

## **ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**для медицинского применения**

**БЕЙОДАЙМ®**

от 29 апреля 2016 г.

**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<sup>®</sup> (пертузумаб)*

Прозрачная или опалесцирующая бесцветная или слегка коричневатого цвета жидкость.

*Герцептин<sup>®</sup> (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<sup>®</sup>)*

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

## **Фармакотерапевтическая группа**

*Перьета<sup>®</sup> (пертузумаб)*

Противоопухолевое средство, антитела моноклональные.

Код АТХ [L01XC13]

*Герцептин<sup>®</sup> (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 то-

го, 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 ДНК-производные гуманизированные моноклональные антитела, которые избирательно взаимодействуют с внеклеточным доменом рецепторов эпидермального фактора роста человека 2 типа (HER2). Эти антитела представляют собой IgG<sub>1</sub>, состоящие из человеческих регионов (константные участки тяжелых цепей) и определяющих комплементарность мышиных участков антитела p185 HER2 к HER2.

Прото-онкоген HER2 или c-erbB2 кодирует трансмембранный рецептороподобный белок с молекулярной массой 185 кДа, который структурно подобен другим членам семейства рецепторов эпидермального ростового фактора. 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 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 неoadъювантной-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 после исходного уровня у 2 из 24 пациентов, получавших препарат Герцептин® для внутривенного 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 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*

После в/в введения объем распределения в периферической камере ( $V_p$ ) составляет 2.46 л, а в центральной камере ( $V_c$ ) – 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, 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. Линеинный 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 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<sup>й</sup> – 95<sup>й</sup> перцентили) и значения фармакокинетических (ФК) 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 внутривенном введении у пациентов с РМЖ (5<sup>й</sup> – 95<sup>й</sup> 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)

Таблица 2. Рассчитанные значения популяционных ФК параметров в равновесном состоянии для режимов дозирования препарата Герцептин® при внутривенном введении у пациентов с РМЖ (5<sup>й</sup> – 95<sup>й</sup> перцентили).

Режим дозирования	Тип опухоли	N - число пациентов	$C_{min,SS}$ (мкг/мл)	$C_{max,SS}$ (мкг/мл)	AUC <sub>ss</sub> (мкг.день /мл)	Время до достижения равно-	Диапазон значений общего клиренса в равно-
-------------------	-------------	---------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	-------------------------------	---

						<b>весного состоя- ния (неде- ли)</b>	<b>весном со- стоянии (л/день)</b>
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 не- делю	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 введения препарата Герцептин® для внутривенного введения оценивалось 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 («слушивающийся» с клетки антиген)*

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

### ***Фармакокинетика у особых групп пациентов***

#### ***Пертузумаб***

##### ***Пациенты пожилого и старческого возраста***

Специальных исследований фармакокинетики пертузумаба у пациентов пожилого ( $\geq 65$  лет) и старческого ( $\geq 75$  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 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.

#### *Пациенты пожилого и старческого возраста*

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.

#### *Неoadъювантная 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.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к пертузумабу, трастузумабу, бензиловому спирту, любому вспомогательному веществу, входящему в состав компонентов набора Бейодайм<sup>®</sup>, 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%.

Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе.

Неконтролируемая артериальная гипертензия.

Недавно перенесенный инфаркт миокарда.

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

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

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<sup>®</sup>; 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<sup>®</sup>, во время лечения и как минимум в течение 7 месяцев после окончания лечения компонентами набора Бейодайм<sup>®</sup> должны использовать надежные методы контрацепции.

В случае наступления беременности в ходе терапии или в течение 7 месяцев после введения последней дозы компонентов набора Бейодайм<sup>®</sup> 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 макаков 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 (ИHC) и/или степень амплификации  $\geq 2.0$  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<sup>®</sup> - 840 мг в виде 60-минутной внутривенной капельной инфузии.*

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

Герцептин<sup>®</sup> (трастузумаб) – компонент №2

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

*Поддерживающая доза препарата Герцептин<sup>®</sup> - 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<sup>®</sup> рекомендуемая начальная доза доцетаксела составляет 75 мг/м<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> в последующих циклах.

*Неоадъювантная терапия рака молочной железы*

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

- 4 цикла терапии препаратами Перьета<sup>®</sup> и Герцептин<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> и Герцептин<sup>®</sup> для внутривенного введения в комбинации с доцетакселом;
- 6 циклов терапии препаратами Перьета<sup>®</sup> и Герцептин<sup>®</sup> в комбинации с доцетакселом и карбоплатином (*увеличение дозы доцетаксела выше 75 мг/м<sup>2</sup> 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.

