Бейодайм



Код АТХ:

- L01XC03

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Пертузумаб
- Трастузумаб набор

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] [МНН] Википедия[МНН] [МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Набор:

Концентрат для приготовления раствора для инфузий *(Перьета - компонент №1*) в виде прозрачной или опалесцирующей жидкости бесцветного или слегка коричневатого цвета.

	1 мл	**1 фл. (14 мл)**
пертузумаб	30 мг	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 д/и - до 14 мл.

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий *(Герцептин - компонент №2)* от белого до светло-желтого цвета; восстановленный раствор - прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета.

	1 фл.
трастузумаб	440 мг

Вспомогательные вещества: L-гистидина гидрохлорид - 9.9 мг, L-гистидин - 6.4 мг, α,α-трегалозы дигидрат - 400 мг, полисорбат 20 - 1.8 мг.

Бактериостатическая вода д/и (растворитель для препарата Герцептин - компонент №3) - прозрачная жидкость,

бесцветная или со слабым желтоватым оттенком.
1 флакон с растворителем для препарата Герцептин содержит: бензиловый спирт - 229.9 мг, вода д/и - 20.9 мл.
Бактериостатическая вода д/и (20 мл) содержит 1.1% бензилового спирта в качестве антимикробного консерванта.

Флаконы бесцветного стекла (3) (в т.ч. компонент №1 - 420 мг/14 мл, компонент №2 - 440 мг, компонент №3 - 20 мл) - поддоны картонные (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

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 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 (рецептора эпидермального фактора роста человека 3 типа) и HER4 (рецептора эпидермального фактора роста человека 4 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 ГЭБ.

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 ДНК-производные 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 с-егВ2 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% больных. Амплификация гена HER2 приводит к гиперэкспрессии белка HER2 на мембране клеток опухоли, что в свою очередь вызывает постоянную активацию рецептора HER2.

Исследования показывают, что больные раком молочной железы, у которых отмечена амплификация или гиперэкспрессия HER2 в ткани опухоли, обладают меньшей выживаемостью без признаков заболевания по сравнению с больными 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% больных метастатическим раком молочной железы, получавших терапию трастузумабом в комбинации с доцетакселом, и у 2.8% больных, получавших трастузумаб в комбинации с доцетакселом и пертузумабом, были обнаружены анти-терапевтические 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 в/в, появились антитела к трастузумабу (вне зависимости от наличия антител исходно). Нейтрализующие антитела к трастузумабу были выявлены после исходного уровня у 2 из 24 пациентов, получавших препарат Герцептин для в/в введения.

Клиническая значимость данных антител неизвестна. Однако, по-видимому, они не оказывают негативного воздействия на фармакокинетику, эффективность (определяемую по полному патологическому ответу) или безопасность препарата Герцептин для в/в 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

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

Всасывание

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

Распределение

После в/в введения объем распределения в периферической камере (V_p) составляет 2.46 л, а в центральной камере (V_c) составляет 3.11 л и приблизительно равен объему плазмы. Значения V_c и объема распределения пертузумаба при равновесном состоянии (V_{ss}) свидетельствуют о том, что распределение происходит только в плазме и внеклеточной жидкости.

Метаболизм

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

Выведение

Клиренс пертузумаба составляет приблизительно 0.235 л/сут и не зависит от дозы и показания. 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.

$T_{1/2}$ приблизительно равен 18 сут.

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/сут 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/сут для максимальной скорости выведения и 8.92 мг/л для константы Михаэлиса-Ментен. Объем центральной камеры 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 параметров при клинически значимых концентрациях (C_{max} и C_{min}) у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) при одобренных режимах дозирования приведены в таблице 1 и 2.

Таблица 1. Рассчитанные значения экспозиции в 1 цикле при в/в 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×сут/мл)**
8 мг/кг+6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/рРМЖ	1195	29.4 (5.8-59.5)	178 (117-291)	1373 (736-2245)
4 мг/кг+2 мг/кг 1 раз в неделю	мРМЖ/рРМЖ	1195	37.7 (12.3-70.9)	88.3 (58-144)	1066 (586-1754)

Таблица 2. Рассчитанные значения популяционных фармакокинетических параметров в равновесном состоянии для режимов дозирования препарата Герцептин при в/в 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)**	**AUC_{ss} (мкг×сут/мл)**	**Время до достижения равновесного состояния (недели)**	**Диапазон значений общего клиренса в равновесном состоянии (л/сут)**
8 мг/кг+6 мг/кг 1 раз в 3 недели	мРМЖ/рРМЖ	1195	47.4 (5-115)	179 (107-309)	1794 (673-3618)	12	0.173-0.283
4 мг/кг+2 мг/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

Время выведения трастузумаба из организма после в/в введения препарата Герцептин оценивалось с помощью

популяционного фармакокинетического моделирования.

