фіксовану дозу трастузумабу 600 мг для підшкірного введення слід вводити якнайшвидше. Не слід чекати наступної запланованої дози.
≥ 6 тижнів	Навантажувальну дозу пертузумабу 840 мг слід вводити повторно у вигляді 60-хвилинної інфузії із наступним введенням підтримуючої дози 420 мг внутрішньовенно кожні 3 тижні.	Навантажувальну дозу трастузумабу 8 мг/кг внутрішньовенно слід вводити повторно протягом приблизно 90 хвилин із наступним введенням підтримуючої дози 6 мг/кг внутрішньовенно кожні 3 тижні.	

### *Корекція дози*

Зниження дози лікарського засобу Пер'ета® або трастузумабу не рекомендується. Детальну інформацію щодо трастузумабу див. в інструкції для медичного застосування трастузумабу.

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

Лікарський засіб Пер'ета® слід відмінити у разі відміни лікування трастузумабом.

### *Порушення функції лівого шлуночка*

Введення лікарського засобу Пер'ета® і трастузумабу слід призупинити щонайменше на 3 тижні при виникненні будь-яких симптомів, які свідчать про застійну серцеву недостатність. Застосування лікарського засобу Пер'ета® слід припинити, якщо підтверджено симптомну серцеву недостатність (подробіці див. розділ «Особливості застосування»).

### *Пацієнти з метастатичним раком молочної залози*

Показник фракції викиду лівого шлуночка до лікування має становити  $\geq 50\%$ . Введення лікарського засобу Пер'ета® і трастузумабу слід призупинити щонайменше на 3 тижні в таких випадках:

- 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 Пер'ета® 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.

### *Пацієнти з раннім раком молочної залози*

Показник фракції викиду лівого шлуночка до лікування має становити  $\geq 55\%$  ( $\geq 50\%$  після завершення застосування антрациклінового компоненту хіміотерапії, якщо застосовно).

Введення лікарського засобу Пер'ета® і трастузумабу слід призупинити щонайменше на 3 тижні в таких випадках:

- зниження фракції викиду лівого шлуночка до рівня менше 50 % при зниженні фракції викиду лівого шлуночка на  $\geq 10\%$  у порівнянні зі значеннями, які спостерігалися до лікування.

Відновити лікування препаратом Пер'ета® і трастузумабом можна тоді, коли значення фракції викиду лівого шлуночка відновиться до рівня  $\geq 50\%$  або при зниженні на  $< 10\%$  у порівнянні зі значеннями, які спостерігалися до лікування.

### *Пацієнти літнього віку*

Не спостерігалася загальної різниці в безпеці та ефективності застосування лікарського засобу Пер'ета® у пацієнтів віком  $\geq 65$  і  $< 65$  років, за винятком діареї, підвищена частота якої спостерігалася у пацієнтів віком  $\geq 65$  років. Корекція дози пацієнтам літнього віку ( $\geq 65$ ) років не потрібна. Існують обмежені дані щодо пацієнтів віком  $> 75$  років.

### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Корекція дози лікарського засобу Пер'ета® 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 лікарського засобу Пер'ета® пацієнтам з порушенням функції печінки не вивчалися. Тому спеціальних рекомендацій щодо дозування немає.

### *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»).

### Спосіб введення

Лікарський засіб Пер'ета® 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*

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

Лікарський засіб Пер'ета® призначений лише для одноразового застосування.

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 для інфузій. 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 наявності механічних домішок препарат застосовувати не слід. Розчин для інфузії вводять одразу ж після його приготування.

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

Лікарський засіб Пер'ета® сумісний з полівінілхлоридними (PVC) або неполівінілхлоридними поліолефіновими (у тому числі поліетиленовими) інфузійними пакетами.

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

### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Пер'ета® дітям (віком до 18 років) не встановлені.

