

## ЧАСТИНА VI: РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

### РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ПЕР'ЄТА® (ПЕРТУЗУМАБ)

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу (ЛЗ) ПЕР'ЄТА®. В ПУР наведена детальна інформація щодо важливих ризиків при застосуванні ЛЗ ПЕР'ЄТА®, яким чином ці ризики можуть бути мінімізовані, і яким чином можливо отримати більше інформації про ризики та невідому інформацію при застосуванні ЛЗ ПЕР'ЄТА® (відсутня інформація).

В короткій характеристиці лікарського засобу (КХЛЗ) та в інструкції для медичного застосування для ЛЗ ПЕР'ЄТА® наведена необхідна інформація для медичних спеціалістів та пацієнтів щодо застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА®.

Це резюме ПУР для ЛЗ ПЕР'ЄТА® слід читати у контексті всієї цієї інформації, включаючи звіт з оцінки та резюме, що викладено доступною мовою, які є частиною європейського публічного звіту з оцінки (EPAR).

Важливі нові проблеми або зміни до чинних версій документів будуть включені в оновлення ПУР для ЛЗ ПЕР'ЄТА®.

#### **I. ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ТА ДЛЯ ЧОГО ВІН ЗАСТОСОВУЄТЬСЯ**

ЛЗ ПЕР'ЄТА® зареєстрований для застосування у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози та для неoad'ювантного і ад'ювантного лікування раннього раку молочної залози (повну інформацію про показання для застосування див. у КХЛЗ). ЛЗ ПЕР'ЄТА® містить пертузумаб у якості діючої речовини і застосовується у формі внутрішньовенної інфузії.

Детальнішу інформацію про оцінку користі застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА® див. у EPAR для ЛЗ ПЕР'ЄТА®, у тому числі в резюме, що викладено доступною мовою, яке знаходиться на веб-сайті Європейського агентства по лікарським засобам (EMA), на сторінці лікарського засобу.

#### **II. РИЗИКИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ЗАХОДИ З МІНІМІЗАЦІЇ АБО ПОДАЛЬШОГО ОПИСУ РИЗИКІВ**

Нижче зазначені важливі ризики ЛЗ ПЕР'ЄТА® та пропонувані дослідження для подальшого вивчення ризиків ЛЗ ПЕР'ЄТА®.

Заходами по мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути:

- Специфічна інформація, така як застереження, запобіжні заходи, та поради щодо правильного застосування, наведені в інструкції для медичного застосування та КХЛЗ для медичних спеціалістів та пацієнтів;
- Важливі поради, що вказані на упаковці лікарського засобу;

- Затверджений розмір упаковки – кількість лікарського засобу в упаковці, яка вибрана щоб переконатися у тому, що препарат застосований правильно;
- Рецептурний статус – спосіб, яким лікарський засіб розповсюджений серед пацієнтів (тобто за рецептом чи без рецепту), що може допомогти мінімізувати його ризики;

Разом ці заходи складають рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Додатково до цих заходів безперервно відбувається збір та регулярний аналіз інформації про побічні реакції, у тому числі оцінка періодично оновлюваного звіту з безпеки, таким чином можуть здійснені негайні заходи відповідним чином. Ці заходи складають рутинні заходи з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може впливати на безпечне застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА®, ще не є наявною, вона наведена нижче у розділі «відсутня інформація».

