

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2019 жылғы 21 қаңтарда
№ N019408 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Перьета

Саудалық атауы

Перьета

Халықаралық патенттелмеген атауы

Пертузумаб

Дәрілік түрі

Инфузиялық ерітінді дайындауға арналған концентрат, 420 мг/14 мл

Құрамы

Бір құтының ішінде

белсенді зат - 420 мг пертузумаб,

қосымша заттар: L-гистидин, мұзды сірке қышқылы, сахароза, полисорбат 20, инъекцияға арналған су

Сипаттамасы

Мөлдір немесе бозанданатын түссіз немесе сәл қоңыр түсті сұйықтық.

Фармакотерапиялық тобы

Антинеопластикалық және иммуномодуляциялайтын препараттар.

Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар.

Моноклональді антиденелер. Пертузумаб.

АТХ коды L01XC13

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Пертузумаб фармакокинетикасы кешірек сатыдағы ісіктің әртүрлі түрлері бар пациенттерде әр 3 апта сайын енгізілген әртүрлі дозаларда (2 –ден 25 мг/кг дейін) вена ішіне (в/і) ұзақтығы 30-60 минут бойы енгізуден кейін зерттелді.

Таралуы

Орталық камерадағы (ОК) және шеткері камерадағы (ШК) таралу көлемі, сәйкесінше, 3.11 л және 2.46 л құрайды.

Метаболизм

Пертузумаб метаболизмі зерттелмеген. Басқа да антиденелер сияқты пертузумаб көбіне катаболизмге ұшырайды.

Шығарылуы

Пертузумаб клиренсі тәулігіне шамамен 0,235 л құрайды, жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) шамамен 18 күнге тең.

Дозаға тәуелділігі /тәуелсіздігі

Пертузумаб дозаның ұсынылған ауқым шегіндегі дозаға тәуелді фармакокинетикасын көрсетті.

Егде және қарттық жастағы пациенттер

≥ 65 жастағы пациенттерде және ≥ 75 жастағы пациенттерде пертузумабтың фармакокинетикасында елеулі айырмашықтар байқалған жоқ.

Бүйрек функциясы бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі бар пациенттерде пертузумабтың фармакокинетикасына арнайы зерттеулер жүргізілген жоқ. Бүйрек функциясының жеңіл (креатинин клиренсі (КК) 60-90 мл/мин), орташа (КК 30-60 мл/мин) жеткіліксіздігі бар пациенттердегі пертузумабтың экспозициясы бүйрек функциясы қалыпты (КК 90 мл/мин астам) пациенттердегі осындайға ұқсас. КК минутына 27-ден 244 мл-ге дейін болғанда пертузумаб экспозициясы мен КК арасындағы байланыс байқалған жоқ.

Пациенттердің ерекше топтарындағы фармакокинетикасы

Препараттың фармакокинетикалық параметрлері жасына, жынысына және этникалық тегіне (жапондық және басқа да этникалық топтар), сондай-ақ ісік үдерісінің таралуына байланысты емес.

Альбуминнің бастапқы концентрациясы және дененің құрғақ салмағының мәні (май тіндерінің салмағын алып тастағандағы дене салмағы) пертузумаб клиренсіне елеусіз ықпалын тигізеді. Бұл арада альбуминнің бастапқы концентрациясына және дененің салмағына байланысты пертузумаб дозасын түзетудің қажеті жоқ.

Фармакодинамикасы

Әсер ету механизмі

Перьета препараты – ол адамның 2 типті (HER2) эпидермальді өсу факторы рецепторының димеризацияға жауап беретін жасушадан тыс доменмен (II субдоменмен) іріктеп өзара әрекеттесетін рекомбинантты гуманизацияланған моноклональді антиденелері болып табылады. Пертузумабтың II субдоменмен байланысуы EGFR (адам өсуінің эпидермальді факторының рецепторы), HER3 (адамның эпидермальді өсу факторының 3-ші типті рецепторы) және HER4 (адам эпидермальді өсу факторының 4-ші типті рецепторы) қоса, басқа HER тобының басқа ақуыздарымен HER2 лиганд-тәуелді гете-родимеризациясының үдерісін бөгейді. Осылайша, Перьета препараты жасушаішілік дабылдың лиганд-

бастама болатын берілісін негізгі екі дабыл жолы: митоген-белсендірілген протеинкиназа (МАР) жолы және фосфоинозитид-3-киназа (PI3K) жолы арқылы тежейді. Дабыл жолдары деректерінің тежелуі, сәйкесінше, жасушада өсудің тоқтауына және апоптозға әкелуге қабілетті. Бұдан басқа, Перьета препараты антиденеге тәуелді жасушалық цитоуыттылықтың (АТЖЦ) белсенділенуіне ықпал етеді.

Перьета препараты монотерапияда адамның ісік жасушаларының пролиферациясын тежейді. Перьета препаратын трастузумабпен біріктіріп қолданғанда HER2 гиперэкспрессиясымен ксенотрансплантаттардың үлгілерінде препараттың ісікке қарсы белсенділігінің күшейгені байқалды.