### ***Передозування.***

Максимальна переносима доза лікарського засобу Пер'ета® 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 лікарського засобу Пер'ета® вивчалася за участю більше ніж 6000 пацієнтів із різними злоякісними новоутвореннями в дослідженнях I, II та III фази, які переважно отримували лікування лікарським засобом Пер'ета® у комбінації з іншими протипухлинними засобами, у тому числі в базових дослідженнях CLEOPATRA (n=808), NEOSPHERE (n=417) і TRYPHAENA (n=225) та APHINITY (n=4804) (сукупні дані наведено нижче). Безпека лікарського засобу Пер'ета® в цілому була подібною в усіх дослідженнях, хоча частота і найбільш поширені побічні реакції варіювали залежно від того, застосовували лікарський засіб Пер'ета® у режимі монотерапії чи одночасно з протипухлинними препаратами.

Нижче наведені побічні реакції, що спостерігалися в групах лікування препаратом Пер'ета® в таких базових клінічних дослідженнях, а також в постмаркетинговому періоді:



- CLEOPATRA, в якому лікарський засіб Пер'ета® застосовували у комбінації з доцетакселом і трастузумабом пацієнтам з метастатичним раком молочної залози (n=453)
- NEOSPHERE (n=309) і TRYPHAENA (n=218), в якому лікарський засіб Пер'ета® в неоад'ювантному режимі застосовували у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією пацієнтам з місцеворозповсюдженим, запальним або раннім раком молочної залози
- APHINITY, в якому лікарський засіб Пер'ета® в ад'ювантному режимі застосовувався у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією на основі антрацикліну або схем, що не містять антрацикліну, що містять таксан, пацієнтам з раннім раком молочної залози (n=2364).

Оскільки в цих дослідженнях лікарський засіб Пер'ета® застосовували із трастузумабом та хіміотерапією, важко встановити причинний зв'язок між виникненням конкретної побічної реакції та конкретним лікарським засобом.

Для опису побічних реакцій за частотою використовують класи систем органів за MedDRA та такі категорії частоти: 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 представлено в порядку зменшення їх тяжкості.

Найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 30\%$ ) за результатами сумарного аналізу даних були діарея, алопеція, нудота, слабкість, нейтропенія і блювання. Найбільш поширеними побічними реакціями NCI-CTCAE 3—4 ступеня ( $\geq 10\%$ ) були нейтропенія та фебрильна нейтропенія.

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

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

*Порушення з боку імунної системи:* дуже поширені: інфузійна реакція<sup>o</sup>; поширені: гіперчутливість<sup>o</sup>, підвищена чутливість до ліків<sup>o</sup>; непоширені: анафілактична реакція<sup>o</sup>; рідко поширені: синдром вивільнення цитокінів<sup>oo</sup>.

*Порушення обміну речовин, метаболізму:* дуже поширені: зниження апетиту; рідко поширені: синдром лізису пухлини<sup>††</sup>.

*Психічні порушення:* дуже поширені: безсоння.

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

*Порушення з боку органів зору:* поширені: збільшення слюзовиділення.

*Порушення з боку серця:* поширені: дисфункція лівого шлуночка\*\*, застійна серцева недостатність\*\*.

*Судинні розлади:* дуже поширені: припливи.

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

*Порушення з боку травної системи:* дуже поширені: діарея, блювання, стоматит, нудота, запор, диспепсія, біль в животі.

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

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

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

Наведено сумарні дані загального періоду лікування в дослідженні CLEOPATRA (дата закінчення збору даних – 11 лютого 2014 р.; середня кількість курсів препарату Пер'ета® становила 24) і періоду неоад'ювантного лікування в дослідженні NEOSPHERE (середня кількість циклів препарату Пер'ета® становила 4 в усіх групах лікування) та в дослідженні TRYPHAENA (середня кількість циклів препарату Пер'ета® становила 3—6 в групах лікування) і періоду лікування в дослідженні APHINITY (середня кількість циклів препарату Пер'ета® становила 18).

\*Включаючи побічні реакції з летальним наслідком.