## II.A ПЕРЕЛІК ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ ТА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Важливі ризики при застосуванні ЛЗ ПЕР'ЕТА® – це ризики, для яких необхідні спеціальні заходи з управління ризиками з метою подальшого вивчення або мінімізації ризику, для безпечного застосування препарату. Важливі ризики можуть бути розцінені як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, для яких наявні достатні докази зв'язку із застосуванням ЛЗ ПЕР'ЕТА®. Потенційні ризики – це проблеми, для яких зв'язок із даним лікарським засобом є можливим на основі наявних даних, однак цей зв'язок ще не є встановленим і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація – це інформація з безпеки лікарського засобу, яка на даний час відсутня, і яку потрібно зібрати (тобто при довготривалому застосуванні лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інфузійні реакції, реакції гіперчутливості/анафілаксія</li> <li>• Застійна серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка</li> </ul>
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Олігогідрамніон*</li> <li>• Ризики впливу на фертильність у людей</li> <li>• Ризик застосування у пацієнтів віком <math>\geq 75</math> років</li> <li>• Ризик відсутності ефективності через імуногенність</li> </ul>
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ризик застосування у пацієнтів з порушенням функції серцево-судинної системи</li> <li>• Ризики застосування у період вагітності або годування груддю</li> </ul>

\* У пацієнтів, які отримували лікування пертузумабом не повідомлялося про виникнення олігогідрамніону, однак олігогідрамніон виникав у яванських макак, яким вводили пертузумаб, і у вагітних жінок, які отримували лікування трастузумабом. У зв'язку з віком, попереднім ад'ювантним лікуванням, супутньою хіміотерапією, поширеною стадією захворювання та поганим прогнозом в популяції пацієнтів власник реєстраційного посвідчення (ВРС) оцінює вірогідність настання вагітності як низьку.

## II. В РЕЗЮМЕ ВАЖЛИВИХ РИЗИКІВ

Інформація з безпеки в запропонованій інструкції для медичного застосування узгоджена з референтним лікарським засобом.

Важливі ідентифіковані ризики - Інфузійні реакції, реакції гіперчутливості/анафілаксія	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дані рандомізованого клінічного дослідження На основі результатів з безпеки, отриманих в дослідженнях WO20698 (CLEOPATRA), WO20697 (NEOSPHERE), WO22280 (TRYPHAENA) та WO25126 (APHINITY).
Фактори ризику та групи ризику	<p>На сьогодні немає надійних предикторів щодо ідентифікації пацієнтів, які можуть мати або можуть не мати схильність до виникнення інфузійних реакцій, гіперчутливості або анафілаксії до пертузумабу. У пацієнтів з астмою, екземою або поллінозом (атопією) в анамнезі спостерігається дещо вищий ризик розвитку інфузійних реакцій (в день введення пертузумабу або на наступний день після введення пертузумабу), у порівнянні з пацієнтами, у яких немає atopії в анамнезі, однак кількість пацієнтів з atopією в анамнезі було надто малим, щоб зробити однозначний висновок.</p> <p>Окрім того, як виявилось, у пацієнтів з atopією в анамнезі не спостерігається підвищений ризик анафілаксії або реакцій гіперчутливості. Важливо, виявилось, що попереднє або супутнє застосування трастузумабу не зменшує та не посилює інфузійні реакції, які спостерігалися при застосуванні пертузумабу.</p> <p><i>Антитіла до лікарського засобу в дослідженні WO20698</i> Зразки сироватки крові вивчалися на предмет наявності антитіл до пертузумабу, також відомі як антитерапевтичні антитіла (АТА) або антитіла людини до антитіл людського походження (НАНА). Частота виявлення антитіл до препарату була розрахована на основі загального числа пацієнтів, у яких були позитивні тести на предмет антитіл до пертузумабу після введення препарату, яка була розділена на загальне число пацієнтів, для яких були наявними зразки для тестування на антитіла до препарату після дозування. Був використаний консервативний підхід для розрахунку частоти антитіл до препарату, і таким чином кожен пацієнт, для якого був підтверджений зразок із антитілами до препарату, вважався</p>