Через 7 мес 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)

В сыворотке крови некоторых пациентов с РМЖ и гиперэкспрессией HER2 обнаружен циркулирующий внеклеточный домен HER2-рецептора ("слущивающийся" с клетки антиген). У 64% обследованных пациентов в исходных образцах сыворотки обнаружен "слущивающийся" с клетки антиген в концентрации, достигавшей 1880 нг/мл (медиана 11 нг/мл). Пациенты, имевшие высокий уровень концентрации "слущивающегося" с клетки антигена, вероятно, могли иметь более низкую C_{min}. Однако у большинства пациентов с повышенным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена при введении препарата еженедельно целевая концентрация трастузумаба в сыворотке достигалась к 6 неделе. Значимой связи между исходным уровнем "слущивающегося" с клетки антигена и клиническим ответом не наблюдалось.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пертузумаб

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

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 (КК 60-90 мл/мин), средней (КК 30-60 мл/мин), тяжелой степени (КК<30 мл/мин, включая терминальную стадию) не оказывает влияния на экспозицию пертузумаба. Данные для пациентов с почечной недостаточностью средней и тяжелой степени (в т.ч. с терминальной стадией) ограничены.

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

Трастузумаб

Специальных исследований фармакокинетики трастузумаба у пациентов пожилого и старческого возраста и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью не проводилось.

По данным популяционного анализа почечная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику трастузумаба.

Возраст не влияет на распределение 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 доцетакселом при местно-распространенном, отечно-инфильтративном или раннем раке молочной железы (диаметр опухоли более 2 см) с гиперэкспрессией HER2 в составе схемы лечения, содержащей фторурацил, эпирубицин и циклофосфамид (ФЭЦ) или карбоплатин.

Относится к болезням:

- Инфильтраты
- Опухоли
- Рак
- Рак молочной железы

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к пертузумабу, трастузумабу, бензиловому спирту или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав компонентов набора Бейодайм, или белку мыши;

— нарушения функции печени (эффективность и безопасность применения не изучались);

— значения фракции выброса левого желудочка сердца (ФВЛЖ) до лечения <50%;

— хроническая 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;

— тяжелая одышка в покое, вызванная метастазами в легкие или требующая поддерживающей терапии кислородом;

— предшествующее лечение антрациклинами с кумулятивной дозой доксорубицина или эквивалентного препарата >360 мг/м^2;

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены).

С *осторожностью* следует назначать Бейодайм при снижении ФВЛЖ до уровня <50% на фоне предшествующей адъювантной терапии препаратом Герцептин; значениях ФВЛЖ <55%; предшествующем лечении кардиотоксичными лекарственными средствами, в т.ч. антрациклинами/циклофосфамидом или предшествующей лучевой терапии на область грудной клетки; ИБС; артериальной гипертензии; сердечной недостаточности; сопутствующих заболеваниях легких или метастазах в легкие; состояниях, которые способны нарушать функцию левого желудочка; нарушениях функции почек.

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 в/в капельно. Вводить компоненты набора Бейодайм в/в 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 мин. Доцетаксел рекомендуется вводить после введения всех компонентов набора Бейодайм.

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

Перьета (пертузумаб) - компонент №1

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

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

Поддерживающая доза препарата Перьета - 420 мг каждые 3 недели в виде в/в капельной инфузии в течение 30-60 мин. 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 в/в капельной инфузии.

Поддерживающая доза препарата Герцептин - 6 мг/кг массы тела каждые 3 недели в виде в/в капельной инфузии в течение 30-90 мин. 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 в/в 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 в/в введения и доцетаксел применяются до проведения хирургической операции согласно описанному выше режиму дозирования. Применение препаратов Перьета, Герцептин для в/в введения и доцетаксела показано в составе одной из следующих схем лечения раннего рака молочной железы:

- 4 цикла терапии препаратами Перьета и Герцептин для в/в 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 в/в 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).

После хирургической операции 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.

Длительность лечения

Метастатический рак молочной железы

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

Неоадъювантная терапия рака молочной железы

Лечение следует проводить в течение 3, 4 или 6 циклов в зависимости от выбранной схемы терапии (см. выше).