#### ***Неoadъювантная 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 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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  $\geq 10\%$  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<sup>®</sup> у пожилых пациентов и у пациентов старческого возраста не требуется.

#### ***Пациенты с нарушением функции почек***

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

Коррекции дозы препарата Перьета<sup>®</sup> 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 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 инфузий вводят тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор препарата Перьета® может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°C, если приготовление раствора для инфузий происходило в контролируемых 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. 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 часов при температуре 2-8°C** 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:

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

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 тотчас после его приготовления.

В исключительных случаях приготовленный раствор для инфузий может храниться не более 24 часов при температуре 2-8°C, если растворение концентрата и приготовление раствора для инфузий 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 должно проводиться 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, алоpecia 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 (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%).

#### *Неoadъювантная 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 алоpecia 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 алоpecia. 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 ( $\geq 50\%$ ) были диарея и алоpecia. Наиболее частыми ( $\geq 10\%$ ) нежелательными реакциями 3-4-й степени тяжести были нейтропения, фебрильная нейтропения, анемия, лейкопения и диарея.

*Метастатический рак молочной железы и неоадьювантная 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 неоадьювантной терапии местнораспространенного, 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$  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 – хроническая 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, 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 неoadъювантной терапии компонентами набора Бейодайм® в комбинации с доцетакселом (4 предоперационных цикла) наблюдалась более высокая частота ДЛЖ, чем на фоне неoadъювантного 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 неoadъювантной 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 неoadъювантной 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 ( $\geq 1.0\%$ ) были повышение температуры тела, астения, озноб, повышенная утомляемость, гиперчувствительность, рвота и головная боль.

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

На фоне неoadъювантной 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<sup>®</sup> и доцетаксела и 11.3% после одновременного введения препарата Перьета<sup>®</sup>, препарата Герцептин<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> и доцетаксела и у 1% пациентов после одновременного введения препарата Перьета<sup>®</sup>, препарата Герцептин<sup>®</sup> 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 неoadъювантной терапии частота реакций гиперчувствительности была сходной. Случаи анафилаксии зафиксированы у 2.1% пациентов, получавших неoadъювантную терапию компонентами набора Бейодайм<sup>®</sup> и доцетакселом в течение 4 циклов перед хирургической операцией.

Общая частота реакций гиперчувствительности/анафилаксии в ходе неoadъювантной терапии компонентами набора Бейодайм<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> и доцетаксела одновременно с препаратом Перьета<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>** по всем одобренным показаниям, в режимах, отличных от режима применения набора Бейодайм<sup>®</sup> в комбинации с доцетакселом.

Препарат Герцептин<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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 ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , 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:* часто – пневмония<sup>†</sup>, 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.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – фебрильная нейтропения, анемия, нейтропения, лейкопения; часто – тромбоцитопения; неизвестно – гипопротромбинемия, иммунная тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы:* часто – реакции гиперчувствительности; неизвестно – анафилактические реакции<sup>†</sup>, анафилактический шок<sup>†</sup>.

*Нарушения со стороны обмена веществ:* часто – снижение массы тела, анорексия; неизвестно – гиперкалиемия.

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

*Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто – тремор<sup>1</sup>, головокружение, головные боли; часто – периферическая нейропатия, парестезии, мышечный гипертонус, сонли-

вость, дисгевзия (искажение вкусовых восприятий), 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)<sup>1</sup>, нарушение сердечного ритма<sup>1</sup>, сердцебиение<sup>1</sup>, трепетание (предсердий или желудочков)<sup>1</sup>, снижение фракции выброса левого желудочка\*, «приливы»; часто – сердечная недостаточность (хроническая)<sup>†</sup>, суправентрикулярная тахикардия<sup>†1</sup>, кардиомиопатия, артериальная гипотензия<sup>†1</sup>, вазодилатация; нечасто – перикардальный выпот; неизвестно – кардиогенный шок, перикардит, брадикардия, ритм «галопа».

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

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – диарея, рвота, тошнота, отек губ<sup>1</sup>, боли в животе, диспепсия, запор; часто – панкреатит, геморрой, сухость во рту.

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

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – эритема, сыпь, отек лица<sup>1</sup>, алопеция, нарушение структуры ногтей; часто – акне, сухость кожи, экхимоз, гипергидроз, макуло-папулезная сыпь, зуд, онихоклазия, дерматит, крапивница; неизвестно – ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:* очень часто – артралгия, мышечная скованность<sup>1</sup>, 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.

*Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния:* неизвестно – олигогидрамнион, фатальная гипоплазия легких и гипоплазия почек 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, слабость, гриппоподобный синдром, инфузионные реакции, боли, лихорадка, мукозит; часто – периферические отеки, недомогание, отеки.

*Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:* часто – ушиб.

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

<sup>1</sup> – 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, такие реакции ассоциировались с летальным исходом.

В отдельных случаях наблюдались анафилактоидные реакции.

#### *Дисфункция 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 «галоп» 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 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 (2.0%). 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 0.89% 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  $\geq 50\%$  после явления). Легкая симптоматическая и бессимптомная дисфункция левого желудочка была обратима в 83.1% случаев.

Приблизительно 10% 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 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 сердечной дисфункцией 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 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  $\leq 10$  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 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-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 (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  $\geq 50\%$  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  $> 360 \text{ мг/м}^2$ .

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  $\geq 10\%$  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.

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 ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <55%.

Больные, которым планируется назначение препарата Герцептин<sup>®</sup>, особенно те из них, которые ранее получали препараты антрациклинового ряда и циклофосфамид, должны вначале пройти тщательное кардиологическое обследование, включающее сбор анамнеза, физикальный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию (ЭКГ) и/или радиоизотопную вентрикулографию или магнитно-резонансную томографию (МРТ). Проведенное до начала лечения 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<sup>®</sup> необходимо тщательно сопоставить возможную пользу и риск от его применения.

По данным, полученным в результате популяционного фармакокинетического моделирования, препарат Герцептин<sup>®</sup> может находиться в крови до 7 месяцев после завершения терапии. У пациентов, которые получают антрациклины после завершения лечения препаратом Герцептин<sup>®</sup>, возможно повышение риска кардиотоксичности. По возможности врачи должны избегать назначения химиотерапии на основе антрациклинов в течение 7 месяцев после завершения терапии препаратом Герцептин<sup>®</sup>. 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 (с рекомендуемой частотой раз в 3 месяца). 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<sup>®</sup> у пациентов, у которых развилось нарушение функции сердца, не изучалась. Если в ходе терапии препаратом Герцептин<sup>®</sup> в составе различных режимов терапии (за исключением комбинации с препаратом Перьета<sup>®</sup> и доцетакселом) произошло снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) на  $\geq 10$  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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> 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 ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина и бета-адреноблокаторы). При наличии клинической пользы от применения препарата Герцептин<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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 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<sup>®</sup> см. полную информацию в инструкции по медицинскому применению на препарат Герцептин<sup>®</sup>.

Лечение препаратом Герцептин<sup>®</sup> не рекомендуется больным на ранних стадиях РМЖ (адьювантная 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 перикардialного выпота, поскольку эффективность и безопасность применения препарата у таких пациентов не изучены.

### *Неoadъювантная терапия*

Клинический опыт применения неoadъювантной-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 тахикардия, снижение насыщения гемоглобина кислородом, анафилаксия, респираторный дистресс-синдром, крапивница и ангионевротический отек. 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.

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

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 6 ч и более 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 анти-неопластическими 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 больных 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 уничтожить (рекомендации по уничтожению 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 бутылкаучука, ламинированного фторполимером, обжатым алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой коричневого цвета.

Герцептин<sup>®</sup> (трастузумаб) – компонент №2: по 440 мг трастузумаба во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой светло-зеленого цвета.

Бактериостатическая вода для инъекций (растворитель для препарата Герцептин<sup>®</sup>) – компонент №3: по 20 мл бактериостатической воды для инъекций во флакон бесцветного стекла (гидролитический класс 1 ЕФ), укупоренный пробкой из бутылкаучука, обжатый алюминиевым колпачком и закрытый пластмассовой крышкой белого цвета.

1 флакон с препаратом Перьета<sup>®</sup> (компонент № 1), 1 флакон с препаратом Герцептин<sup>®</sup> (компонент № 2) и 1 флакон с бактериостатической водой для инъекций – растворителем для препарата Герцептин<sup>®</sup> (компонент № 3) помещают в картонный поддон, который вместе с инструкцией по применению набора Бейодайм<sup>®</sup> 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°C 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<sup>®</sup> (пертузумаб) – компонент №1

Рош Диагностикс ГмбХ, Германия

Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, 68305 Mannheim, Germany

Герцептин<sup>®</sup> (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