

UA / 20736 / 01 / 01⁷⁹

вср 03.01.2025

ДОДАТОК І

КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Амико Т.Т.
Директор

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції. Див. розділ 4.8 про те, як повідомляти про небажані реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
 Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
 Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 60 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 150 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 420 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Відновлений розчин Зерцепаку містить 21 мг/мл трастузумаба.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Ліофілізований порошок від білого до блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

*Андрей І. Т.
 Зерцепак*

Зерцепак показаний для лікування дорослих пацієнток з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ):

- в якості монотерапії для лікування пацієнток, які отримали щонайменше два курси хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, якщо тільки пацієнтки не мають протипоказань до застосування цих препаратів. Пацієнтки з позитивними гормональними рецепторами також повинні мати невдале лікування гормональними препаратами, за винятком випадків, коли пацієнтки не мають протипоказань до застосування цих препаратів.
- у комбінації з паклітакселом для лікування пацієнток, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання і яким не підходить антрациклін.
- у комбінації з доцетакселом для лікування пацієнток, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.
- у комбінації з інгібітором ароматази для лікування пацієнток у постменопаузі з позитивним до гормональних рецепторів МРМЗ, які раніше не отримували лікування трастузумабом.

Рання стадія раку молочної залози

Зерцепак показаний для лікування дорослих пацієнток з HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії (РМЗРС).

- після хірургічного втручання, хіміотерапії (неoad'ювантної або ад'ювантної) та променевої терапії (за необхідності) (див. розділ 5.1).
- після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом у комбінації з паклітакселом або доцетакселом.
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, що складається з доцетакселу та карбоплатину.
- у комбінації з неoad'ювантною хіміотерапією з подальшою ад'ювантною терапією Зерцепак при місцево поширених (у тому числі запальних) захворюваннях або пухлинах діаметром > 2 см (див. розділи 4.4 та 5.1).

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнткам з метастатичним раком молочної залози або раком молочної залози на ранній стадії, пухлини яких мають гіперекспресію HER2 або ампліфікацію гена HER2, визначену точним та валідованим аналізом (див. розділи 4.4 та 5.1).

Метастатичний рак шлунка

Зерцепак у комбінації з капецитабіном або 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномою шлунка або шлунково-стравохідного переходу, які не отримували попереднього протиракового лікування з приводу метастатичного захворювання.

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним раком шлунка (МРШ), пухлини яких мають гіперекспресію HER2 за визначенням IHC2+ та підтверджуючим результатом SISH або FISH, або за результатом IHC 3+. Слід використовувати точні та валідовані методи аналізу (див. розділи 4.4 та 5.1).

4.2 Дозування та спосіб застосування

Тестування на HER2 є обов'язковим перед початком терапії (див. розділи 4.4 та 5.1). Лікування препаратом Зерцепак повинен розпочинати лише лікар, який має досвід застосування

Андрейко Т. Т.
Велес

цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.4), і призначати його повинен лише медичний працівник.

Зерцерак для внутрішньовенного введення не призначений для підшкірного введення і повинен вводитися лише шляхом внутрішньовенної інфузії.

Щоб запобігти лікарським помилкам, важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готується і вводиться, — це Зерцерак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Режим дозування

Метастатичний рак молочної залози

Тритижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Тижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза Зерцераку становить 4 мг/кг маси тіла. Рекомендована щотижнева підтримуюча доза Зерцераку становить 2 мг/кг маси тіла, починаючи через тиждень після введення навантажувальної дози.

Застосування у комбінації з паклітакселом або доцетакселом

В основних дослідженнях (H0648g, M77001) паклітаксел або доцетаксел вводили на наступний день після першої дози трастузумаба (щодо дози див. коротку характеристику лікарського засобу (SmPC) для паклітакселу або доцетакселу) та одразу після наступних доз трастузумаба, якщо попередня доза трастузумаба переносилася добре.

Застосування у комбінації з інгібітором ароматази

В опорному дослідженні (BO16216) трастузумаб і астрозол вводили з 1-го дня. Обмежень щодо відносного часу введення трастузумаба та анастрозолу не було (щодо дози див. SmPC для анастрозолу або інших інгібіторів ароматази).

Рання стадія раку молочної залози

Тритижневий та тижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза Зерцераку при тритижневому застосуванні становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза Зерцераку з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Як щотижнева схема (початкова навантажувальна доза 4 мг/кг, потім 2 мг/кг щотижня) одночасно з паклітакселом після хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом.

