МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

для медицинского применения

БЕЙОДАЙМ®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002670-210317
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер

ЛП-002670

Торговое наименование

Бейодайм®

Международное непатентованное название

пертузумаб + трастузумаб [набор]

Лекарственная форма

Набор: Перьета® (пертузумаб) концентрат для приготовления раствора для инфузий; Герцептин® (трастузумаб) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, в комплекте с растворителем – бактериостатической водой для инъекций.

Состав

1 флакон с препаратом Перьета® содержит:

действующее вещество: пертузумаб – 420 мг;

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

Концентрация пертузумаба 30 мг/мл.

1 флакон с препаратом Герцептин® содержит:

действующее вещество: трастузумаб – 440 мг;

вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид – 9.9 мг, L-гистидин – 6.4 мг, α,α-трегалозы дигидрат – 400.0 мг, полисорбат 20 – 1.8 мг.

1 флакон с растворителем для препарата Герцептин® содержит:

бензиловый спирт – 229.9 мг, вода для инъекций – 20.9 мл.

Бактериостатическая вода для инъекций (20 мл) содержит 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта.

Описание

Перьета® (пертузумаб)

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

Герцептин® (трастузумаб)

Лиофилизат от белого до светло-желтого цвета.

Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Бактериостатическая вода для инъекций (растворитель для препарата Герцептин®)

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Перьета® (пертузумаб)

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ [L01XC13]

Герцептин® (трастузумаб)

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ [L01XC03]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

путей способно привести к остановке роста клеток и апоптозу, соответственно. Кроме того, пертузумаб способствует активации антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (АЗКЦ).

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

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

Трастузумаб представляет собой рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG_1, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального фактора роста. Гиперэкспрессия HER2 обнаруживается в ткани первичного рака молочной железы (РМЖ) у 15-20% пациентов. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2. Внеклеточный домен рецептора (ECD, p105) может попадать («слущиваться») в кровоток и определяться в образцах сыворотки крови.

Исследования показывают, что пациенты с раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с пациентами без амплификации или гиперэкспрессии HER2 в ткани опухоли.

Трастузумаб блокирует пролиферацию опухолевых клеток человека с гиперэкспрессией HER2 *in vivo* и *in vitro*. *In vitro* антитело-зависимая клеточная цитотоксичность трастузумаба преимущественно направлена на опухолевые клетки с гиперэкспрессией HER2.

Иммуногенность

Пертузумаб

Приблизительно у 6.2% пациентов с метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 2.8% пациентов, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены антитерапевтические антитела (АТА). Связь образования антител к пертузумабу с развитием

анафилактической реакции/реакции гиперчувствительности не была достоверно установлена ни у одного из пациентов.

Трастузумаб

При неоадъювантной-адъювантной терапии раннего рака молочной железы у 8.1% пациентов, получавших препарат Герцептин® внутривенно, появились антитела к трастузумабу (вне зависимости от наличия антител исходно). Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены по сравнению с исходным уровнем у 2 из 24 пациентов, получавших препарат Герцептин® для внутривенного введения.

Клиническая значимость данных антител неизвестна. Однако эти антитела, по-видимому, не оказывают негативного воздействия на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патологическому ответу) или безопасность препарата Герцептин® для внутривенного введения, определяемую по частоте инфузионных реакций.

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

Фармакокинетика

Пертузумаб

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

Клиренс пертузумаба не зависел от дозы и показания.

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

Начальная концентрация альбумина и величина «тощей массы тела» (величина, характеризующая массу тела за вычетом массы жировой ткани) оказывают незначительное влияние на клиренс пертузумаба, при этом необходимость коррекции дозы пертузумаба в зависимости от начальной концентрации альбумина или массы тела отсутствует.

Всасывание

Пертузумаб вводится в/в. Другие пути введения препарата не изучались.

Распределение

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

Метаболизм

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

Выведение

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

Трастузумаб

Фармакокинетика трастузумаба оценивалась на основании популяционного фармакокинетического анализа с использованием двухкамерной модели с параллельным линейным и нелинейным выведением из центральной камеры. Благодаря нелинейному выведению уменьшение концентрации препарата сопровождалось увеличением общего клиренса. Линейный клиренс составил 0.127 л/день у пациентов с раком молочной железы (метастатический рак молочной железы (мРМЖ) и ранний рак молочной железы (рРМЖ)). Значения нелинейных параметров выведения по модели Михаэлиса-Ментен составили 8.81 мг/день для максимальной скорости выведения (V_{max}) и 8.92 мг/л для константы Михаэлиса-Ментен (K_m). Объем распределения в центральной камере составил 2.62 л у пациентов с раком молочной железы. Рассчитанные с помощью популяционного анализа значения экспозиции препарата ($5^{й}$ – $95^{й}$ перцентили) и значения фармакокинетических (ФК) параметров при клинически значимых концентрациях (максимальная концентрация (C_{max}) и минимальная концентрация (C_{min})) у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) при одобренных режимах дозирования приведены в таблице 1 и 2.

Таблица 1. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в 1 цикле при внутривенном введении у пациентов с РМЖ ($5^{й}$ – $95^{й}$ перцентили).

Режим дозирования	**Тип опухоли**	**N - число пациентов**	**C_{min} (мкг/мл)**	**C_{max} (мкг/мл)**	**AUC* (мкг.день/мл)**
8мг/кг + 6мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/рРМЖ	1195	29.4 (5.8 - 59.5)	178 (117 - 291)	1373 (736 - 2245)
4мг/кг + 2мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ/рРМЖ	1195	37.7 (12.3 - 70.9)	88.3 (58 - 144)	1066 (586 - 1754)

*AUC - площадь под кривой «концентрация-время»

Таблица 2. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических показателей экспозиции в равновесном состоянии для режимов дозирования препарата Герцептин® при внутривенном введении у пациентов с РМЖ ($5^{й}$ – $95^{й}$ перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	$C_{min,ss}$ (мкг/мл)	$C_{max,ss}$ (мкг/мл)	AUCss (мкг.день/мл)	Время до достижения равновесного состояния (недели)	Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/день)
8мг/кг + 6мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ /рРМЖ	1195	47.4 (5 - 115)	179 (107 - 309)	1794 (673 - 3618)	12	0.173 - 0.283
4мг/кг + 2мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ /рРМЖ	1195	66.1 (14.9 - 142)	109 (51.0 - 209)	1765 (647 - 3578)	12	0.201 - 0.244

Отмывочный период (washout time period) трастузумаба после введения препарата Герцептин® для внутривенного введения оценивался с помощью популяционного фармакокинетического моделирования.