Иммуногенділік

Перьета препаратымен ем қабылдап жүрген пациенттерде емге қарсы антиденелер (ЕҚА) табылды. Препаратқа антидененің пайда болуының анафилаксия/аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуымен бір жақты байланысы анықталған жоқ.

Қолданылуы

Сүт безінің ерте обыры

Трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп:

- сүт безінің HER2-оң жергілікті таралған (қабыну түрін қоса) обыры немесе ерте сатыдағы, қайталану қаупі жоғары сүт безінің обыры бар ересек пациенттерде неоадьювантты ем жүргізу үшін
- сүт безінің қайталану қаупі жоғары HER2-оң ерте сатыдағы обырына адьювантты ем жүргізу үшін

Сүт безінің метастаздық обыры

HER2-оң метастаздық немесе жергілікті қайталанатын операция жасауға жатпайтын обыры бар, негізгі ауруына байланысты ем (анти-HER2 ем немесе химиотерапия) қабылдамаған ересек пациенттерді емдеу үшін трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп.

Қолдану тәсілі және дозалары

Перьета препаратымен емделу тәжірибелі онкологтың бақылауымен, сондай-ақ анафилаксиялық реакцияларды басу және реанимациялық шараларды толық көлемде жүргізу үшін қажетті жағдайлар бар болғанда жүргізілуі тиіс.

Емдеуді бастар алдында ісіктің HER2-статусын міндетті түрде зерттейді. Міндетті түрдегі иммуногистохимиялық талдау (ИНС) нәтижесі бойынша 3+ балл және/немесе *in situ* гибридизация (ISH) нәтижесі бойынша амплификация дәрежесі ≥ 2.0 болып табылады. Тестілеудің дәл және валидацияланған әдістерін пайдаланған жөн. HER2-тестілеуді және оның нәтижелерінің интерпретациясы бойынша нақты нұсқаулар HER2 статусы анықтауға арналған валидацияланған тест-жүйені қолдану жөніндегі нұсқаулықтарда келтірілген.

Перьета препаратын тек вена ішіне тамшылатып енгізеді!

Препаратты сорғалатып немесе болюсті түрде енгізуге болмайды!

Дозалануы

Перьета препаратының 840 мг мөлшерде ұсынылған бастапқы жүктеме дозасы вена ішіне 60 минут бойы тамшылатып енгізіледі. Егер алғашқы инфузияның жағымдылығы жақсы болса, кейінгі инфузияларда 420 мг мөлшерлі демеуші доза әрбір 3 апта сайын 30 - 60 минут бойы енгізіледі. Перьета препаратының әрбір инфузиясынан кейін және трастузумабты немесе доцетакселді кез келген уақытта құюды бастағанға дейін пациентті 30-60 минут бойы бақылау ұсынылады.

Перьета және трастузумаб бірінен кейін бірі енгізілуі тиіс және бір инфузиялық пакетте араластырылмауы тиіс. Перьета және трастузумаб кез келген бірізділікпен енгізуге болады. Трастузумабты Перьета препаратымен біріктіріп енгізген кезде 3 апталық сызбаның мына түрін ұстану ұсынылады:

- дене салмағына шаққанда 8 мг/кг трастузумабтың бастапқы жүктеме дозасымен вена ішіне инфузия жасау, кейіннен дене салмағына шаққанда 6 мг/кг есебінен демеуші дозаны әрбір 3 апта сайын енгізу немесе
- пациенттің салмағына қарамай әрбір 3 апта сайын инъекция жолымен трастузумабтың теріастылық дәрілік түрінің белгіленген (600 мг) дозасын енгізу.

Таксандарды Перьета препаратымен және трастузумабпен инфузиядан кейін енгізу керек.

Перьета препаратымен біріктіргенде доцетакселдің ұсынылатын бастапқы дозасы 75 мг/м² құрайды, кейіннен таңдап алынған режимге және бастапқы дозаның жағымдылығының жақсы болуына байланысты 100 мг/м² дозаға дейін арттырады. Доцетаксел 3 апталық емдеу режимінде, сондай-ақ таңдап алынған режимге байланысты, емдеудің басынан бастап 100 мг/м² дозада тағайындалуы мүмкін. Карбоплатин негізінде емдеу режимін тағайындағанда доцетакселдің ұсынылатын дозасы бүкіл курс бойы 75 мг/м² құрайды (доза арттырылмауы тиіс). Перьета препаратын адьювантты режимде тағайындағанда паклитакселдің ұсынылатын дозасы емдеудің 12 циклі бойы аптасына бір рет 80 мг/м² құрайды.

Перьета препаратын және трастузумабты антрациклиндермен емдеудің толық циклі аяқталғаннан кейін енгізген жөн.

Сүт безінің метастаздық обыры

Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп тағайындайды. Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді ауру үдегенге дейін немесе көтере алмайтын уыттылық дамығанға дейін жалғастыру керек.

Сүт безінің ерте обыры

Сүт безінің ерте обырын емдеу аясында 3-6 цикл бойы Перьета препаратын неоадьювантты режимде трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп тағайындайды.