\*\* Дані загального періоду лікування в 4 дослідженнях. Частота дисфункції лівого шлуночка і застійної серцевої недостатності, про які повідомлено в окремих дослідженнях відображає термін MedDRA, якому віддається перевага, про які повідомлено в окремих дослідженнях,

° Гіперчутливість/анафілактична реакція відображає в даному випадку групу термінів.

°° Інфузійні реакції включають діапазон різних термінів протягом часового проміжку, див. «Інформація щодо окремих побічних реакцій».

†† Спостерігалися в постмаркетинговому періоді.

### 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 Пер'ета® (8,6 % і 6,6 % відповідно). Частота виникнення симптоматичної дисфункції лівого шлуночка також була нижчою в групі лікування препаратом Пер'ета® (1,8 % в групі плацебо у порівнянні з 1,5 % в групі лікування препаратом Пер'ета®) (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

В дослідженні неoad'ювантного режиму лікування BERENICE частота виникнення симптоматичної дисфункції лівого шлуночка III/IV класу за NYHA (застійна серцева недостатність згідно з NCI-CTCAE, версія 4) становила 1,5 % у групі застосування високих доз доксорубіцину та циклофосфаміду (АС) з подальшим застосуванням лікарського засобу Пер'ета® плюс трастузумаб і паклітаксел, а в групі лікування FEC з подальшим застосуванням лікарського засобу Пер'ета® у комбінації з трастузумабом і доцетакселом не було жодного пацієнта (0 %) з симптоматичною дисфункцією лівого шлуночка. Частота виникнення асимптоматичної дисфункції лівого шлуночка (зниження фракції викиду згідно з NCI-CTCAE, версія 4) становила 7 % у групі застосування високих доз АС з подальшим застосуванням лікарського засобу Пер'ета® плюс трастузумаб і паклітаксел і 3,5 % в групі застосування FEC з подальшим застосуванням лікарського засобу Пер'ета® плюс трастузумаб і доцетаксел.

В дослідженні ARHINITY частота симптомної серцевої недостатності (клас III або IV за NYHA) зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка щонайменше на 10% від початкового рівня і до <50% становила <1% (0,6% у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета®, у порівнянні з 0,3% пацієнтів, які отримували плацебо). Серед пацієнтів, у яких виникла симптоматична серцева недостатність, у 46,7% пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета®, і у 57,1% пацієнтів, які отримували плацебо, стан відновився (визначено як показник фракції викиду лівого шлуночка вище 50% за результатами 2 послідовних вимірювань) на момент закінчення збору даних. Про більшість подій повідомлялося у пацієнтів, які отримували лікування антрациклінами.

Про безсимптомне або із симптомами легкого ступеня тяжкості (клас II за NYHA) зниження фракції викиду лівого шлуночка щонайменше на 10% від початкового рівня і до <50% повідомлялося у 2,7% пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup>, і у 2,8% пацієнтів, які отримували плацебо, з яких у 79,7% пацієнтів, які отримували лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup>, і у 80,6% пацієнтів, які отримували плацебо, спостерігалось відновлення рівня фракції викиду лівого шлуночка на момент закінчення збору даних.

#### *Інфузійні реакції*

Інфузійною реакцією в базових дослідженнях 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 лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> за день до введення трастузумабу і доцетакселу з метою виявлення асоційованих з лікарським засобом Пер'ета<sup>®</sup> реакцій. У перший день введення лише лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> загальна частота інфузійних реакцій становила 9,8 % в групі плацебо і 13,2 % в групі застосування лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup>, при цьому більшість інфузійних реакцій були легкого чи помірною ступеня тяжкості. Найбільш частими інфузійними реакціями (які реєструвалися з частотою  $\geq 1$  %) в групі лікування лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> 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 терапії лікарським засобом Пер'ета<sup>®</sup> були слабкість, спотворення смаку, гіперчутливість, міалгія і блювання (див. розділ «Особливості застосування»).