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 в/в 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 в/в капельной инфузии. Затем, спустя 3 недели, продолжить введение препарата в поддерживающей дозе 420 мг каждые 3 недели в виде 30-60-минутной в/в 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 в/в капельной инфузии продолжительностью примерно 90 мин. 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

Терапию компонентами набора Бейодайм следует приостановить 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 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

Коррекция дозы компонентов набора Бейодайм у **пациентов пожилого и старческого возраста** не требуется.

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 почечной недостаточностью тяжелой степени (КК <30 мл/мин, включая терминальную стадию)** ограничены. Дать специальные указания по дозированию препарата Перьета у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (включая терминальную стадию) и препарата Герцептин у пациентов с почечной недостаточностью всех степеней тяжести не представляется возможным.

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

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) следует применять только последовательно. Разведение компонентов обязательно проводить в отдельных инфузионных пакетах.

Перьета (пертузумаб) - компонент №1

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).

Подготовку препарата к введению следует проводить 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 весь жидкий концентрат и ввести его в инфузионный пакет с 250 мл 0.9% раствора натрия хлорида. Концентрация готового раствора составляет приблизительно 3.36 мг/мл (840 мг/250 мл)

для нагрузочной и 1.68 мг/мл (420 мг/250 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 инфузии вводят сразу после его приготовления.

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

Герцептин (трастузумаб) - компонент №2

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.

Подготовку препарата к введению следует проводить 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 мин. Приготовленный концентрат должен быть прозрачным и бесцветным или иметь светло-желтый цвет.

Концентрат раствора препарата Герцептин, приготовленный на бактериостатической воде для инъекций, стабилен в течение 28 дней при температуре 2-8°C. 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 ч при температуре 2-8°C и должен быть уничтожен по истечении этого времени. Не замораживать!

Инструкция по приготовлению раствора для инфузий

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:

Объем (мл) = масса тела (кг)×доза (8 мг/кг нагрузочная или 6 мг/кг поддерживающая)/21 (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 инфузии вводят сразу после его приготовления.

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

Инструкции по уничтожению 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 следует проводить в соответствии 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 3.0, были нейтропения, фебрильная нейтропения и лейкопения.

Наиболее тяжелой и клинически значимой нежелательной реакцией, наблюдавшейся с частотой менее 10%, было нарушение функции левого желудочка, в т.ч. симптоматическая систолическая дисфункция левого желудочка (хроническая 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 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 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 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 использовалась комбинация 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 (≥1/1 000 и <1/100), редко (≥1/10 000 и <1/1000) и очень редко (<1/10 000), включая единичные случаи.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - нейтропения, анемия, лейкопения, фебрильная нейтропения (в т.ч. с летальным исходом).

Со стороны иммунной системы: очень часто - гиперчувствительность/анафилактические реакции, инфузионные реакции/синдром высвобождения цитокинов.

Психические нарушения: очень часто - бессонница.

Со стороны нервной системы: очень часто - периферическая невропатия, головная боль, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий); часто - головокружение.

Со стороны органа зрения: часто - повышенное слезоотделение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - нарушение функции левого желудочка; нечасто - хроническая

сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: очень часто - кашель; часто - одышка, плевральный выпот; нечасто - интерстициальная болезнь легких.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - снижение аппетита, диарея, тошнота, рвота, запор, стоматит, диспепсия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - алопеция, сыпь, патология ногтей; часто - зуд, сухость кожи, паронихий.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - миалгия, артралгия.

Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, астения, периферические отеки, воспаление слизистых оболочек различной локализации, боль, повышение температуры тела, 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 (хроническая 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%) 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%) 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 (в один день) 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 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 3.0).

Отклонения от нормы лабораторных показателей

Частота случаев снижения числа нейтрофилов 3-4 степени тяжести по классификации NCI-CTCAE, версия 3.0, 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: нарушения со стороны 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 (≥1/10 000, но <1/1 000), очень редко (<1/10 000), 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: часто - пневмония[1], нейтропенический сепсис, цистит, Herpes zoster, инфекции, грипп, назофарингит, синусит, инфекции кожи, ринит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей, рожа, флегмона; нечасто - сепсис.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): неизвестно - прогрессирование злокачественного новообразования, прогрессирование новообразования.

Со стороны системы кроветворения: очень часто - фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения; часто - тромбоцитопения; неизвестно - гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: часто - реакции гиперчувствительности; неизвестно - анафилактические реакции[1], анафилактический шок[1].

Со стороны обмена веществ: часто - снижение массы тела, анорексия; неизвестно - гиперкалиемия.

Психические нарушения: часто - тревога, депрессия, бессонница, нарушение мышления.