Через 7 месяцев после приема последней дозы как минимум у 95% пациентов концентрация трастузумаба в сыворотке крови достигает значения <1 мкг/мл (что соответствует приблизительно 3% от рассчитанной C_{min} при равновесном состоянии или выведению 97% препарата).

Циркулирующий внеклеточный домен HER2- рецептора («слущивающийся» с клетки антиген)

Результаты поискового анализа ковариат в подгруппе пациентов позволили предположить, что у пациентов с более высокой концентрацией «слущивающегося» с клетки антигена (HER2-ECD антигена) нелинейный клиренс происходил быстрее (более низкий показатель K_m) (P <0.001). Наблюдалась корреляция между «слущивающимся» с клетки антигеном и активностью сывороточной глутамат оксалоацетат трансаминазы (СГОТ)/ аспартатаминотрансферазы (АСТ); воздействие «слущивающегося» с клетки антигена на клиренс может частично объясняться активностью СГОТ/АСТ.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пертузумаб

Пациенты пожилого и старческого возраста

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого (≥65 лет) и старческого (≥75 лет) возраста не проводилось. По результатам популяционного

анализа возраст не оказывает влияния на фармакокинетические параметры пертузумаба.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Трастузумаб

Подробные фармакокинетические исследования у пациентов пожилого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводились.

Пожилой возраст

Возраст не влияет на распределение трастузумаба.

Почечная недостаточность

По данным популяционного фармакокинетического анализа почечная недостаточность не влияет на фармакокинетические параметры (клиренс) трастузумаба.

Показания к применению

Метастатический рак молочной железы

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

Неоадъювантная терапия рака молочной железы

В комбинации с химиотерапией при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см или с поражением лимфоузлов) с гиперэкспрессией HER2 в составе полной схемы лечения раннего рака молочной железы.

Противопоказания

Гиперчувствительность к пертузумабу, трастузумабу, бензиловому спирту, любому вспомогательному веществу, входящему в состав компонентов набора Бейодайм®, или белку мыши.

Беременность и период грудного вскармливания.

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

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

Застойная сердечная недостаточность в анамнезе.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

Серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии на момент назначения набора Бейодайм®, за исключением фибрилляции предсердий и пароксизмальной наджелудочковой тахикардии.

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

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

Тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие или требующая поддерживающей терапии кислородом.

С осторожностью

Снижение ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адъювантной терапии препаратом Герцептин®; значения ФВЛЖ <55%; предшествующее лечение кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом или предшествующая лучевая терапия на область грудной клетки; ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания легких или метастазы в легкие; состояния, которые способны нарушать функцию левого желудочка; нарушения функции почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины, обладающие репродуктивным потенциалом, и женщины детородного возраста, являющиеся половыми партнерами пациентов, получающих лечение компонентами набора Бейодайм®, во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания лечения компонентами набора Бейодайм® должны использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности в ходе терапии или в течение 7 месяцев после введения последней дозы компонентов набора Бейодайм® необходимо предупредить женщину

о возможности вредного воздействия на плод. Если беременная продолжит получать терапию, то она должна находиться под тщательным наблюдением врачей разных специальностей.

Вскармливание грудным молоком не рекомендуется во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания лечения компонентами набора Бейодайм®.

В доклинических исследованиях препарата Перьета® у яванских макак в период органогенеза были выявлены задержка развития почек, маловодие и гибель плода. Влияние препарата Перьета® на фертильность не изучалось. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

Неизвестно, влияет ли Герцептин® на репродуктивную способность у женщин. Результаты экспериментов на животных не выявили признаков нарушения фертильности или негативного влияния на плод.

Способ применения и дозы

До начала лечения компонентами набора Бейодайм® необходимо провести тестирование на опухолевую экспрессию HER2. Обязательным критерием является 3+ балла по результатам иммуногистохимического анализа (IHC) и/или степень амплификации ≥2.0 по результатам гибридизации *in situ* (ISH).

Необходимо использовать точные и валидированные методы тестирования. Подробные указания по проведению HER2-тестирования и интерпретации его результатов приведены в инструкциях по применению валидированных тест-систем, предназначенных для определения HER2 статуса.

Компоненты набора Бейодайм® (Перьета® и Герцептин®) вводят только внутривенно капельно! Вводить компоненты набора Бейодайм® внутривенно струйно или болюсно нельзя!

Компоненты набора Бейодайм® (Перьета® и Герцептин®) можно вводить в любой последовательности. В случае если перед введением препарата Герцептин® требуется премедикация, его следует вводить первым. После каждой инфузии препарата Перьета® и до момента введения препарата Герцептин® или доцетаксела рекомендуется наблюдение за пациентом в течение 30-60 минут. Доцетаксел рекомендуется вводить после введения всех компонентов набора Бейодайм®.

Во избежание медицинской ошибки следует проверить этикетки на флаконах и убедиться, что вы используете препарат Перьета® в комбинации с препаратом Герцептин® для внутривенного введения (трастузумаб), а не с препаратом Кадсила® (трастузумаб эмтанзин).

Режим дозирования

Перьета® (пертузумаб) – компонент №1

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

Нагрузочная доза препарата Перьета® - 840 мг в виде 60-минутной внутривенной капельной инфузии.

Поддерживающая доза препарата Перьета® - 420 мг каждые 3 недели в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30-60 минут. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной.

Герцептин® (трастузумаб) – компонент №2

Нагрузочная доза препарата Герцептин® - 8 мг/кг массы тела в виде 90-минутной внутривенной капельной инфузии.

Поддерживающая доза препарата Герцептин® - 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30-90 минут. Поддерживающая доза вводится через 3 недели после нагрузочной. Если предшествующая нагрузочная доза переносилась хорошо, препарат можно вводить в виде 30-минутной капельной инфузии.

Доцетаксел

При применении в комбинации с набором Бейодайм® рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м^2 в виде внутривенной инфузии, после чего препарат следует вводить в той же дозе каждые 3 недели. При хорошей переносимости в первом цикле доза доцетаксела может быть увеличена до 100 мг/м^2 в последующих циклах.