В дослідженнях неоад'ювантного та ад'ювантного режимів лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> вводили в день введення інших досліджуваних препаратів в усіх циклах. Інфузійні реакції спостерігалися у 18,6 % — 25 % пацієнтів в перший день введення лікарського засобу Пер'ета<sup>®</sup> (у комбінації з трастузумабом і хіміотерапією). Тип і тяжкість реакцій були порівнюваними з такими в дослідженні CLEOPATRA в циклах, коли лікарський засіб Пер'ета<sup>®</sup> вводили в той самий день, коли і трастузумаб і доцетаксел, при цьому більшість реакцій були легкого або помірною 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 плацебо і 11,3 % в групі застосування препарату Пер'ета<sup>®</sup>, з яких 2,5 % і 2 % були 3—4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE відповідно. В цілому у 2 пацієнтів в групі плацебо і у 4 пацієнтів в групі застосування препарату Пер'ета<sup>®</sup> розвинулися реакції, описані дослідником як анафілаксія (див. розділ «Особливості застосування»).

В цілому більшість реакцій гіперчутливості були легкого або помірною ступеня тяжкості і зникали після лікування. На підставі модифікацій, виконаних щодо досліджуваного лікування, більшість реакцій були оцінені як вторинні до інфузій доцетакселу.

В дослідженнях неоад'ювантного та ад'ювантного режимів, гіперчутливість/анафілаксія були порівнянними з такими, що спостерігалися в дослідженні CLEOPATRA. В дослідженні NEOSPHERE у двох пацієнтів в групі лікування препаратом Пер'ета і доцетакселом виникла анафілаксія. В дослідженнях TRYPHAENA і APHINITY загальна частота гіперчутливості/анафілаксії була найвищою в групі лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup> і ТСН (13,2% і 7,6%, відповідно), з яких 2,6% і 1,3% подій відповідно були 3—4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE.

#### *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 Пер'ета<sup>®</sup> і у 58,3 % пацієнтів в групі плацебо), з яких більшість проявилися нейтропенією (див. розділ «Особливості застосування»). Фебрильна нейтропенія виникла у 13,7 % пацієнтів в групі лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup> 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 Пер'ета® (25,8 %) у порівнянні з групою плацебо (11,3 %).

В дослідженні NEOSPHERE у 8,4 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета®, трастузумабом і доцетакселом, спостерігалася фебрильна нейтропенія у порівнянні з 7,5 % пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом. В дослідженні TRYPHAENA фебрильна нейтропенія розвинулась у 17,1 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета® + ТСН, і у 9,3 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета®, трастузумабом і доцетакселом після FEC. В дослідженні TRYPHAENA частота фебрильної нейтропенії була вищою у пацієнтів, які отримали шість курсів препарату Пер'ета®, у порівнянні з пацієнтами, які отримали три курси лікарського засобу Пер'ета®, 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 Пер'ета®, трастузумабом і доцетакселом, розвинулась фебрильна нейтропенія у порівнянні з 4 % таких пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування трастузумабом і доцетакселом.

В дослідженні APHINITY фебрильна нейтропенія спостерігалася у 12,1% пацієнтів, які отримували препарат Пер'ета, і у 11,1% пацієнтів, які отримували плацебо. Як і в дослідженнях CLEOPATRA, TRYPHAENA і NEOSPHERE, більша частота фебрильної нейтропенії спостерігалася у азійських пацієнтів, які отримували лікування препаратом Пер'ета®, у порівнянні з пацієнтами інших рас в дослідженні APHINITY (15,9% у пацієнтів, які отримували препарат Пер'ета®, та у 9,9% пацієнтів, які отримували плацебо).