Про дозування комбінованої хіміотерапії див. розділ 5.1.

Метастатичний рак шлунка

Тритижневий режим

Андрієв Т.Г.
Лікар

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Рак молочної залози та рак шлунка

Тривалість лікування

Пацієнтам з РММЗ або РМШ слід застосовувати Зерцепак до прогресування захворювання.

Пацієнтам з РМЗРС слід застосовувати Зерцепак протягом 1 року або до виникнення рецидиву захворювання, залежно від того, що настане раніше; не рекомендується продовжувати лікування при РМЗРС довше, ніж один рік (див. розділ 5.1).

Зниження дози

Під час клінічних досліджень зменшення дози Зерцепаку не проводилося. Пацієнти можуть продовжувати лікування в періоди зворотної мієлосупресії, спричиненої хіміотерапією, але в цей час вони повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ускладнень у вигляді нейтропенії. Інформацію щодо зменшення дози або затримки див. в інструкції для медичного застосування паклітакселу, доцетакселу або інгібітору ароматази.

Якщо відсоток фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) знижується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня I до рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити і провести повторну оцінку ФВ ЛШ приблизно через 3 тижні. Якщо ФВ ЛШ не покращилася або знизилася ще більше, або якщо розвинулася симптоматична застійна серцева недостатність (ЗСН), слід терміново розглянути питання про припинення застосування препарату Зерцепак, якщо тільки користь для конкретного пацієнта не переважає над ризиком. Усих таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога і здійснювати подальше спостереження.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив прийом Зерцепаку на один тиждень або менше, то звичайна підтримуюча доза (щотижнева) становить: 2 мг/кг; тритижневий режим: 6 мг/кг) слід ввести якомога швидше. Не чекайте наступного запланованого циклу. Наступні підтримуючі дози слід вводити через 7 днів або 21 день згідно з тижневим або тритижневим режимом відповідно.

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату Зерцепак більше ніж на один тиждень, повторну дозу Зерцепаку слід ввести протягом приблизно 90 хвилин (щотижневий режим): 4 мг/кг; тритижневий режим: 8 мг/кг) якнайшвидше. Наступні підтримуючі дози Зерцепаку (щотижневі): 2 мг/кг; тритижнева схема 6 мг/кг відповідно) слід вводити через 7 днів або 21 день згідно з тижневим або тритижневим режимом відповідно.

Особливі групи населення

Спеціальні фармакокінетичні дослідження у людей похилого віку та осіб з нирковою або печінковою недостатністю не проводилися. У ході популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено впливу віку та ниркової недостатності на чутливість до трастузумаба.

Діти

Відсутні дані щодо застосування Зерцепаку у дітей.

Спосіб введення

Зерцепак призначений лише для внутрішньовенного застосування. Навантажувальну дозу слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин. Не вводити внутрішньовенно

Андрейко Т.Т.
Василь

струминно або болюсно. Внутрішньовенну інфузію Зерцпаку повинен проводити медичний працівник, який володіє навичками надання допомоги при анафілаксії, а також у якого має бути аптечка для надання невідкладної допомоги. Пацієнти повинні перебувати під наглядом щонайменше протягом шести годин після початку першої інфузії та протягом двох годин після початку наступних інфузій для виявлення таких симптомів, як лихоманка, озноб або інших симптомів, пов'язаних з інфузією (див. розділи 4.4 та 4.8). Переривання або уповільнення швидкості інфузії може сприяти контролюванню таких симптомів. Інфузію можна відновити, коли симптоми зменшаться.

Якщо початкова навантажувальна доза добре переноситься, наступні дози можна вводити у вигляді інфузії протягом 30 хвилин.

Для інструкцій щодо відновлення внутрішньовенної форми препарату Зерцпак перед введенням див. розділ 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до трастузумаба, білків миші або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1
- Виражена задишка у стані спокою, спричинена ускладненнями прогресуючого злоякісного новоутворення або задишка, що потребує додаткової кисневої терапії.

4.4 Особливі попередження та застереження щодо застосування

Відстежуваність

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати торгову назву та номер партії введеного лікарського засобу.

Тестування HER2 повинно проводитися у спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити належну перевірку процедур тестування (див. розділ 5.1).

Наразі дані клінічних досліджень щодо повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували Зерцпак у якості ад'ювантної терапії, відсутні.