Неоадъювантная терапия рака молочной железы

Препараты Перьета®, Герцептин® для внутривенного введения и доцетаксел применяются до проведения хирургической операции согласно описанному выше режиму дозирования. Применение препаратов Перьета®, Герцептин® для внутривенного введения и доцетаксела показано в составе одной из следующих схем лечения раннего рака молочной железы:

- 4 цикла терапии препаратами Перьета® и Герцептин® для внутривенного введения в комбинации с доцетакселом, затем 3 цикла постоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом (ФЭЦ);
- 3 цикла предоперационной терапии фторурацилом, эпирубицином и циклофосфамидом, затем 3 цикла терапии препаратами Перьета® и Герцептин® для внутривенного введения в комбинации с доцетакселом;
- 6 циклов терапии препаратами Перьета® и Герцептин® в комбинации с доцетакселом и карбоплатином ***(увеличение дозы доцетаксела выше 75 мг/м^2 не рекомендовано)***.

Длительность лечения

Метастатический рак молочной железы

Лечение следует продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Неоадъювантная терапия рака молочной железы

Препараты Перьета®, Герцептин® следует вводить в течение 3-6 циклов в комбинации с химиотерапией в рамках лечения раннего рака молочной железы. Безопасность препарата Перьета® при применении на протяжении более 6 циклов в качестве неоадъювантной терапии рака молочной железы не установлена. После хирургического вмешательства следует продолжать терапию препаратом Герцептин® до момента, когда общая продолжительность терапии данным препаратом составит 1 год. Имеющихся данных недостаточно для того, чтобы рекомендовать одновременное применение препарата Перьета® с антрациклинами. Безопасность препарата Перьета® в составе схемы лечения, содержащей доксорубицин, не установлена.

Пропуск в плановом введении

Перьета® (пертузумаб) – компонент №1

Если перерыв в плановом введении препарата Перьета® составил менее 6 недель, следует как можно раньше ввести препарат в дозе 420 мг в виде 30-60-минутной внутривенной капельной инфузии, не дожидаясь следующего планового введения.

Если перерыв во введении препарата Перьета® составил 6 недель и более, следует ввести препарат в начальной дозе 840 мг в виде 60-минутной внутривенной капельной инфузии. Затем, спустя 3 недели, продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60-минутной внутривенной инфузии.

Герцептин® (трастузумаб) – компонент №2

Если перерыв в плановом введении препарата Герцептин® составил менее 6 недель, следует как можно раньше ввести препарат в дозе 6 мг/кг, не дожидаясь следующего планового введения.

Если перерыв во введении препарата Герцептин® составил 6 недель и более, следует ввести препарат в нагрузочной дозе 8 мг/кг в виде внутривенной капельной инфузии продолжительностью примерно 90 минут. Затем, спустя 3 недели, продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 6 мг/кг каждые 3 недели.

Коррекция дозы

Снижение дозы каждого из компонентов не рекомендуется.

В случае если лечение одним из компонентов набора Бейодайм® отменено, применение другого компонента набора Бейодайм® также следует отменить.

При отмене доцетаксела лечение метастатического рака молочной железы компонентами набора Бейодайм® можно продолжать до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

В период возникновения обратимой миелосупрессии, вызванной химиотерапией, терапия компонентами набора Бейодайм® может быть продолжена при условии тщательного контроля осложнений, обусловленных нейтропенией. Указания по модификации дозы доцетаксела и других препаратов для химиотерапии приводятся в инструкции по медицинскому применению указанных препаратов.

Нарушение функции левого желудочка

Терапия компонентами набора Бейодайм® должна быть приостановлена как минимум на 3 недели в следующих случаях:

- снижение ФВЛЖ до уровня ниже 40%;
- значения ФВЛЖ 40-45% при снижении ФВЛЖ на ≥10% по отношению к значениям, наблюдавшимся до лечения.

Возобновить лечение можно в том случае, если ФВЛЖ восстановится до уровня >45% или же 40-45% при снижении на <10% по отношению к значениям, наблюдавшимся до лечения.

Если по данным повторной оценки через 3 недели ФВЛЖ не увеличится или произойдет ее дальнейшее снижение, лечение следует отменить, если только польза для конкретного пациента не превосходит риск.

Инфузионные реакции

Инфузии должен проводить медицинский специалист, имеющий опыт лечения анафилаксии, а также доступ к средствам для оказания экстренной помощи.

При развитии инфузионной реакции следует уменьшить скорость инфузии или на время прекратить введение.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

При развитии серьезной реакции гиперчувствительности следует немедленно прервать инфузию и полностью прекратить терапию.

Особые указания по дозированию

Пациенты пожилого и старческого возраста

Коррекция дозы компонентов набора Бейодайм® у пожилых пациентов и у пациентов старческого возраста не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Эффективность и безопасность компонентов набора Бейодайм® у пациентов с нарушением функции почек не изучались.

Коррекции дозы препарата Перьета® у пациентов с почечной недостаточностью легкой (КК 60-90 мл/мин) и средней (КК 30-60 мл/мин) степени тяжести не требуется.

Данные о фармакокинетике у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью (КК <30 мл/мин) ограничены. Дать специальные указания по дозированию препарата Перьета® у пациентов с тяжелой и терминальной почечной недостаточностью и препарата Герцептин® у пациентов с почечной недостаточностью всех степеней тяжести не представляется возможным.

Пациенты с нарушением функции печени

Эффективность и безопасность компонентов набора Бейодайм® у пациентов с нарушением функции печени не изучались.

Пациенты детского возраста

Эффективность и безопасность компонентов набора Бейодайм® у детей и подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

Приготовление раствора для инфузий

Компоненты набора Бейодайм® (Перьета® и Герцептин®) должны применяться только последовательно. **Разведение компонентов обязательно проводить в отдельных инфузионных пакетах!**

Перьета® (пертузумаб) – компонент №1

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

Препарат следует разводить только в 0.9% растворе натрия хлорида.

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

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

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

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

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

Из инфузионного пакета извлекать физиологический раствор не следует.

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

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

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

Герцептин® (трастузумаб) – компонент №2

Внимание! Герцептин® не совместим с 5% раствором декстрозы из-за возможности агрегации белка.

Герцептин® нельзя смешивать или разводить вместе с другими лекарственными препаратами.