Сүт безінің ерте обырын емдеудің толық сызбасы аясында, операция мерзіміне қарамай, адьювантты емес режимде Перьета препаратының

трастузумабпен біріктірілімін 1 жыл бойы (18 циклге немесе ауру қайталанғанға дейін, немесе ерте басталғанына байланысты көтере алмайтын ұлттылық дамығанға дейін) тағайындайды.

Емдеуге антрациклиндер және/немесе таксандар негізінде стандартты химиотерапия қамтылуы тиіс. Перьета және трастузумаб препараттарын енгізуді таксандармен емдеуді қолдану циклінің алғашқы күнінен бастап енгізе бастаған, сондай-ақ химиотерапияны тоқтатқаннан кейін енгізуді жалғастырған жөн.

Жоспарлы енгізуді кідірту/өткізіп алу

Дозаларды кідірткен немесе өткізіп алған жағдайда төменде 1-кестеде берілген нұсқауларды басшылыққа алу керек.

1-кесте. Дозаларды кідірткен немесе өткізіп алған кездегі нұсқаулар

Бірізді екі дозаны енгізу арасындағы кезең	Перьета	Трастузумаб	
		Вена ішіне (в/і) енгізу	Теріастына (т/а) енгізу
< 6 апта	420 мг пертузумабты ең шекті қысқа мерзімде енгізген жөн. Келесі дозаны енгізудің жоспарланған мерзімін күтпеу керек. Осыдан кейін бастапқыда белгіленген графикті ұстанған жөн.	В/і енгізуге арналған трастузумаб дәрілік түрінің 6 мг/кг дозасын ең шекті қысқа мерзімі ішінде енгізу керек. Келесі дозаны енгізудің жоспарланған мерзімін күтпеу керек. Осыдан кейін бастапқыда белгіленген графикті ұстанған жөн.	Трастузумабтың тері астына енгізуге арналған дәрілік түрінің 600 мг бекітілген дозасын ең шекті қысқа мерзімде енгізген жөн. Келесі дозаны енгізудің жоспарланған мерзімін күтпеу керек.
≥ 6 апта	Пертузумабтың 840 мг жүктеме дозасын 60-минуттық инфузия түрінде қайталап енгізу керек, кейін әрбір 3 апта сайын 420 мг демеуші дозаны енгізеді.	Трастузумабтың 8 мг/кг есебінен жүктеме дозасын 90-минуттық инфузия түрінде қайталап енгізу керек, кейіннен әрбір 3 апта сайын демеуші дозаны 6 мг/кг есебінен енгізеді.	

Дозаны түзету

Перьета препаратының дозасын төмендету ұсынылмайды.

Пациенттер химиотерапия әсерінен туындаған қайтымды миелосупрессия кезеңінде емдеуді жалғастыруы мүмкін, бірақ осы уақыт ішінде

нейтропенияның ықтимал асқынуларын мұқият бақылаған жөн. Трастузумабтың, доцетакселдің және химиотерапияның басқа да препараттарының дозаларын түзетуге қатысты нұсқауларды орындағанда медициналық қолдану жөніндегі тиісті нұсқаулықтарға жүгіну керек.

Трастузумабпен емдеуді тоқтатқан кезде Перьета препаратымен емдеуді де тоқтатқан жөн.

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы (жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігін қоса)

Перьета препаратын және трастузумабты енгізу жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігінің белгілері және симптомдары дамыған жағдайда ең кемінде 3 аптаға тоқтатылуы тиіс. Перьета препаратын қабылдауды жүрек функциясының симптоматикалық жеткіліксіздігі айғақталған жағдайда тоқтату керек.

Сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттер

Емдеуді бастар алдында сол жақ қарыншадан лықсу фракциясының (СҚЛФ) көрсеткіші $\geq 50\%$ құрауы тиіс. Перьета препаратымен және трастузумабпен емдеуді, егер мына жағдайлар орын алса, ең кемінде, 3 аптаға тоқтата тұру керек:

- СҚЛФ төмендеуі 40% -дан төменді құраса,
- СҚЛФ мәні емдеуге дейін байқалған көрсеткіштерден $\geq 10\%$ төмендеумен біріккен $40\text{-}45\%$ -ды құраса.

Перьета және трастузумаб препараттарымен емдеуді, егер СҚЛФ көрсеткіші $>45\%$ -ға дейінгі қалпына келсе, немесе $40\text{-}45\%$ -ды құраса, мұндайда емдеуге дейінгі көрсеткішке қатысты төмендеу $<10\%$ болса, қайта жаңғыртуға болады.

Сүт безінің ерте обыры бар пациенттер

Емдеуді бастар алдында СҚЛФ көрсеткіші $\geq 55\%$ (антрациклиндермен емдеуді аяқтағаннан кейін $\geq 50\%$) құрауы тиіс. Перьета және трастузумаб препараттарымен емдеуді, егер мыналар орын алса, ең кемінде, 3 аптаға тоқтата тұру керек:

- СҚЛФ мәні емдеуге дейін байқалған көрсеткіштерден $\geq 10\%$ төмендеумен біріккен 50% -дан төменді құраса.