Порушення серцевої діяльності

Загальні положення

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Зерцпак, мають підвищений ризик розвитку ХСН (клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) або безсимптомного порушення серцевої діяльності. Ці явища спостерігалися у пацієнтів, які отримували терапію трастузумабом окремо або в комбінації з паклітакселом або доцетакселом, особливо після хіміотерапії, що містить антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Вони можуть бути помірними або тяжкими та призводити до смерті (див. розділ 4.8). Крім того, слід дотримуватися обережності під час лікування пацієнтів з підвищеним серцевим ризиком, наприклад, з артеріальною гіпертензією, задокументованою ішемічною хворобою серця, ХСН, ФВ ЛПШ <55 %, похилого віку.

Усі кандидати на лікування препаратом Зерцпак, особливо ті, хто раніше отримував антрацикліни та циклофосфаміди (АЦ), повинні пройти базове кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу та фізикальне обстеження, електрокардіограму (ЕКГ), ехокардіограму та/або радіонуклідну ангіографію (MUGA) або магнітно-резонансну томографію. Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається порушення серцевої діяльності. Кардіологічні дослідження, як і на початку лікування, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців з моменту останнього прийому препарату

Лисенко Т.Б.
Василь

Зерцепак. Перед прийняттям рішення про лікування препаратом Зерцепак слід провести ретельну оцінку співвідношення ризик/користь.

Трастузумаб може зберігатися в кровообігу до 7 місяців після припинення лікування препаратом Зерцепак на основі популяційного фармакокінетичного аналізу всіх наявних даних (див. розділ 5.2). Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення прийому препарату Зерцепак, можуть мати підвищений ризик розвитку порушення серцевої діяльності. Якщо це можливо, лікарям слід уникати призначення антрациклінової терапії протягом 7 місяців після припинення прийому препарату Зерцепак. У разі застосування антрациклінів слід ретельно контролювати роботу серця пацієнта.

Формальне кардіологічне обстеження слід проводити пацієнтам, у яких за результатами базового скринінгу виявлено серцево-судинні проблеми. У всіх пацієнтів слід контролювати роботу серця під час лікування (наприклад, кожні 12 тижнів). Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається порушення серцевої діяльності. Пацієнтам, у яких розвивається безсимптомне порушення серцевої діяльності, може бути корисно частіше здійснювати моніторинг (наприклад, кожні 6–8 тижнів). Якщо у пацієнтів продовжується зниження функції лівого шлуночка, але при цьому немає жодних симптомів, лікар повинен розглянути питання про припинення терапії, якщо не спостерігається клінічної користі від лікування препаратом Зерцепак.

Безпека продовження або відновлення застосування препарату Зерцепак пацієнтам із порушеннями серцевої діяльності проспективно не вивчалася. Якщо відсоток ФВ ЛШІ знижується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня I до рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити і провести повторну оцінку ФВ ЛШІ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВ ЛШІ не покращилася або знизилася ще більше, або розвинулася симптоматична ЗСН, слід терміново розглянути питання про припинення застосування препарату Зерцепак, якщо тільки користь для конкретного пацієнта не переважає над ризиком. Усих таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога і здійснювати подальше спостереження.

Якщо під час лікування препаратом Зерцепак розвивається симптоматична серцева недостатність, її слід лікувати стандартними лікарськими засобами для лікування ХСН. У більшості пацієнтів, у яких розвинулася ХСН або безсимптомне порушення серцевої діяльності в опорних дослідженнях, покращився стан під час стандартного лікування ХСН, що включає інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) і бета-блокатор. Більшість пацієнтів із серцевими симптомами та доказами клінічної користі лікування трастузумабом продовжували терапію без розвитку додаткових клінічних серцевих подій.

Метастатичний рак молочної залози

Зерцепак та антрацикліни не слід призначати одночасно в комбінації при МРМЗ.

Пацієнтки з МРМЗ, які раніше отримували антрацикліни, також знаходяться в групі ризику розвитку порушень серцевої діяльності під час лікування препаратом Зерцепак, хоча цей ризик є нижчим, ніж при одночасному застосуванні препарату Зерцепак та антрациклінів.

Рання стадія раку молочної залози

Для пацієнток з РМЗРС кардіологічне обстеження, як і на початковому етапі, слід повторювати 3 щомісяця під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців після останнього застосування препарату Зерцепак. Пацієнтам, які отримують антрацикліни вмісну хіміотерапію, рекомендується здійснювати подальший моніторинг, який повинен проводитися щорічно протягом 5 років з моменту останнього застосування препарату Зерцепак або довше, якщо спостерігається постійне зниження ФВ ЛШІ.

Пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, стенокардією, що потребує медикаментозного лікування, наявною або наявною ХСН (II-IV клас за NYHA), ФВ ЛШІ < 55 %, іншою

Григоренко Т.В.
Василь

кардіоміопатією, серцевою аритмією, що потребує медикаментозного лікування, клінічно значущим захворюванням клапанів серця, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (гіпертензія, що контролюється стандартним медикаментозним лікуванням) та гемодинамічно ефективним перикардіальним випотом були виключені з ад'ювантних та неоад'ювантних опорних досліджень РМЗРС з трастузумабом, і тому таким пацієнтам не можна рекомендувати лікування трастузумабом.

Ад'ювантне лікування

Не слід одночасно призначати комбінацію Зерцепак та антрацикліни у якості допоміжного лікування.

У пацієнтів з РМЗРС збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних серцевих подій спостерігалось під час застосування трастузумаба після антрацикліновмісної хіміотерапії порівняно з неантрацикліновою схемою доцетакселу і карбоплатину і було більш вираженим під час застосування трастузумаба одночасно з таксанами, ніж під час послідовного застосування з таксанами. Незалежно від застосованої схеми лікування, більшість симптоматичних серцевих подій виникали протягом перших 18 місяців. В одному з 3 опорних досліджень з медіаною спостереження 5,5 років (BCIRG006) у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з таксаном після терапії антрацикліном, спостерігалось постійне збільшення кумулятивної частоти симптоматичних серцевих подій або подій з боку ФВ ЛШ до 2,37 % порівняно з приблизно 1 % у двох групах порівняння (антрациклін у комбінації з циклофосфамідом, а після нього таксан і таксан, карбоплатин і трастузумаб).

Фактори ризику виникнення серцевої події, виявлені в чотирьох великих ад'ювантних дослідженнях, включали літній вік (>50 років), низьку ФВ ЛШ (<55 %) на початку лікування, до або після початку лікування паклітакселом, зниження ФВ ЛШ на 10-15 пунктів, а також попереднє або супутнє застосування антигіпертензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували трастузумаб після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик порушення серцевої функції був пов'язаний з вищою кумулятивною дозою антрацикліну, отриманою до початку лікування трастузумабом, та індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м².

Неоад'ювантно-ад'ювантне лікування

У пацієнтів з РМЗРС, яким показане неоад'ювантне лікування, Зерцепак слід застосовувати одночасно з антрациклінами тільки пацієнтам, які не отримували хіміотерапію, і тільки при низьких дозах антрациклінів, тобто при максимальних кумулятивних дозах доксорубіцину 180 мг/м² або епірубіцину 360 мг/м².

Якщо пацієнти одночасно отримували повний курс низькодозових антрациклінів і Зерцепак в неоад'ювантній терапії, після операції не слід призначати додаткову цитотоксичну хіміотерапію. В інших ситуаціях рішення про необхідність призначення додаткової цитотоксичної хіміотерапії приймається з урахуванням індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумаба з низькодозовими схемами антрацикліну наразі обмежений двома дослідженнями (МО16432 та ВО22227).

В опорному дослідженні МО16432 трастузумаб застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала три цикли доксорубіцину (кумулятивна доза становила 180 мг/м²).

Частота виникнення симптоматичного порушення серцевої діяльності становила 1,7 % у групі лікування трастузумабом.

В опорному дослідженні ВО22227 трастузумаб застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала чотири цикли епірубіцину (кумулятивна доза становила 300 мг/м²); при медіані спостереження понад 70 місяців частота розвитку застійної серцевої недостатності становила 0,3 % у групі внутрішньовенного введення трастузумаба.

Александр Г. Р.
Біскуп

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам віком від 65 років обмежений.