Раствор препарата Герцептин® совместим с инфузионными пакетами, изготовленными из поливинилхлорида, полиэтилена и полипропилена.

Подготовка препарата к введению должна проводиться в асептических условиях.

Инструкция по приготовлению концентрата

Содержимое флакона с препаратом Герцептин® растворяют в 20 мл поставляемой в наборе бактериостатической воды для инъекций, содержащей 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта. В результате получается концентрат раствора, пригодный для многократного использования, содержащий 21 мг препарата Герцептин® в 1 мл и имеющий pH 6.0.

Во время растворения следует аккуратно обращаться с препаратом. При растворении следует избегать избыточного пенообразования, последнее может затруднить набор нужной дозы препарата из флакона.

1. Стерильным шприцем медленно ввести 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон с 440 мг препарата Герцептин®, направляя струю жидкости прямо на лиофилизат.
2. Для растворения аккуратно покачать флакон вращательными движениями. **Не встряхивать!**

При растворении препарата нередко образуется небольшое количество пены. Во избежание этого необходимо дать раствору постоять около 5 минут. Восстановленный раствор – прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

Концентрат раствора препарата Герцептин®, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2-8°С. Приготовленный концентрат содержит консервант и поэтому может использоваться многократно. Через 28 дней неиспользованный остаток концентрата следует уничтожить. **Не замораживать!**
В качестве растворителя препарата Герцептин® допускается использование *стерильной воды для инъекций* (без консерванта). Применение других растворителей не рекомендуется. В случае использования в качестве растворителя стерильной воды для инъекций, концентрат физически и химически стабилен **только в течение 24 часов при температуре 2-8°С** и должен быть уничтожен по истечении этого времени. **Не замораживать!**
Инструкция по приготовлению раствора для инфузии
Определить объем концентрата:
объем, необходимый для введения нагрузочной дозы препарата Герцептин®, равной 8 мг/кг массы тела, или поддерживающей дозы, равной 6 мг/кг каждые 3 недели, определяется по следующей формуле:

$$\textbf{Объем}\ (\text{мл}) = \frac{\textbf{масса тела}\ (\text{кг}) \times \textbf{доза}\ (\textbf{8}\ \text{мг/кг нагрузочная или}\ \textbf{6}\ \text{мг/кг поддерживающая})}{\textbf{21}\ (\text{мг/мл, концентрация приготовленного раствора})}$$

Из флакона с приготовленным концентратом следует набрать соответствующий объем и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Затем инфузионный пакет следует осторожно перевернуть для перемешивания раствора, избегая пенообразования. Перед введением раствор следует проверить (визуально) на предмет отсутствия механических примесей и изменения окраски. Раствор для инфузий вводят сразу после его приготовления.
В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°С, если растворение концентрата и приготовление раствора для инфузий происходило в контролированных и валидированных асептических условиях. При этом за условия хранения (правила хранения и продолжительность) отвечает специалист, готовивший раствор.
Инструкции по утилизации неиспользованных препаратов или препаратов с истекшим сроком годности
Попадание лекарственных препаратов в окружающую среду должно быть сведено к минимуму. Не следует утилизировать препараты с помощью сточных вод или вместе с бытовыми отходами. Уничтожение неиспользованных препаратов или препаратов с истекшим сроком годности должно проводиться в соответсвии с требованиями лечебного

учреждения. По возможности необходимо использовать специальные системы для утилизации лекарственных препаратов.

Иглы и шприцы нельзя использовать повторно. Использованные иглы и шприцы помещают в защищенный от проколов контейнер (емкость). Утилизацию компонентов набора Бейодайм® и расходных материалов следует проводить в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Метастатический рак молочной железы

Наиболее частыми нежелательными реакциями (наблюдавшимися более чем у 50% пациентов), связанными с применением ***препарата Перьета® в комбинации с препаратом Герцептин® и доцетакселом*** в качестве терапии метастатического рака молочной железы, были диарея, алопеция и нейтропения.

Наиболее часто наблюдавшимися (≥10%) нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести по классификации Национального института рака National Cancer Institute Common Terminology Criteria of Adverse Events (NCI-CTCAE), версия 3, были нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения.

Наиболее тяжелой и клинически значимой нежелательной реакцией, наблюдавшейся с частотой менее 10%, было нарушение функции левого желудочка, в том числе симптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка (застойная сердечная недостаточность).

После отмены доцетаксела все нежелательные реакции наблюдались с меньшей частотой (<10%), за исключением диареи (28.1%), сыпи (18.3%), инфекций верхних дыхательных путей (18.3%), головной боли (17%), назофарингита (17%), зуда (13.7%), повышенной утомляемости (13.4%), астении (13.4%), тошноты (12.7%) и артралгии (11.4%).

Неоадъювантная терапия рака молочной железы

В случае если компоненты набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом применялись в течение 4 предоперационных циклов с последующими 3 постоперационными циклами терапии ФЭЦ, наиболее частыми нежелательными реакциями (≥50%) были алопеция и нейтропения. Наиболее частой (≥10%) нежелательной реакцией 3-4-й степени тяжести была нейтропения.

В случае если компоненты набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом применялись в течение 3 предоперационных циклов после проведения 3 предоперационных циклов терапии ФЭЦ, наиболее частыми нежелательными реакциями (≥50%) были диарея, тошнота

и алопеция. Наиболее частыми (≥10%) нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести были нейтропения и лейкопения.

В случае если компоненты набора Бейодайм® применялись в комбинации с доцетакселом и карбоплатином в течение 6 предоперационных циклов, наиболее частыми нежелательными реакциями (≥50%) были диарея и алопеция. Наиболее частыми (≥10%) нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести были нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, лейкопения и диарея.

Метастатический рак молочной железы и неоадъювантная терапия рака молочной железы

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при изучении компонентов набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом при метастатическом раке молочной железы и в исследованиях компонентов набора Бейодайм® в комбинации с химиотерапевтическими препаратами в качестве неоадъювантной терапии местно-распространенного, отечно-инфильтративного или раннего рака молочной железы. Поскольку использовались комбинации препаратов, проблематично точно установить причинно-следственную взаимосвязь между нежелательным явлением и конкретным препаратом. Для описания частоты нежелательных реакций используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1000 и <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая единичные случаи.

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

Нарушения со стороны иммунной системы: очень часто – гиперчувствительность/анафилактические реакции, инфузионные реакции/синдром высвобождения цитокинов.