	<p>позитивним на предмет антитіл до препарату, незалежно від початкового статусу.</p> <p>Оскільки трастузумаб і пертузумаб мають однакову каркасну структуру, і відрізняються лише гіперваріабельною ділянкою, можливо, що позитивні результати тестування на антитіла до препарату у пацієнтів, які отримували лікування по схемі P1a + H + D, були у результаті антитіл, направлених проти ділянки каркасної структури пертузумабу і трастузумабу.</p> <p>В дослідженні WO20698, на момент другого припинення збору клінічних даних (14 травня 2012), 6,7% (25/372 пацієнти) серед пацієнтів, які отримували плацебо, та 3,3% (13/389 пацієнтів), які застосовували пертузумаб, мали позитивний результат визначення антитіл до препарату. У жодного з цих 38 пацієнтів жодна анафілактична реакція/реакція гіперчутливості не була чітко пов'язана з антитілами до препарату. Пацієнти з виявленими антитілами до препарату мали змогу продовжити досліджуване лікування, іноді протягом тривалішого періоду.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><b>Повідомлення про рутинні заходи:</b> Розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА®</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> У розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА®, а саме в частині «Інфузійні реакції» та «Реакції гіперчутливості/анафілаксія» наведені рекомендації щодо управління даними ризиками.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЄТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>Додаткові заходи з фармаконагляду: відсутні</p>

Важливі ідентифіковані ризики - Застійна серцева недостатність/дисфункція лівого шлуночка	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Дані клінічного дослідження На основі результатів з безпеки, отриманих в дослідженнях WO20697 (NEOSPHERE), WO20698 (CLEOPATRA), BO22280 (ТРУРНАЕНА), WO29217 (BERENICE) та BO25126 (APHINITY).
Фактори ризику та групи ризику	<p>Такі фактори ризику як вік 60 років і старше, попередня хіміотерапія, показник фракції викиду лівого шлуночка менше 65%, гіпертензія і застосування антигіпертензивних препаратів, таких як блокатори рецепторів ангіотензину II та бета-блокаторів асоціювалися з підвищеним ризиком подій з боку серця у пацієнтів з HER2-позитивним раком молочної залози (Russo та співавтори, 2014; Anthony та співавтори, 2015; Advani та співавтори, 2015).</p> <p><b>Експозиція антрациклінами:</b> ризиками виникнення антрациклін-індукованої серцевої недостатності є кумулятивна доза, вік старше 70 років, попередня або одночасна променева терапія на грудну клітину, супутнє лікування іншими хіміотерапевтичними кардіотоксичними препаратами, наприклад, таксанами, капецитабіном або трастузумабом, і раніше існуюче захворювання серця (Geiger та співавтори, 2010; Fiuza 2009). Найбільш важливим фактором ризику виникнення пізньої кардіальної токсичності є кумулятивна доза антрацикліну (Yeh та співавтори, Keefe із цитуванням Senkus та Jassem, 2011).</p> <p><b>Супутнє застосування трастузумабу:</b> зміни серця, які асоціюються із застосуванням трастузумабу, у більшості випадків є зворотними, не залежать від дози і не супроводжуються гістологічними змінами тканин серця. До виявлених факторів ризику належать застосування антрациклінів або паклітакселу, низька початкова фракція викиду лівого шлуночка, вік більше 60 років, ожиріння, попереднє захворювання серця і гіпертензія. В теперішньому моніторингу кардіальної функції використовуються зміни показника фракції лівого шлуночка як стандарт відображення кардіотоксичності. Вік, застосування антрациклінів та наявність кардіоваскулярних факторів ризику є прогностичними факторами виникнення побічних реакцій з боку серця у пацієнтів, які отримують трастузумаб (Hudis із цитуванням Guglin та співавтори, 2009). Не описаний чіткий зв'язок із кумулятивною дозою трастузумабу (Geiger та співавтори, 2010). Після переривання лікування клінічні та субклінічні ознаки серцевої недостатності в більшості випадків є зворотними, і повторне</p>