Перьета және трастузумаб препараттарымен емдеуді, егер СҚЛФ көрсеткіші $>50\%$ -ға дейінгі қалпына келсе, бұл ретте емдеуге дейінгі көрсеткішке қатысты төмендеу $<10\%$ болса, қайта жаңғыртуға болады.

Инфузияға арналған ерітіндіні дайындау

Назар аударыңыз: Перьета препараты 5% глюкоза ерітіндісімен үйлесімсіз! Осындай ерітіндіде сұйылту препараттың химиялық және физикалық тұрақсыздығына әкеледі. Перьета препаратын басқа дәрілік заттармен араластыруға немесе сұйылтуға болмайды.

Перьета препаратының ерітіндісі поливинилхлоридтен, полиэтиленнен және полиолефиннен дайындалған инфузиялық пакеттермен үйлесімді. Препаратты енгізуге дайындау асептикалық жағдайларда жүргізілуі тиіс.

Перьета препаратының құрамында микробтарға қарсы консерванттар жоқ. Осыған байланысты инфузия үшін дайындалған ерітіндінің стерильділігін

сақтау үшін сақтық шараларын қолдану қажет.

Құтыдан (құтылардан) сұйық концентраттың барлығын алу және оны 250 мл 0.9% натрий хлоридінің ерітіндісі бар инфузиялық пакетке енгізу керек. Дайын ерітіндінің концентрациясы жүктеме доза үшін шамамен 3.02 мг/мл (840 мг/278 мл) және демеуші доза үшін 1.59 мг/мл (420 мг/264 мл).

Содан кейін инфузиялық пакетті, көбіктің түзілуіне жол бермей, ерітіндіні араластыру үшін ақырын төңкеру қажет. Енгізер алдында препаратты ішінде механикалық қоспалардың бар-жоқтығын және түсінің өзгергенін-өзгермегенін көзбен қарап тексерген жөн. Инфузияға арналған ерітіндіні оны дайындап болу бойына енгізеді.

Пайдаланылмаған препарат және басқа да қалдықтарды медициналық мекеменің талаптарына сәйкес жояды.

Жағымсыз әсерлері

Қауіпсіздік бейініне қысқаша сипаттама

Жағымсыз құбылыстардың (ЖҚ) туындау және таралу жиілігі Перьета препаратын монотерапия ретінде пайдалануға немесе ісікке қарсы басқа препараттармен бір мезгілде енгізуге байланысты өзгеріп отырады.

2-кестеде сүт безінің метастаздық обыры бар пациенттерде Перьета препаратының доцетакселмен және трастузумабпен біріктірілімін қолданғанда; сүт безінің қабыну түрімен қоса, жергілікті таралған немесе ерте обыры бар пациенттерге адьювантты емес режимде Перьета препаратының трастузумабпен және химиотерапиямен біріктірілімін тағайындағанда; сүт безінің ерте обыры бар пациенттерде Перьета препаратын трастузумабпен және антрациклиндермен немесе таксандармен біріктіріп қолданғанда байқалған жағымсыз құбылыстар жөніндегі ақпарат берілген.

Перьета препараты трастузумабпен және химиотерапиямен қолданылғандықтан, жағымсыз құбылыстардың дәрілік затпен себептік байланысын анықтау қиын.

Жағымсыз реакциялардың жиілігін сипаттау үшін келесі жіктеу (MedDRA) пайдаланылады: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100$ -ден $< 1/10$ дейін), жиі емес ($\geq 1/1000$ -нан $< 1/100$ дейін), сирек ($\geq 1/10000$ -нан $< 1/1000$ дейін), өте сирек ($< 1/10000$), белгісіз (қолда бар деректер бойынша баға берілуі мүмкін емес).

Өте жиі:

- назофарингит
- фебрильді нейтропения*, нейтропения, лейкопения, анемия
- инфузиялық реакциялар^o
- тәбеттің төмендеуі
- ұйқысыздық
- шеткері нейропатия, бас ауыру, дәмнің субъективті бұзылысы, шеткері сенсорлы нейропатия, бас айналу, парестезиялар

- көзден жас ағудың ұлғаюы
- ысынулар
- жөтел, мұрыннан қан кету, еңтігу
- диарея, құсу, стоматит, жүректің айнуы, іш қату, диспепсия, іштің ауыруы
- алопеция, бөртпе, тырнақ өсудің бұзылуы, қышыну, терінің құрғауы
- миалгия, артралгия, аяқ-қолдың ауыруы
- мукозит, шеткері ісінулер, гипертермия, шаршау, астения

Жиі:

- паронихий, жоғарғы тыныс алу жолдарының инфекциялары
- аса жоғары сезімталдық[°], препаратқа сезімталдық[°]
- сол жақ қарыншаның дисфункциясы
- қалтырау, ауырулар, ісінулер

Жиі емес:

- анафилаксиялық реакция[°]
- жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі
- өкпенің интерстициальді ауруы, плевралық жалқық

Сирек:

- цитокиндердің лықсу синдромы^{°°}
- ісік лизисінің синдромы

* Өліммен аяқталатын жағымсыз құбылыстары қоса

[°] Аса жоғары сезімталдық/анафилаксиялық реакция - терминдер тобының негізінде

^{°°} Инфузиялық реакция/цитокиндердің лықсу синдромы өзіне уақытша аралықтағы бірқатар әртүрлі терминдерді қамтиды, төмендегі «Жекелеген жағымсыз құбылыстарға сипаттаманы» қараңыз.