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

Нарушения психики: очень часто – бессонница.

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

Нарушения со стороны органа зрения: часто – повышенное слезоотделение.

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

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

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

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

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

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – повышенная утомляемость, астения, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек различной локализации, повышение температуры тела, боль (например, боль в животе, боль в конечностях, боль в спине, боль в груди, боль вверху живота, костная боль, костно-мышечная боль), присоединение вторичных инфекций (инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит); часто – озноб.

Ниже представлена более подробная информация об отдельных нежелательных реакциях.

Дисфункция левого желудочка

У пациентов с метастатическим раком молочной железы частота дисфункции левого желудочка (ДЛЖ) и частота симптоматической ДЛЖ на фоне лечения компонентами набора Бейодайм® и доцетакселом (6.6% и 1.5%, соответственно) были ниже, чем на фоне лечения только препаратом Герцептин® и доцетакселом (8.6% и 1.8%, соответственно).

На фоне неоадъювантной терапии компонентами набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом (4 предоперационных цикла) наблюдалась более высокая частота ДЛЖ, чем на фоне неоадъювантного лечения только препаратом Герцептин® и доцетакселом (7.5% и 1.9%, соответственно). При применении только компонентов набора Бейодайм® зарегистрирован случай развития симптоматической ДЛЖ (застойная сердечная недостаточность).

На фоне неоадъювантной терапии компонентами набора Бейодайм® и доцетакселом в течение 3 циклов перед операцией, которым предшествовали 3 цикла терапии ФЭЦ, частота ДЛЖ составила 9.3%, а частота симптоматической ДЛЖ – 1.3%.

На фоне неоадъювантной терапии компонентами набора Бейодайм®, доцетакселом и карбоплатином частота ДЛЖ составила 6.6%, а частота симптоматической ДЛЖ – 1.3%.

Инфузионные реакции

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

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

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

На фоне неоадъювантной терапии раннего рака молочной железы наблюдались сходные инфузионные реакции, большинство из которых были легкой и средней степени тяжести.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

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

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

На фоне неоадъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии была сходной. Случаи анафилаксии зафиксированы у 2.1% пациентов, получавших неоадъювантную терапию компонентами набора Бейодайм® и доцетакселом в течение 4 циклов перед хирургической операцией. Общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии в ходе неоадъювантной терапии компонентами набора Бейодайм®, доцетакселом и карбоплатином составила 13.2%, при этом у 2.6% пациентов наблюдались реакции 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE (версия 3).

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Частота случаев снижения числа нейтрофилов 3-4-й степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3, была приблизительно одинаковой при применении комбинации препарата Герцептин® и доцетаксела одновременно с препаратом Перьета® и без него у

пациентов с метастатическим раком молочной железы, что согласуется с данными, полученными в пострегистрационном периоде.

Ниже представлены нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении ***препарата Герцептин***® по всем одобренным показаниям, в режимах, отличных от режима применения набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом.
Препарат Герцептин® часто применяется в комбинации с химиотерапевтическими препаратами, а также после завершения лучевой терапии, поэтому определение причинно-следственной связи нежелательных реакций с одним из применяемых препаратов/лучевой терапией затруднено.
В настоящее время наиболее серьезными и/или частыми нежелательными реакциями, о которых сообщалось при использовании препарата Герцептин®, являются: дисфункция сердца, инфузионные реакции, гематотоксичность (в частности, нейтропения), инфекции и нарушения со стороны легких.
Для описания частоты нежелательных реакций в данном разделе используется следующая классификация: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10000, но <1/1000), очень редко (<1/10000), неизвестно (не может быть вычислена на основе имеющихся данных). В рамках каждой группы нежелательные реакции представлены в соответствии со снижением серьезности.
Частота указана в соответствии с максимально встречавшейся в базовых клинических исследованиях.
Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции, назофарингит; часто – нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, грипп, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона, фарингит; нечасто – сепсис.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно – прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения; неизвестно – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.
Нарушения со стороны иммунной системы: часто – реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактические реакции†, анафилактический шок†.
Нарушения со стороны обмена веществ: очень часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – гиперкалиемия.

Нарушения психики: очень часто – бессонница; часто – тревога, депрессия, нарушение мышления.

Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – тремор[1], головокружение, головные боли, парестезии, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий); часто – периферическая нейропатия, мышечный гипертонус, сонливость, атаксия; редко – парез; неизвестно – отек мозга.

Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – конъюнктивит, повышенное слезоотделение; часто – сухость глаз; неизвестно – отек диска зрительного нерва, кровоизлияние в сетчатку.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – глухота.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – снижение и повышение артериального давления (АД)[1], нарушение сердечного ритма[1], сердцебиение[1], трепетание (предсердий или желудочков)[1], снижение фракции выброса левого желудочка*, «приливы»; часто – сердечная недостаточность (застойная)[†], суправентрикулярная тахиаритмия[†1], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[†1], вазодилатация; нечасто – перикардиальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм «галопа».

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – хрипы в легких[†1], одышка[†], кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто – пневмония[†], бронхиальная астма, нарушение функции легких, плевральный выпот[†]; редко – пневмонит; неизвестно – легочный фиброз[†], дыхательная недостаточность[†], инфильтрация легких[†], острый отек легких[†], острый респираторный дистресс-синдром[†], бронхоспазм[†], гипоксия[†], снижение насыщения гемоглобина кислородом[†], отек гортани, ортопноэ, отек легкого, интерстициальная болезнь легких.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ[1], боли в животе, диспепсия, запор, стоматит; часто – панкреатит, геморрой, сухость во рту.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: часто – гепатоцеллюлярное повреждение, гепатит, болезненность в области печени; редко – желтуха; неизвестно – печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – эритема, сыпь, отек лица[1], алопеция, нарушение структуры ногтей, ладонно-подошвенный синдром; часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит; нечасто – крапивница; неизвестно – ангионевротический отек.

Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, мышечная скованность[1], миалгия; часто – артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – заболевание почек; неизвестно – мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Беременность, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия и/или нарушение функции почек у плода.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто – воспаление молочной железы/мастит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – астения, боли в груди, озноб, утомляемость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка, мукозит, периферические отеки; часто – недомогание, отеки.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто – ушиб.

† – нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

[1] – нежелательные реакции, которые в основном сообщались в ассоциации с инфузионными реакциями (точное процентное количество не установлено).

* – нежелательные реакции наблюдались при комбинированной терапии после антрациклинов и в комбинации с таксанами.

Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

Подсчитано, что около 40% пациентов, получающих препарат Герцептин®, испытывают инфузионные реакции в той или иной форме. Однако большинство инфузионных реакций являются легкими и умеренными по степени тяжести (согласно NCI-CTC) и имеют тенденцию возникать в начале лечения, т.е. во время 1, 2 и 3-ей инфузии, при последующих введениях возникают реже. Реакции включают в себя следующие симптомы: озноб, лихорадка, одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, бронхоспазм, тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, респираторный дистресс-синдром, сыпь, тошнота, рвота и головная боль.

Частота инфузионных реакций всех степеней тяжести варьирует и зависит от показания, методологии сбора информации, а также от того вводился ли Герцептин® совместно с химиотерапией или применялся в монотерапии.

Тяжелые анафилактические реакции, требующие немедленных дополнительных медицинских вмешательств, чаще всего могут возникать во время первой или второй инфузии препарата Герцептин®, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.
В отдельных случаях наблюдались анафилактоидные реакции.

Дисфункция сердца

Застойная сердечная недостаточность II-IV функционального класса по NYHA (классификация Нью-Йоркской Ассоциации Кардиологов) является частой нежелательной реакцией при применении препарата Герцептин® и ассоциировалась с фатальным исходом. У пациентов, получавших препарат Герцептин®, наблюдались следующие признаки и симптомы нарушения функции сердца: одышка, ортопноэ, усиление кашля, отек легких, ритм «галопа» или снижение фракции выброса левого желудочка. В 3 базовых клинических исследованиях применения препарата Герцептин® в комбинации с адъювантной химиотерапией частота сердечной дисфункции 3/4 степени (а именно, симптоматическая застойная сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин®), и получавших препарат Герцептин® последовательно после терапии таксанами (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших Герцептин® совместно с таксанами (2.0%). При применении препарата Герцептин® в течение одного года после завершения адъювантной химиотерапии сердечная недостаточность III-IV функционального класса по NYHA наблюдалась у 0.6% пациентов при медиане наблюдения 12 месяцев и у 0.8% пациентов при медиане наблюдения 8 лет. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 4.6%. Тяжелая ЗСН была обратима в 71.4% случаев (обратимость определялась как минимум двумя последовательными повышениями показателя ФВЛЖ ≥50% после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 79.5% случаев. Приблизительно 17% явлений, связанных с дисфункцией сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин®.
В базовых клинических исследованиях при метастатическом РМЖ частота сердечной дисфункции при внутривенном введении препарата Герцептин® в сочетании с паклитакселом варьировала от 9% до 12% по сравнению с 1%-4% для монотерапии паклитакселом. Для монотерапии препаратом Герцептин® частота составила 6%-9%. В исследовании с проспективным мониторингом функции сердца частота симптоматической ЗСН составила 2.2% у пациентов, получавших препараты Герцептин® и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79%) с сердечной дисфункцией наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ЗСН.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникали фебрильная нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Частота возникновения гипопротромбинемии неизвестна. Риск нейтропении может быть несколько выше при применении препарата Герцептин® в комбинации с доцетакселом после терапии препаратами антрациклинового ряда.

Нарушения со стороны легких

С применением препарата Герцептин® ассоциируются тяжелые нежелательные явления со стороны легких (в том числе с фатальным исходом). Данные реакции включают в себя (но не ограничиваются): инфильтраты в легких, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность.

Передозировка

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

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

В клинических исследованиях случаев передозировки препарата Герцептин® (трастузумаб) для внутривенного введения не наблюдалось. Введение препарата Герцептин® в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Герцептин® в дозах ≤10 мг/кг переносился хорошо.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Перьета® (пертузумаб)

Признаков фармакокинетического взаимодействия пертузумаба с трастузумабом, доцетакселом, гемцитабином, эрлотинибом, капецитабином не выявлено.

Герцептин® (трастузумаб)

Специальные исследования лекарственных взаимодействий препарата Герцептин® у человека не проводились. В клинических исследованиях клинически значимых взаимодействий между препаратом Герцептин® и одновременно применяемыми препаратами не отмечалось.

В случаях, когда препарат Герцептин® применялся в комбинации с доцетакселом, карбоплатином или анастрозолом, фармакокинетика вышеназванных препаратов не изменялась.

Концентрация паклитаксела и его основного метаболита (6-альфа-гидроксипаклитаксел) не меняется в присутствии трастузумаба. Не отмечалось изменений концентрации трастузумаба в присутствии паклитаксела.

Результаты изучения фармакокинетики капецитабина и цисплатина при использовании в комбинации с трастузумабом или без него предполагают, что экспозиция биологически активных метаболитов капецитабина (например, фторурацил) не изменялась при одновременном применении цисплатина или цисплатина и трастузумаба. Однако были зарегистрированы более высокие концентрации капецитабина и более длительный период его полувыведения при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

Особые указания

В медицинской документации больного следует указывать торговое наименование набора Бейодайм® и номер серии.

Информация, представленная в данной инструкции, относится только к компонентам Перьета® (пертузумаб) и Герцептин® (трастузумаб).

Лечение компонентами набора Бейодайм® следует проводить только под наблюдением врача, имеющего опыт применения цитотоксической химиотерапии, а препарат должен вводиться медицинским персоналом.

Набор Бейодайм® должен применяться только при наличии опухолевой гиперэкспрессии HER2, определенной методом иммуно-гистохимической реакции (ИГХ), или амплификации гена HER2, определенной методом гибридизации *in situ* (FISH или CISH).

HER2 тестирование должно быть проведено в специализированной лаборатории, которая может обеспечить контроль качества процедуры тестирования.

Перьета® (пертузумаб)

Дисфункция левого желудочка

На фоне применения препаратов, блокирующих активность HER2, включая препарат Перьета®, наблюдалось снижение ФВЛЖ. У пациентов с метастатическим раком молочной железы применение препарата Перьета® и препарата Герцептин® в комбинации с доцетакселом не сопровождалось повышением частоты симптоматической систолической дисфункции левого желудочка (застойная сердечная недостаточность) или снижения ФВЛЖ по сравнению с применением только препарата Герцептин® и доцетаксела. Однако у пациентов, ранее получавших антрациклины или лучевую терапию на область грудной клетки, риск снижения ФВЛЖ может быть выше.