	<p>ініціювання терапії трастузумабом після відновлення стану часто добре переноситься (Geiger та співавтори, 2010).</p> <p><b>Ад'ювантна променева терапія грудної залози:</b> відносно збільшення на 30% смертей від кардіальних причин спостерігалось у жінок, які отримували променеву терапію до 1980-х років (Clark та співавтори, із цитуванням Chargari та співавтори, 2011). Серед пацієнтів, які отримували лікування в період з 1973 по 1982 рр, і отримували променеву терапію, відносна смертність з кардіальних причин (лівостороння локалізація пухлини проти правосторонньої) становила 1,58 (1,29-1,95) через 15 років або більше, а у пацієнтів, діагноз яким був встановлений в період з 1993 по 2001 рр, відносна смертність з кардіальних причин становила 0,96 (0,82-1,12) менше ніж 10 років після цього (Darby та співавтори, із цитуванням Chargari та співавтори, 2011). Іррадіація у внутрішній ланцюжок грудної залози підвищувала дозу експозиції для серця при застосуванні застарілих методик, чи у пацієнтів з лівосторонніми пухлинами, потенційно призводячи до збільшення довготривалого захворювання серця (Chargari та співавтори, 2011).</p>
<p>Заходи з мінімізації ризику</p>	<p><b>Повідомлення про рутинні заходи:</b> Розділ «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА®</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> У розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА®, а саме в частині «Порушення функції лівого шлуночка» та в розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЄТА® «Дисфункція лівого шлуночка (включаючи застійну серцеву недостатність)» наведені рекомендації щодо управління даними ризиками.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b></p> <p><b>Рецептурний статус препарату:</b> ЛЗ ПЕР'ЄТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>

Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні.
-----------------------------------	--

<b>Важливі потенційні ризики - Олігогідрамніон</b>	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Доклінічне дослідження у вагітних яванських макак. Плацентарне перенесення трастуумабу було підтверджене у яванських мавп. Співвідношення концентрації трастуумабу у сироватці плоду та матері було подібним в 10-кратному діапазоні доз при застосуванні клінічно значимих концентрацій (у 20 разів перевищували клінічну дозу для людей). Пов'язані із пертуумабом ембріофетальна смертність, олігогідрамніон та мікроскопічні ознаки затримки розвитку нирок спостерігалося в дослідженні при внутрішньовенному введенні пертуумабу, починаючи з 19 дня гестації (GD 19) по GD50 вагітним яванським мавпам, період органогенезу у цього виду (GD20=50). Окрім того, однорідно з порушенням росту плода, вторинно до олігогідрамніону, також спостерігалися гіпоплазія легень (у 1 із 6 30 мг/кг і у 1 з 2 100 мг/кг), дефект міжшлуночкової перегородки (у 1 із 6 30 мг/кг), тонка міжшлуночкова перегородка (у 1 із 2 100 мг/кг) та незначні дефекти скелету (зовнішні – у 3 із 6 30 мг/кг). Була підтверджена системна експозиція матері та плоду в клінічно значимих концентраціях пертуумабу.</p> <p>У вагітних жінок клінічні дослідження не проводились.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>У жінок преклімактеричного віку та з репродуктивним потенціалом існує ризик цього ускладнення при настанні вагітності під час лікування. Оскільки середній вік на момент встановлення діагнозу HER2-позитивного раку молочної залози є середина 50-х р, маловірогідно, що щонайменше у половини пацієнок, які вірогідно отримують лікування пертуумабом, наступить вагітність по причині віку. Окрім того, попередня хіміотерапія у ад'ювантному режимі та супутня хіміотерапія при метастатичному раку вірогідно зменшує шанси запліднення, імплантації та ембріогенезу у зв'язку з індукцією передчасної менопаузи та антипроліферативних ефектів хіміотерапії. Зрештою, поширена стадія захворювання та поганий прогноз у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози зменшують вірогідність настання вагітності. Зловживання опіоїдами або залежність під час вагітності суттєво збільшує ймовірність розвитку олігогідрамніону (Maeda та співавтори, 2014). У вагітних жінок з серповидноклітинною анемією підвищений ризик олігогідрамніону</p>

	(Kuo і Caughey, 2016). Перші пологи асоціюються з підвищеною частотою виникнення олігогідрамніону (Wielgos та співавтори, 2015).
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Повідомлення про рутинні заходи:</b> Розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА®</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> У розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА®, а саме в частині «Застосування у фертильних жінок, у період вагітності та годування груддю» наведені рекомендації щодо управління даними ризиками.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> <b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЕТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні

Важливі потенційні ризики - Ризики впливу на фертильність у людей	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Спеціальні дослідження фертильності у тварин для вивчення впливу пертузумабу не проводились.</p> <p>Глобальна база даних з фармаконагляду компанії «Рош» була проаналізована на предмет будь-яких випадків ризику впливу на фертильність у людей або розладів фертильності.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Середній вік на момент встановлення діагнозу HER2-позитивного раку молочної залози є середина 50-и років, тому маловірогідно, що щонайменше у половини пацієток, які вірогідно отримують лікування ЛЗ ПЕР'ЕТА®, наступить вагітність по причині віку. Окрім того, попередня хіміотерапія у ад'ювантному режимі та супутня хіміотерапія при метастатичному раку вірогідно зменшує шанси запліднення, імплантації та ембріогенезу у зв'язку з індукцією передчасної менопаузи та антипроліферативних ефектів хіміотерапії. Зрештою, поширена стадія захворювання та поганий прогноз у



	пацієнтів з метастатичним раком молочної залози зменшують вірогідність настання вагітності.
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні</p> <p><b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЄТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні

Важливі потенційні ризики - Ризик застосування у пацієнтів віком $\geq 75$ років	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	<p>Дорослі пацієнти не були виключені з участі в досліджень ЛЗ ПЕР'ЄТА® по причині віку, за умови, що ці пацієнти відповідають іншим критеріям включення в дослідження (тобто не застосовувалося верхнє обмеження за віком). У пацієнтів літнього віку спеціальні дослідження з фармакокінетики не проводились.</p> <p>Корекція дози ЛЗ ПЕР'ЄТА® дорослим пацієнтам не потрібна, у тому числі пацієнтам віком старше 65 років.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти віком $\geq 75$ років
Заходи з мінімізації ризику	<p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні</p> <p><b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЄТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні

Важливі потенційні ризики - Ризик відсутності ефективності через імуногенність	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Імуногенність пертузумабу вивчалася в клінічних дослідженнях ЛЗ ПЕР'ЕТА® шляхом оцінки частоти виявлення антитіл до пертузумабу до початку лікування та після застосування пертузумабу (або плацебо). При цьому спостерігалася низька частота утворення антитіл до пертузумабу.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику розвитку антитіл до препарату описані в різних регуляторних керівництвах та в нормативних документах індустрії (EMA 2007; Kopen та співавтори, 2008; FDA 2014). Рекомендації щодо стратегій на основі ризику для виявлення та опису антитіл до біотехнологічних препаратів, і включають генетичні фактори, імунний статус пацієнтів, та супутнє лікування. Однак, на сьогодні не існує способу передбачити, у яких пацієнтів розвинуться антитіла до лікарського засобу, і у яких з них у результаті буде втрачена користь застосування препарату.
Заходи з мінімізації ризику	<b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні  <b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЕТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту  <b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні
Додаткові заходи з фармаконагляду	<b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні

Відсутня інформація - Ризик застосування у пацієнтів з порушенням функції серцево-судинної системи	
Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом	Застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА® не вивчалось у пацієнтів з: показником фракції викиду лівого шлуночка <50% до лікування; застійною серцевою недостатністю в анамнезі; зниженням фракції викиду лівого шлуночка до <50% під час попередньої ад'ювантної терапії трастузумабом; або при станах, які можуть вплинути на функцію лівого шлуночка, таких як неконтрольована гіпертензія, недавній інфаркт міокарда, серйозна аритмія серця, що потребує лікування або кумулятивною попередньою експозицією антрациклінами (доксорубіцин або його еквівалентом) у дозі більше 360 мг/м <sup>2</sup> .