Жекелеген жағымсыз құбылыстардың сипаттамасы

Сол жақ қарыншаның дисфункциясы (СҚД)

СҚД «трастузумаб + доцетаксел» сызбасына қарағанда, «Перьета + трастузумаб + доцетаксел» сызбасы бойынша емдегенде жиі байқалады. «Перьета + трастузумаб» сызбасын қолданғанда симптоматикалық СҚД бір жағдайы (жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі) байқалды. «Перьета + трастузумаб + FEC» (соның артынан Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп қабылдау керек), FEC-тен кейін «Перьета + трастузумаб + доцетаксел» сызбасы, бойынша емдегенде, сондай-ақ «Перьета + химиотерапия» сызбасы (доцетаксел, карбоплатин және трастузумаб) бойынша емдегенде СҚД жағдайларының жиілігі ұқсас. FEC-тен кейін «Перьета + трастузумаб + доцетаксел» біріктірілімін қолданғанда («Перьета + трастузумаб + доцетаксел» біріктірілімімен емдеуді бастағанға дейін FEC сызбасы бойынша емдеу кезінде симптоматикалық СҚД басынан кешірген 1 пациентті қоспағанда), сондай-ақ «Перьета + химиотерапия» біріктірілімін тағайындағанда симптоматикалық СҚД жиілігі бірдей. «Перьета + трастузумаб + FEC» біріктірілімін қолданғанда, одан кейін Перьета препаратын трастузумабты

және доцетакселді бірге қабылдағанда симптоматикалық СҚД байқалған жоқ.

«Доксорубицин + циклофосфамид» (АС) режимін тағайындағанда әрі қарай Перьета препаратын трастузумабпен және паклитакселмен тағайындауға ұласқанда симптоматикалық СҚД (NCI-CTCAE, 4 нұсқа бойынша 3-4 дәрежеде) тіркелді. FEC сызбасы бойынша емдегенде, кейіннен Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп емдегенде симптоматикалық СҚД даму жағдайлары тіркелген жоқ. Доксорубицинмен және циклофосфамидпен, кейіннен Перьета + трастузумаб + паклитаксел препаратымен емдегенде, FEC сызбасы бойынша емдегенде, кейіннен Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен біріктіріп тағайындағанға қарағанда, симптомсыз СҚД (NCI-CTCAE, 4 нұсқа бойынша СҚЛФ төмендеуі) жиі байқалады.

Антрациклиндермен ем қабылдаған пациенттерде көп жағдайларда симптоматикалық СҚД (NYHA бойынша III-IV класы) байқалды. СҚЛФ бастапқы деңгейінен 10%-50%-ға симптомсыз немесе орташа білінетін симптоматикалық түрде (NYHA бойынша II класс) төмендеуі Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде тіркелді. Пациенттердің көбінде СҚЛФ көрсеткіштері қалпына келген.

Инфузиялық реакциялар

Кез келген тіркелген оқиғалар: инфузия кезінде немесе инфузиядан кейінгі тәулік бойына болған аллергиялық реакция, анафилаксиялық реакция, жедел инфузиялық реакция немесе цитокиндер лықсыту синдромы инфузиялық реакциялар ретінде анықталды.

Тіркелген инфузиялық реакциялардың көбісінің ауырлық дәрежесі жеңілден орташаға дейін өзгереді. Өте кең таралған инфузиялық реакциялар, соның ішінде адьювантты емес және адьювантті режимдерде Перьета препаратын химиотерапия сызбасының басқа препараттарымен бір күн тағайындағандағы реакциялар гипертермия, қалтырау, шаршау, бас ауыру, астения, аса жоғары сезімталдық реакциялары, миалгия және құсу болып табылады.

Екінші цикл кезінде, Перьета препаратын емдеу сызбасының басқа препараттарымен бір және сол бір күні өте кең таралған инфузиялық реакциялар шаршау, дәмнің субъективтік бұзылысы, дәріге аса жоғары сезімталдық, миалгия және құсу болды.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары/ анафилаксия реакциялары

Перьета препаратын қолданғанда анафилаксия реакциялары байқалды.

Аса жоғары сезімталдық реакцияларының үлкен бөлігі тиісті ем жүргізу нәтижесінде басылған ауырлығы жеңілден орташа дәрежеге дейінгі реакциялар болды. Емдеу сызбасына енгізілген өзгерістер негізінде көптеген реакцияларды доцетакселдің инфузиясымен байланысы анықталды.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары/анафилаксиялық реакциялар, соның ішінде NCI-CTCAE бойынша ауырлығы 3-4 дәрежедегі реакциялар «Перьета + трастузумаб + химиотерапия» біріктірілімін қолданған кезде

жиі тіркелді.