У пациентов, получавших неоадъювантную терапию препаратом Перьета® и препаратом Герцептин® в комбинации с доцетакселом, более часто развивалась дисфункция левого желудочка по сравнению с пациентами, получавшими препарат Герцептин® и доцетаксел. Снижение ФВЛЖ у данной категории пациентов наблюдалось чаще на фоне терапии препаратами Перьета® и Герцептин® и доцетакселом, однако данный показатель восстанавливался до значений ≥50% у всех пациентов.

Эффективность и безопасность применения препарата Перьета® не исследовались у пациентов с исходным значением ФВЛЖ <50%; застойной сердечной недостаточностью в анамнезе; при ранее наблюдавшемся снижении ФВЛЖ до значений <50% в ходе адъювантной терапии препаратом Герцептин®; при состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка, таких как неконтролируемая артериальная гипертензия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, серьезные нарушения сердечного ритма, требующие лекарственной терапии или предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м^2.

ФВЛЖ следует оценить перед применением препарата Перьета® и регулярно (например, каждые 3 месяца во время лечения метастатического рака молочной железы и каждые 6 недель во время неоадъювантной терапии) определять на фоне лечения для того, чтобы убедиться, что ФВЛЖ находится в пределах нормальных значений, установленных в данном учреждении. Если ФВЛЖ составляет менее 40% или же 40-45% при снижении на ≥10% от исходного уровня до лечения, применение препарата Перьета® и препарата Герцептин® следует приостановить. Если после повторной оценки, проведенной в период приблизительно 3-х недель, ФВЛЖ не улучшится или произойдет ее дальнейшее снижение, следует рассмотреть вопрос об отмене терапии препаратом Перьета® и препаратом Герцептин®, если только не будет решено, что преимущества применения препарата для конкретного пациента превосходят риск.

Инфузионные реакции

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

препарата Перьета® с учетом степени тяжести, наблюдавшейся реакции, и характера ответа на лечение, назначенного в связи с нежелательной реакцией.

Реакции гиперчувствительности/анафилаксии

Тяжелые реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, наблюдались на фоне терапии препаратом Перьета®. Необходимо тщательно следить за состоянием пациента на предмет развития у него реакций гиперчувствительности. Лекарственные препараты для терапии возможных реакций гиперчувствительности/анафилаксии, а также оборудование для оказания неотложной помощи должны быть доступны для немедленного применения. Препарат Перьета® противопоказан при наличии у пациента гиперчувствительности к пертузумабу и к другим компонентам препарата.

Фебрильная нейтропения

У пациентов, получающих терапию препаратом Перьета®, препаратом Герцептин® и доцетакселом, повышен риск развития фебрильной нейтропении, по сравнению с пациентами, получающими терапию только препаратом Герцептин® и доцетакселом, особенно в течение первых 3-х циклов терапии.

При терапии метастатического рака молочной железы минимальные значения числа нейтрофилов были схожи у пациентов, получавших препарат Перьета®, препарат Герцептин® и доцетаксел, и у пациентов, получавших только препарат Герцептин® и доцетаксел. Таким образом, более высокая частота фебрильной нейтропении у пациентов, получающих препарат Перьета®, была связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. О случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела не сообщалось.

Герцептин® (трастузумаб)

Дисфункция сердца

Пациенты, получающие Герцептин® в качестве монотерапии или в комбинации с паклитакселом или доцетакселом, особенно после химиотерапии, включающей антрациклины (доксорубицин или эпирубицин), имеют повышенный риск развития застойной сердечной недостаточности (ЗСН) (II-IV функциональный класс по NYHA) или бессимптомных нарушений функции сердца. Тяжесть этих явлений может варьировать от средней до тяжелой степени. Указанные явления могут привести к смертельному исходу. Кроме этого, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <55%.

Пациенты, которым планируется назначение препарата Герцептин®, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию (ЭКГ), эхокардиографию и/или радиоизотопную вентрикулографию (MUGA) или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Мониторирование может позволить выявить пациентов с возникшими нарушениями функции сердца. Исходно проведенное кардиологическое обследование должно повторяться каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата.

До начала лечения препаратом Герцептин® необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, препарат Герцептин® может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин®, возможно повышение риска дисфункции сердца. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин®. При применении препаратов антрациклинового ряда следует проводить тщательный мониторинг функции сердца. Следует оценить необходимость проведения стандартного кардиологического обследования у пациентов с подозрением на сердечно-сосудистые заболевания.

У всех пациентов следует мониторировать функцию сердца во время лечения (например, каждые 12 недель). В результате мониторинга можно выявить пациентов, у которых развились нарушения функции сердца.

У пациентов с бессимптомным нарушением функции сердца более частое проведение мониторинга может оказаться полезным (например, каждые 6-8 недель). При продолжительном ухудшении функции левого желудочка, не проявляющемся симптоматически, целесообразно рассмотреть вопрос об отмене препарата, если клиническая польза от его применения отсутствует.

Безопасность продолжения или возобновления терапии препаратом Герцептин® у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась. Если в ходе терапии препаратом Герцептин® в составе различных режимов терапии (за исключением комбинации с препаратом Перьета® и доцетакселом) произошло снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ, в %) на ≥10 единиц от исходной **И** ниже значения 50%, лечение должно быть приостановлено. Повторная оценка ФВЛЖ должна быть проведена приблизительно через 3 недели. При отсутствии улучшения показателя ФВЛЖ или его дальней-

шем снижении, или при появлении симптомов застойной сердечной недостаточности (ЗСН) необходимо рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Герцептин®, если только польза для конкретного пациента не превосходит риски. Все эти пациенты должны быть направлены к кардиологу для проведения обследования и находиться под наблюдением.

Если на фоне терапии препаратом Герцептин® развивается симптоматическая сердечная недостаточность, необходимо провести соответствующую стандартную медикаментозную терапию ЗСН.

У большинства пациентов с ЗСН или бессимптомной дисфункцией сердца в базовых исследованиях наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ЗСН (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы). При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин® большинство пациентов с побочными реакциями со стороны сердца продолжили терапию без проявления дополнительных клинически значимых реакций.