#### *Діарея*

У базовому клінічному дослідженні CLEOPATRA при метастатичному раку молочної залози діарея виникла у 68,4 % пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета® і у 48,7 % пацієнтів групи плацебо (див. розділ «Особливості застосування»). 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 Пер'ета® і у 5,1 % пацієнтів групи плацебо. Середня тривалість найдовшого епізоду становила 18 днів у групі лікування препаратом Пер'ета® 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 Пер'ета®, 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 Пер'ета® + ТСН, і у 61,4 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета®, трастузумабом і доцетакселом після FEC. В обох дослідженнях більшість випадків були легкого або помірного ступеня тяжкості.

В дослідженні APHINITY про більшу частоту діареї повідомлялося в групі лікування препаратом Пер'ета® (71,2%) у порівнянні з групою плацебо (45,2%). Про діарею  $\geq 3$  ступеня повідомлялося у 9,8% пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета® у порівнянні з 3,7% групи плацебо. Більшість повідомлених реакцій були 1 або 2 ступеня тяжкості. Найбільша частота діареї (усіх ступенів тяжкості) повідомлялася протягом періоду таргетної терапії + хіміотерапії таксанами (61,4% пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета® у порівнянні з 33,8% пацієнтів групи плацебо). Частота виникнення діареї була набагато меншою після відміни хіміотерапії: 18,1% пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета® у порівнянні з 9,2% пацієнтів групи плацебо в період після лікування таргетними препаратами та після хіміотерапії.

#### *Висипання*

В базовому дослідженні CLEOPATRA у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози висипання виникали у 51,7 % пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета® у порівнянні з 38,9 % пацієнтів групи 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 Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумабом і доцетакселом, у порівнянні з 29 % пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом. В дослідженні TRYRNAENA висипання спостерігалися у 36,8 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup> + ТСН, і у 20 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумабом і доцетакселом після FES. Частота висипання була вищою у пацієнтів, які отримали шість циклів препарату Пер'ета<sup>®</sup>, у порівнянні з пацієнтами, які отримали три цикли препарату Пер'ета<sup>®</sup>, незалежно від отриманої хіміотерапії.

В дослідженні ARHINITY висипання спостерігалися у 25,8% пацієнтів групи лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup> у порівнянні з 20,3% пацієнтів групи плацебо. У більшості випадків висипання були 1 або 2 ступеня тяжкості.

#### *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 Пер'ета<sup>®</sup> і у 86,6 % групи 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 Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумабом і доцетакселом, у порівнянні з 84,5 % пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом і доцетакселом, включаючи 50,9 % і 60,2 % пацієнтів з нейтропенією 4 ступеня відповідно. В дослідженні TRYRNAENA частота виникнення нейтропенії 3-4 ступеня тяжкості за NCI-CTCAE (версія 3) становила 85,3 % у пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup> + ТСН, і у 77 % пацієнтів, які отримували неoad'ювантне лікування препаратом Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумабом і доцетакселом після FES, включаючи 66,7 % і 59,5 % пацієнтів з нейтропенією 4 ступеня тяжкості відповідно.

В дослідженні ARHINITY частота нейтропенії 3—4 ступеня за NCI-CTCAE (версія 4) становила 40,6% у пацієнтів, які отримували препарат Пер'ета<sup>®</sup>, трастузумаб і хіміотерапію, у порівнянні з 39,1% пацієнтів, які отримували плацебо, трастузумаб і хіміотерапію, включаючи 28,3% і 26,5% пацієнтів з нейтропенією 4 ступеня, відповідно.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

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

#### **Несумісність.**

Розчин глюкози (5%) не слід використовувати для розведення препарату Пер'ета<sup>®</sup>, оскільки розведення в такому розчині призводить до хімічної і фізичної нестабільності препарату.

Препарат Пер'ета<sup>®</sup> не можна змішувати або розводити разом з іншими лікарськими засобами за винятком вказаних у розділі «Спосіб застосування і дози».

#### **Упаковка.**

По 14 мл концентрату для розчину для інфузій у флаконі (30 мг/мл). По 1 флакону у картонній коробці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**  
4303, Кайсераугст, Швейцарія

**Дата останнього перегляду.**  
13.06.2019