Фебрильді нейтропения

Фебрильді нейтропенияның даму жиілігі емдеудің алғашқы циклінде өте жоғары болды және кейінгі инфузияларда біртіндеп төмендеді. Фебрильді нейтропения Азиялық пациенттер арасында, басқа нәсілді және басқа географиялық өңірдегі пациенттермен салыстырғанда, жиі байқалады.

Фебрильді нейтропения Перьета препаратын, трастузумабты және химиотерапияны қабылдаған пациенттерде, FEC сызбасы бойынша химиотерапиядан кейін Перьета, трастузумаб және доцетаксел препараттарын қабылдаған пациенттерге қарағанда, жиі байқалды. Фебрильді нейтропения жағдайларының жиілігі химиотерапияға байланысты емес, Перьета препаратының 3 циклін қабылдаған пациенттерге қарағанда, Перьета препаратының 6 циклін қабылдаған пациенттерде жоғары болды.

Диарея

Тіркелген жағдайлардың көбісі ауырлығы жеңілден орташаға дейін болды және емдеудің алғашқы циклі кезінде байқалды. Ең ұзақ көріністің орташа ұзақтығы 18 күнді құрады. Диареяға қарсы препараттарды профилактикалық қабылдау оң әсер берді.

Бөртпе

Көптеген жағдайларда бөртпелер ауырлығы 1 немесе 2 дәрежеде болды, алғашқы екі цикл ішінде байқалды және акнениң стандартты жергілікті немесе ішу арқылы қабылданатын дәрі-дәрмектік еміне жауап берген.

Зертханалық зерттеулерде байқалғандардың ауытқулары

NCP-CTCAE, 3 нұсқа, сәйкес 3-4 дәрежедегі нейтропения, тек трастузумабты және доцетакселді қолданумен салыстырғанда, адьювантты емес режимде Перьета препаратын трастузумабпен және доцетакселмен тағайындағанда сирек дамиды.

NCI-CTCAE, 3 нұсқа, сәйкес 3-4 дәрежедегі нейтропения адьювантты емес режимде тек Перьета препараты + трастузумаб + химиотерапияны қабылдап жүрген пациенттерде, FEC сызбасы бойынша емдеуден кейін неoadьювантты режимде Перьета препараты, трастузумаб және доцетаксел қабылдап жүрген пациенттерге қарағанда, жиі дамиды.

NCI-CTCAE, 3 нұсқа, сәйкес 3-4 дәрежедегі нейтропения Перьета препараты + трастузумаб + химиотерапия қабылдап жүрген пациенттерде, және тек трастузумабты және химиотерапияны ғана қабылдап жүрген пациенттерде бірдей жиі дамиды.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- пертузумабқа және/немесе препараттың қосымша ингредиенттеріне аса жоғары сезімталдық
- жүктілік және лактация кезеңі
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдерге

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Пертузумаб және трастузумаб арасында немесе пертузумаб және доцетаксел арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулердің белгілері байқалған жоқ. Популяциялық талдау нәтижелері де пертузумаб және трастузумаб арасында немесе пертузумаб және доцетаксел арасында дәрілік өзара әрекеттесуді тапқан жоқ.

Пертузумаб және бірге тағайындалатын препараттардың қандай да бірі (доцетаксел, паклитаксел, гемцитабин, капецитабин, карбоплатин және эрлотиниб) арасында фармакокинетикалық өзара әрекеттесулер байқалған жоқ. Пертузумабтың фармакокинетикасы ісікке қарсы аталған препараттармен бірге қолданғанда Перьета препаратын монотерапия түрінде тағайындаған кездегі осындайға ұқсас.

Айрықша нұсқаулар

Биологиялық дәрілік заттарды қадағалауды жақсарту мақсатында пациенттің ауру тарихында енгізілетін препараттың саудалық атауын, сондай-ақ серия нөмірін анықтап көрсету керек.

Сол жақ қарынша функциясының бұзылуы

Перьета препаратын қоса, HER2 белсенділігін бөгейтін препараттарды қолдану аясында СҚЛФ төмендегені байқалды. Сол жақ қарыншаның симптоматикалық дисфункциясы (жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі) трастузумабты және химиотерапияны қабылдап жүрген пациенттермен салыстырғанда, көбіне Перьета препаратын трастузумабпен және химиотерапиямен біріктіріп қабылдап жүрген пациенттерде байқалады. Бұрын антрациклиндер немесе кеуде қуысы аймағына сәулемен ем қабылдаған пациенттерде СҚЛФ төмендеу қаупі жоғары болуы мүмкін. Бүйрек функциясының симптоматикалық жеткіліксіздігі адьювантты режимде антрациклиндермен химиотерапия қабылдаған пациенттерде жиі байқалады.