Со стороны нервной системы: очень часто - тремор[2], головокружение, головные боли; часто - периферическая невропатия, парестезии, мышечный гипертонус, сонливость, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), атаксия; редко - парез; неизвестно - отек мозга.

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

Со стороны органа слуха: нечасто - глухота.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - снижение и повышение АД[2], нарушение сердечного ритма[2], сердцебиение[2], трепетание (предсердий или желудочков)[2], снижение фракции выброса левого желудочка[3], "приливы"; часто - сердечная недостаточность (хроническая)[1], суправентрикулярная тахиаритмия[1, 2], кардиомиопатия, артериальная гипотензия[1, 2], вазодилатация; нечасто - перикардиальный выпот; неизвестно - кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм "галопа".

Со стороны дыхательной системы: очень часто - хрипы[1, 2], одышка[1], кашель, носовое кровотечение, ринорея; часто - бронхиальная астма, нарушение функции легких, фарингит; нечасто - плевральный выпот[1]; редко - пневмонит; неизвестно - легочный фиброз[1], дыхательная недостаточность[1], инфильтрация легких[1], острый отек легких[1], острый респираторный дистресс-синдром[1], бронхоспазм[1], гипоксия[1], снижение насыщения гемоглобина кислородом[1], отек гортани, ортопноэ, отек легкого.

Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, рвота, тошнота, отек губ[2], боли в животе, диспепсия, запор; часто - панкреатит, геморрой, сухость во рту.

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

Со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто - эритема, сыпь, отек лица[2], алопеция, нарушение структуры ногтей; часто - акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит, крапивница; неизвестно - ангионевротический отек.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия, мышечная скованность[2], миалгия; часто - артрит, боли в спине, оссалгия, спазмы мышц, боль в области шеи, боли в конечностях.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - заболевание почек; неизвестно - мембранозный гломерулонефрит, гломерулонефропатия, почечная недостаточность.

Со стороны половых органов и молочной железы: часто - воспаление молочной железы/мастит.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: неизвестно - олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия почек и/или нарушение функции почек у плода.

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

[1]- нежелательные реакции, которые в сообщениях ассоциировались с летальным исходом.

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

[3] - 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 инфузий, 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.

Нарушения со стороны сердца

Хроническая 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 нарушений функции сердца 3/4 степени (а именно, симптоматическая хроническая сердечная недостаточность) не отличалась от таковой у пациентов, получавших только химиотерапию (т.е. без препарата Герцептин), и у пациентов, получавших таксаны и препарат Герцептин последовательно (0.3-0.4%). Частота была наибольшей у пациентов, получавших Герцептин совместно с таксанами (2%).

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 мес и у 0.89% пациентов при медиане наблюдения 8 лет. Частота легкой симптоматической и бессимптомной дисфункции левого желудочка составила 6.35%. Тяжелая ХСН была обратима в 70% случаев (обратимость определялась как минимум двумя последовательными повышениями показателя ФВЛЖ ≥50% после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 83.1% случаев.

Приблизительно 10% явлений, связанных с нарушением функции сердца, возникли после завершения терапии препаратом Герцептин.

В базовых клинических исследованиях при метастатическом РМЖ частота нарушений со стороны сердца при в/в 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 ХСН составила 2.2% у пациентов, получавших препараты Герцептин и доцетаксел, по сравнению с 0% у пациентов, получавших монотерапию доцетакселом. У большинства пациентов (79%) с нарушениями со стороны сердца наблюдалось улучшение состояния после получения стандартной терапии ХСН.

Гематологическая токсичность

Очень часто возникала фебрильная нейтропения. Нежелательные реакции, возникающие часто, включают в себя анемию, лейкопению, тромбоцитопению и нейтропению. 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 т.ч. 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 клинических исследованиях случаев передозировки препарата Герцептин (трастузумаб) для в/в введения не наблюдалось. Введение препарата Герцептин в разовых дозах более 10 мг/кг не изучалось. Герцептин в дозах ≤10 мг/кг переносился хорошо.

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

Применение при беременности и кормлении грудью:

Неизвестно, влияет ли Герцептин на репродуктивную способность у женщин. 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 мес после окончания лечения должны использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности в ходе терапии или в течение 7 мес после введения последней дозы компонентов набора Бейодайм необходимо предупредить женщину о возможности негативного 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 мес 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 *экспериментальных исследований* на животных не выявили признаков нарушения фертильности.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Перьета (пертузумаб)

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

Герцептин (трастузумаб)

Специальные исследования лекарственного взаимодействия препарата Герцептин у человека не проводились. В клинических исследованиях клинически значимого взаимодействия с одновременно применяемыми препаратами (включая паклитаксел, доцетаксел, капецитабин или цисплатин) не отмечалось.