	<p>Вважається, що у таких пацієнтів підвищений ризик кардіальної токсичності, асоційованої із застосуванням препаратів, які впливають на HER2. Кардіальна дисфункція може маніфестувати як безсимптомне або симптомне зниження легкого ступеню показника фракції викиду лівого шлуночка (ступінь 1 або 2 по NCI CTCAE; клас I-II по NYHA). У відповідності з трастузумабом, клінічно значиме зниження фракції викиду лівого шлуночка було визначене як зниження показника фракції викиду лівого шлуночка на <math>\geq 10\%</math> від початкового рівня до абсолютного рівня <math>&lt; 50\%</math> в дослідженнях пертузумабу. Однак, клінічна важливість безсимптомного зниження фракції викиду лівого шлуночка на даний час невідома.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p><b>Повідомлення про рутинні заходи:</b> Розділ «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА®</p> <p><b>Рутинні заходи з мінімізації ризиків, де рекомендовано специфічні клінічні заходи для усунення ризику:</b> У розділі «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА®, а саме в частині «Порушення функції лівого шлуночка» та в розділі «Особливості застосування» інструкції для медичного застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА® «Дисфункція лівого шлуночка (включаючи застійну серцеву недостатність)» наведені рекомендації щодо управління даними ризиками.</p> <p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні</p> <p><b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЕТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні</p>

**Відсутня інформація - Ризики застосування у період вагітності або годування груддю**

<p>Докази зв'язку даного ризику із даним лікарським засобом</p>	<p>Вагітні жінки та жінки, що годують груддю, були виключені з усіх досліджень ЛЗ ПЕР'ЕТА®. Доклінічні репродуктивні дослідження у яванських макак продемонстрували втрату ембріону/плоду, олігогідрамніону, затримки розвитку нирок (гіпоплазія нирок) та внутрішньоутробної смерті із дозозалежним збільшенням частоти та тяжкості. Ці результати були однорідними з доказами того, що антитіла можуть проходити через плаценту під час періоду органогенезу у яванських макак. Про випадки олігогідрамніону, деякі асоційовані з фатальною гіпоплазією легень у плода, повідомлялися у вагітних жінок, які отримували трастузумаб, які (як пертузумаб), є антитілами, які впливають на рецептор HER2. В інструкції для медичного застосування зазначено, що застосування ЛЗ ПЕР'ЕТА® слід уникати під час вагітності, окрім випадків, коли потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.</p> <p>Жінкам репродуктивного віку та жінкам-партнерам чоловіків-пацієнтів репродуктивного віку слід застосовувати ефективні методи контрацепції під час лікування ЛЗ ПЕР'ЕТА® і протягом 6 місяців після отримання останньої дози цього препарату.</p> <p>Оскільки IgG людини секретується в грудне молоко людини, а ймовірність всмоктування і шкоди для дитини невідома, слід прийняти рішення щодо припинення годування груддю під час та після лікування ЛЗ ПЕР'ЕТА®, враховуючи важливість лікування для матері та період напіввиведення пертузумабу.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p><b>Інші рутинні заходи з мінімізації ризику, які не вказані в інструкції для медичного застосування:</b> Відсутні</p> <p><b>Рецептурний статус:</b> ЛЗ ПЕР'ЕТА® є лікарським засобом, що відпускається лише по рецепту</p> <p><b>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</b> Відсутні</p>
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p><b>Додаткові заходи з фармаконагляду:</b> Відсутні</p>

## **II.C ПЛАН ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОЇ РОЗРОБКИ**

### **II.C.1 Дослідження, які є умовами реєстрації лікарського засобу**

Наступні дослідження є умовами реєстрації лікарського засобу:

Коротка назва дослідження: BO25126 (APHINITY)

Мета дослідження: отримати дані щодо довготривалої ефективності ЛЗ ПЕР'ЄТА® для лікування HER2-позитивного раннього раку молочної залози.

### **II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційної розробки**

В плані післяреєстраційного розвитку для ЛЗ ПЕР'ЄТА® інші дослідження відсутні.