СҚЛФ бастапқы мәні <50%; анамнезде жүрек функциясының іркілген жеткіліксіздігі бар; бұрын трастузумабпен адьювантты емдеу барысында СҚЛФ-тің <50%-ға дейін төмендегені байқалған; сол жақ қарынша функциясын бұзуға қабілетті бақыланбайтын артериялық гипертензия сияқты жағдайларда, жақын арада миокард инфарктісін басынан кешірген, дәрілермен емдеуді қажет ететін жүрек ырғағының күрделі бұзылулары бар, немесе доксорубиннің жиынтық немесе баламалы препараттың >360 мг/м² дозаларымен бірге мұның алдында антрациклиндермен емделген пациенттерде Перьета препаратының тиімділігі және қауіпсіздігі зерттелген жоқ.

Перьета препаратымен емдеуді бастар алдында СҚЛФ-ке баға беру, сондай-ақ емдеу аясында ұдайы негізде (неoadьювантты режимде емдеу кезінде 1 рет және сүт бездерінің метастаздық обырын емдеген кезде әрбір 12 апта сайын) анықтау керек. Егер емдеуге дейін ≥10%-ға төмендеуімен біріктірілген емдеуге дейін ≥10%-ға төмендеуімен біріктірілген СҚЛФ 40%-дан азды немесе 40-45%-ды құраса, Перьета және трастузумаб препаратын

қолдануды тоқтатқан жөн. Егер қайталап баға бергеннен кейін СҚЛФ жоғарыламаса немесе ол әрі қарай төмендесе, егер нақты пациент үшін оларды қолданудың артықшылығы ықтимал қаупінен басым болғаны шешілмесе, Перьета және трастузумаб препаратын қолдануды тоқтату мәселесін қарастыру керек.

Перьета препаратымен және антрациклиндермен емдеуді бастар алдында әрбір жеке жағдайда кардиоуыттылық қаупіне мұқият баға берген жөн. Пертузумабтың және антрациклиндердің фармакологиялық қасиеттерін ескере отырып, осы препараттарды бір мезгілде қолданғанда, оларды бірінен кейін бірін пайдаланумен салыстырғанда, кардиоуыттылық қаупінің жоғарылайтынын күту керек.

Перьета препаратын және антрациклиндерді бір мезгілде қолданудың қауіпсіздігі жөнінде деректер шектеулі.

Инфузиялық реакциялар

Перьета препаратын қолданған кезде инфузиялық реакциялар дамуы мүмкін. Препаратты енгізген кезде алғашқы инфузия ішінде және оны аяқтағаннан кейін 60 минут бойы, сондай-ақ кейінгі инфузияларда және оларды аяқтағаннан кейін 30-60 минут бойы пациенттерді мұқият бақылаған жөн. Инфузияға клиникалық тұрғыдан маңызды реакциялар дамыған кезде инфузия жылдамдығын баяулату немесе оны тоқтату және тиісті емдік шараларды жүргізу керек. Пациенттерді мұқият бақылау және оның жай-күйіне баға беру симптомдар толық қайтқанша ұсынылады. Ауыр инфузиялық реакциялары бар пациенттерде байқалған реакциялардың ауырлығын және жағымсыз реакциялармен байланысты тағайындалған емге жауап беру сипатын ескере отырып, препарат қабылдауды толық тоқтату қажеттілігіне баға беру керек.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары/анафилаксия реакциялары

Аса жоғары сезімталдық реакцияларының дамуы тұрғысынан пациенттерді мұқият бақылауды қамтамасыз ету қажет. Перьета препаратын қолданған кезде анафилаксияны қоса, аса жоғары сезімталдықтың ауыр реакцияларының дамығаны жөнінде мәлімдемелер бар. Осындай реакцияларды жоюға қатысты шұғыл шаралар қабылдау үшін дәрілік препараттардың және шұғыл жәрдем көрсетуге арналған жабдықтардың болуын қамтамасыз ету қажет. Перьета препараты NCI-CTCAE сәйкес 4-дәрежедегі аса жоғары сезімталдық реакциялары (анафилаксиялар), бронхтың түйілуі немесе жедел респираторлық дистресс-синдром дамыған жағдайда тоқтатылуы тиіс. Перьета препаратын пертузумабқа немесе препараттың қосымша заттарының кез келгеніне белгілі сезімталдығы бар пациенттерге қолдануға болмайды.

Фебрильді нейтропения

Перьета, трастузумаб және доцетаксел препараттарын қабылдаған пациенттерде, тек трастузумаб және доцетакселді, әсіресе емдеудің алғашқы 3 циклі ішінде, қабылдаған пациенттермен салыстырғанда, фебрильді нейтропенияның даму қаупі жоғарылаған. Перьета препаратын қабылдаған пациенттерде фебрильді нейтропения дамуының өте жоғары

жиілігі осы пациенттерде мукозиттің және диареяның жоғары жиілігімен байланысты болды. Мукозитті және диареяны симптоматикалық емдеу ықтималдылығын қарастырған жөн. Доцетакселді емдеу сызбасынан алып тастағаннан кейін фебрильді нейтропения жағдайлары жөнінде мәлімделген жоқ.