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

Фармакокинетические данные предполагают, что концентрация паклитаксела и его основного метаболита (6-α-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 его $T_{1/2}$ при комбинации с трастузумабом. Данные также указывают, что фармакокинетика цисплатина не изменялась при одновременном применении капецитабина или капецитабина в комбинации с трастузумабом.

Особые указания и меры предосторожности:

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 вводить медицинский персонал.

Набор Бейодайм следует применять 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 (хроническая 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 ФВЛЖ <50%; хронической 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 мес 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 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 мин после ее окончания, а также на протяжении последующих инфузий и в течение 30 мин 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 циклов терапии.

Минимальные значения числа нейтрофилов 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, может быть связана с более высокой частотой мукозита и диареи у данных пациентов, в связи с чем следует рассмотреть возможность симптоматического лечения мукозита и диареи. В ходе опорного клинического исследования не сообщалось о случаях фебрильной нейтропении после исключения из схемы лечения доцетаксела.

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 хронической сердечной недостаточности (ХСН) (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 того, необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, например, у пациентов пожилого возраста, с артериальной гипертензией, документально подтвержденной ИБС, хронической сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <55%.

Больные, 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, ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) и/или радиоизотопную вентрикулографию или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Проведенное до начала лечения кардиологическое обследование должно повторяться каждые 3 мес во время терапии и каждые 6 мес после ее окончания в течение 24 мес 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 мес после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности следует избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 мес 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 проводить мониторинг функции сердца во время лечения (с рекомендуемой частотой раз в 3 мес). 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 терапии, 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) 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 дальнейшем снижении, или при появлении симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) 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 ХСН.

У большинства пациентов с ХСН или бессимптомной дисфункцией сердца в базовых исследованиях наблюдалось улучшение состояния на фоне стандартной медикаментозной терапии ХСН (ингибиторы АПФ 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.

Особенности применения при метастатическом раке молочной железы

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

Риск развития кардиотоксичности у пациентов с метастатическим раком молочной железы выше при предшествующей терапии антрациклинами.

Особенности применения при ранних стадиях рака молочной железы

Пациентам с ранними стадиями рака молочной железы следует проводить кардиологическое обследование перед началом лечения, каждые 3 мес во время терапии и каждые 6 мес после ее окончания в течение 24 мес 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 больным на ранних стадиях РМЖ (адъювантная терапия) при наличии: инфаркта миокарда в анамнезе; стенокардии, требующей лечения; ХСН (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; гемодинамически 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

На фоне терапии препаратом Герцептин регистрировались инфузионные реакции.

Инфузионную реакцию может быть трудно отличить от реакции гиперчувствительности. Для снижения риска возникновения этих реакций может быть использована премедикация.

При введении препарата Герцептин возникали серьезные инфузионные нежелательные реакции: одышка, артериальная гипотензия, хрипы в легких, артериальная гипертензия, бронхоспазм, суправентрикулярная тахиаритмия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. Большинство из них возникало во время инфузий 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, ГКС и ингаляции кислорода. В случае развития тяжелых и жизнеугрожающих инфузионных реакций следует рассмотреть вопрос о прекращении дальнейшей терапии.

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 не следует проводить терапию таким больным.

Сообщалось о случаях, при которых после первоначального улучшения наблюдалось ухудшение состояния, а также случаи с отсроченным стремительным ухудшением состояния. Летальный исход возникал в течение нескольких часов или одной недели после инфузии. В очень редких случаях у пациентов появлялись симптомы инфузионных реакций или легочные симптомы (через 6 ч и более после начала введения препарата Герцептин). Следует предупредить пациентов о возможном отсроченном развитии этих симптомов и о необходимости немедленного обращения к лечащему врачу 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 антинеопластическими препаратами, которые, как известно, связаны с ИБЛ (таксаны, гемцитабин, винорелбин 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 таким пациентам не следует назначать препарат Герцептин. Следует соблюдать осторожность, особенно у пациентов, получающих сопутствующую терапию таксанами, из-за развития пневмонита.

Гиперчувствительность к бензиловому спирту

При применении препарата Герцептин у больных с гиперчувствительностью к бензиловому спирту препарат следует растворять водой для инъекций, при этом из каждого многодозового флакона можно отбирать только одну дозу. Оставшийся препарат следует уничтожить.

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 автотранспорта и управлению 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.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей, защищенном от света месте при температуре от 2° до 8°С. Срок годности набора - 2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Beyodaym