Метастатический рак молочной железы

Не рекомендуется применять препарат Герцептин® совместно в комбинации с антрациклинами для лечения метастатического рака молочной железы.

Риск развития дисфункции сердца у пациентов с метастатическим раком молочной железы повышен при предшествующей терапии антрациклинами.

Ранние стадии рака молочной железы

Пациентам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 месяца во время терапии и каждые 6 месяцев после ее окончания в течение 24 месяцев с момента введения последней дозы препарата.

В случае если пациенты получали предшествующее лечение препаратом Герцептин® см. полную информацию в инструкции по медицинскому применению на препарат Герцептин®.

Лечение препаратом Герцептин® не рекомендуется пациентам на ранних стадиях РМЖ (адъювантная терапия) при наличии: инфаркта миокарда в анамнезе; стенокардии, требующей лечения; ЗСН (II-IV функциональный класс по NYHA) в анамнезе или в настоящее время; других кардиомиопатий; аритмий, требующих лечения; клинически значимых пороков сердца; плохо контролируемой артериальной гипертензии, за исключением артериальной гипертензии, поддающейся стандартной медикаментозной терапии; гемодинами-

чески значимого перикардиального выпота, поскольку эффективность и безопасность применения препарата у таких пациентов не изучены.

Неоадъювантная терапия

Клинический опыт применения неоадъювантной-адъювантной терапии препаратом Герцептин® у пациентов в возрасте старше 65 лет ограничен.

Инфузионные реакции и реакции гиперчувствительности

При введении препарата Герцептин® возникали серьезные инфузионные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахиаритмия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Для снижения риска возникновения указанных явлений возможно проведение премедикации. Большинство этих реакций возникало во время инфузии или в течение 2.5 ч от начала первого введения. При возникновении инфузионной реакции введение следует остановить и тщательно наблюдать за пациентом до устранения всех симптомов. Для купирования этих симптомов возможно применение анальгетиков/антипиретиков, таких как парацетамол, или антигистаминных препаратов, таких как дифенгидрамин. Большинство пациентов после разрешения симптомов инфузионных реакций смогли продолжить терапию препаратом Герцептин®.

Эффективная терапия серьезных реакций заключается в применении бета-адреностимуляторов, глюкокортикостероидов и ингаляции кислорода. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии препаратом Герцептин®.

В редких случаях данные реакции ассоциировались с фатальным исходом. Риск развития летальных инфузионных реакций выше у пациентов с одышкой в покое, вызванной метастазами в легкие или сопутствующими заболеваниями, поэтому таким пациентам не следует проводить терапию препаратом Герцептин®.

Сообщались случаи, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через более чем 6 ч после начала введения препарата Герцептин®). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного контакта с лечащим врачом в случае их возникновения.

Нарушения со стороны легких

При применении препарата Герцептин® в пострегистрационном периоде регистрировались тяжелые явления со стороны легких, которые иногда сопровождались летальным исходом. Кроме того, наблюдались случаи интерстициальной болезни легких (ИБЛ), включая легочные инфильтраты, острый респираторный дистресс-синдром, пневмонию, пневмонит, плевральный выпот, острый отек легких и дыхательную недостаточность. Факторы риска, ассоциированные с ИБЛ, включают: ранее проводимую или сопутствующую терапию другими противоопухолевыми препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорельбин и лучевая терапия). Данные явления могут возникать как в виде проявлений инфузионных реакций, так и отсрочено. Риск тяжелых реакций со стороны легких выше у пациентов с метастатическим поражением легких, сопутствующими заболеваниями, сопровождающимися одышкой в покое. Поэтому такие пациенты не должны получать препарат Герцептин®. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.
При применении препарата Герцептин® у пациентов *с гиперчувствительностью к бензиловому спирту* препарат нужно растворять водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует выбрасывать (инструкцию по утилизации см. выше).
Бензиловый спирт, содержащийся в качестве консерванта в бактериостатической воде для инъекций, прилагающейся к каждому многодозовому флакону препарата Герцептин®, оказывает токсическое действие у новорожденных и детей до 3 лет.

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

Влияние терапии компонентами набора Бейодайм® на способность управлять автомобилем и работать с механизмами не изучалось. При развитии некоторых нежелательных реакций, в частности головокружения, следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами. В случае возникновения симптомов инфузионных реакций пациентам не следует управлять автомобилем или работать с механизмами до полного разрешения симптомов.

Форма выпуска

Перьета® (пертузумаб) – компонент №1: по 420 мг/14 мл пертузумаба во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, ламинированного фторполимером, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой коричневого цвета.

Герцептин® (трастузумаб) – компонент №2: по 440 мг трастузумаба во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой светло-зеленого цвета.
Бактериостатическая вода для инъекций (растворитель для препарата Герцептин®) – компонент №3: по 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутилкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой белого цвета.
1 флакон с препаратом Перьета® (компонент № 1), 1 флакон с препаратом Герцептин® (компонент № 2) и 1 флакон с бактериостатической водой для инъекций – растворителем для препарата Герцептин® (компонент № 3) помещают в картонный поддон, который вместе с инструкцией по применению набора Бейодайм® помещают в пачку из картона для потребительской тары подгрупп хром-эрзац по ГОСТ 7933-89 или импортного с перегородками внутри.
С целью контроля первого вскрытия на пачку наклеивают самоклеящиеся стикеры с логотипом ЗАО «ОРТАТ».

Срок годности набора

2 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения набора

Хранить при температуре 2-8°С в защищенном от света месте.
Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Владелец Регистрационного удостоверения

ЗАО «Р-Фарм», Россия
123154 РФ, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1

Производитель

Перьета® (пертузумаб) – компонент №1
Рош Диагностикс ГмбХ, Германия
Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany
Герцептин® (трастузумаб) – компонент №2

Дженентек Инк., США

Genentech Inc, 1 DNA Way, South San Francisco, California 94080, USA

или

Genentech Inc, 4625 NW Brookwood Parkway, Hillsboro, Oregon 97124, USA

Бактериостатическая вода для инъекций (растворитель для препарата Герцептин®) – компонент №3

Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария

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

или

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

Упаковщик

ЗАО «ОРТАТ», Россия

157092 Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново

Претензии потребителей направлять по адресу ЗАО «ОРТАТ»:

157092, Россия, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитоново

тел./факс (4942) 650-806

Н.Н. Назарова

Руководитель Отдела регистрации и обеспечения качества