Диарея

Пертузумаб айқын диареяны туындатуы мүмкін. Таксандармен бірге емдегенде, сондай-ақ 65 жастан асқан пациенттерде диарея жиі байқалады. Диарея жағдайында емді жергілікті хаттамаға сәйкес тағайындау қажет; лоперамид, су-электролиттік теңгерімді толықтыру мақсатында сұйықтықтар енгізу, әсіресе егде жастағы пациенттерге, сондай-ақ айқын немесе ұзаққа созылатын диарея жағдайларында тағайындалуы мүмкін. Жақсару болмаған кезде пертузумабпен емдеуді тоқтата тұру керек. Диарея басылғаннан кейін пертузумабпен емдеуді қайта жаңғыртуға болады.

Егде жастағы пациенттер

Перьета препаратын қолданудың қауіпсіздігі және тиімділігі көрсеткіштерінде қандай да бір елеулі айырмашылықтар, 65 жастағы және одан үлкен пациенттерде байқалған диарея жағдайларын қоспағанда, 65-75 жастағы егде жастағы пациенттерде және 65 жастан кіші пациенттерде байқалған жоқ. 65 жастан асқан пациенттерде дозаны түзету қажет емес. 75 жастан асқан пациенттерде препаратты қолдану жөніндегі деректер шектеулі.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының ауырлығы жеңіл және орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде Перьета препаратының дозасын түзету қажет емес. Бүйрек функциясының ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препараттың фармакокинетикасы жөнінде деректер шектеулі.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бауыр функциясы бұзылған пациенттерде Перьета препаратының тиімділігі және қауіпсіздігі зерттелген жоқ.

Бала пациенттер

18 жастан кіші пациенттерде Перьета препаратының тиімділігі және қауіпсіздігі зерттелген жоқ.

Инфузиялық реакциялар

Инфузиялық реакциялар дамыған кезде инфузия жылдамдығын баяулату немесе тоқтату керек. Инфузияны симптомдар қайтқаннан кейін қайта жаңғыртуға болады. Симптомдарды басу үшін оттегіні, бета-агонистерді, антигистаминдік препараттарды, сұйықтықтарды вена ішіне сорғалатып енгізуді және қызуды түсіретін дәрілерді қолдануға болады.

Аса жоғары сезімталдық реакциялары / анафилаксиялық реакциялар

NCI-СТСАЕ бойынша 4-дәрежедегі аса жоғары сезімталдық реакциялары (анафилаксиялар), бронхтың түйілуі немесе тыныс алу функциясының жедел жеткіліксіздігі дамыған кезде инфузияны дереу тоқтатқан жөн.

Жүктілік және лактация

Жүкті әйелдерге препаратты қолдану жөніндегі деректер шектеулі. Перьета препаратын жүктілік кезінде, сондай-ақ контрацепцияны қолданбайтын ұрпақ өрбітуге қабілетті әйелдерге де қолдануға болмайды. IgG емшек сүтімен секрецияланатын болғандықтан, ал нәрестеге ықпал ету әсері белгісіздіктен, пайда-қауіп арақатынасына берілген бағаға байланысты емшек емізуді тоқтату жөнінде немесе препаратпен емдеуді тоқтату жөнінде шешім қабылдануы тиіс.

Ұрпақ өрбіту функциясына ықпалы

Пертузумабтың ұрпақ өрбітуге уыттылығы бар.

Контрацепция

Бала туа алатын жастағы әйелдер Перьета препаратымен емделу кезінде және, ең кемінде, емдеуді аяқтағаннан кейін 6 ай бойы контрацепцияның сенімді әдістерін пайдалануы қажет. Перьета препаратын қолдану контрацепцияны пайдаланбайтын ұрпақ өрбітуге қабілетті әйелдерге ұсынылмайды.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік заттың ықпал ету ерекшеліктері

Инфузиялық реакциялардың даму ықтималдылығын ескере отырып, пациенттер автомобильді басқару және жоғары зейінділікті қажет ететін жұмыстарды орындау кезінде сақтық танытқандары жөн.

Артық дозалануы

Перьета препаратының ең жоғары жағымды дозасы анықталған жоқ. 25 мг/кг-ден (1727 мг) асып кететін бір реттік дозалар зерттелген жоқ.

Артық дозаланған жағдайда жағымсыз реакциялардың белгілерін немесе симптомдарын анықтау және тиісті симптоматикалық ем тағайындау мақсатында пациенттерді мұқият қадағалау қажет.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Фторлы полимерден жабыны бар резеңке тығынмен және пластик «flip-off» қақпағы бар алюминий қалпақшамен тығындалған, I типті түссіз шыны құтыларда 420 мг/14 мл препараттан.

1 құты медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Түпнұсқалық қаптамада, 2°C-ден 8°C-ге дейінгі температурада сақтау керек. Мұздатып қатыруға болмайды.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Рош Диагностикс ГмбХ., Германия
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Қаптаушы

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария
F. Hoffmann-La Roche Ltd, Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Switzerland

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы

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

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Рош Қазақстан» ЖШС

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

Тел.: +7 (727) 321 24 24

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