Реакції, пов'язані з інфузією (PIR) та гіперчутливість

Повідомлялося про серйозні реакції, пов'язані з інфузією трастузумаба, включаючи задишку, гіпотензію, хрипи, артеріальну гіпертензію, бронхоспазм, надшлуночкову тахіаритмію, зниження сатурації кисню, анафілаксію, респіраторні розлади, кропив'янку та ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.8). Для зменшення ризику виникнення цих явищ можна застосовувати премедикацію. Більшість цих явищ виникають під час або протягом

2,5 годин після початку першої інфузії. У разі виникнення реакції, пов'язаної з інфузією, інфузію слід припинити або зменшити швидкість інфузії, а за пацієнтом слід спостерігати до зникнення всіх симптомів, що спостерігаються (див. розділ 4.2). Ці симптоми можна лікувати анальгетиками/жарознижувальними засобами, такими як меперидин або парацетамол, або антигістамінними препаратами, такими як димедрол. У більшості пацієнтів спостерігалось зникнення симптомів, і згодом вони отримували подальші інфузії трастузумаба. Серйозні реакції успішно лікуються за допомогою підтримуючої терапії, такої як кисень, бета-агоністи та кортикостероїди. У рідких випадках ці реакції пов'язані з клінічним перебігом, що призводить до летального результату. Пацієнти, які страждають на задишку у стані спокою через ускладнення прогресуючого злоякісного новоутворення та супутні захворювання, можуть мати підвищений ризик виникнення фатальної інфузійної реакції. Тому таким пацієнтам не слід призначати Зерцепак (див. розділ 4.3).

Також повідомлялося про початкове покращення з подальшим клінічним погіршенням та відтерміновані реакції зі швидким клінічним погіршенням. Летальні випадки виникали протягом декількох годин і до одного тижня після проведення інфузії. У дуже рідких випадках у пацієнтів виникали інфузійні симптоми та легеневі симптоми більш ніж через шість годин після початку інфузії трастузумаба. Пацієнтів слід попередити про можливість такого пізнього початку та проінструктувати про необхідність звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Легеневі явища

Повідомлялося про тяжкі легеневі явища під час застосування трастузумаба у післяреєстраційному. Ці явища іноді призводили до летальних наслідків. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність. Фактори ризику, пов'язані з інтерстиціальним захворюванням легень, включають попередню або супутню терапію іншими протипухлинними препаратами, які, як відомо, пов'язані з ним, зокрема таксанами, гемцитабіном, вінорелбіном та променевою терапією. Ці явища можуть виникати як частина реакції, пов'язаної з інфузією, або з відтермінованим початком. Пацієнти, які страждають на задишку у стані спокою через ускладнення прогресуючого злоякісного новоутворення та супутні захворювання, можуть мати підвищений ризик виникнення легневих явищ. Тому таким пацієнтам не слід призначати Зерцепак (див. розділ 4.3). Слід дотримуватися обережності щодо виникнення пневмоніту, особливо у пацієнтів, які отримують супутнє лікування таксанами.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Формальних досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося. Клінічно значущих взаємодій між препаратом Зерцепак та супутніми лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних дослідженнях, не спостерігалось.

Вплив трастузумаба на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Фармакокінетичні дані досліджень BO15935 та M77004 у жінок з HER2-позитивним МРМЗ свідчать про те, що вплив паклітакселу та доксорубіцину (та їхніх основних метаболітів 6- α -гідроксил-паклітакселу, РОН, та доксорубіцинолу, DOL) не змінювався у присутності трастузумаба

Андрій І. І.
Віктор

(навантажувальна доза 8 мг/кг або 4 мг/кг в/в з подальшим введенням 6 мг/кг 3 рази на тиждень або 2 мг/кг 1 раз на тиждень в/в відповідно).

Однак трастузумаб може підвищувати загальний вплив одного метаболіту доксорубіцину (7-дезоксидигідро-доксорубіцинон, D7D). Біологічна активність D7D та клінічний вплив підвищення рівня цього метаболіту були незрозумілими.

Дані дослідження JP16003, неконтрольованого дослідження трастузумаба (навантажувальна доза 4 мг/кг внутрішньовенно та 2 мг/кг внутрішньовенно щотижня) та доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно) у японок з HER2-позитивним МРМЗ, свідчать про те, що супутнє введення трастузумаба не впливало на фармакокінетику одноразової дози доцетакселу. Дослідження JP19959 було допоміжним дослідженням BO18255 (ToGA), яке проводилося за участю пацієнтів чоловічої та жіночої статі із Японії з прогресуючим раком шлунка для вивчення фармакокінетики капецитабіну та цисплатину при застосуванні у комбінації з трастузумабом або без нього. Результати цього допоміжного дослідження показали, що на вплив біологічно активних метаболітів (наприклад, 5-FU) капецитабіну не впливало одночасне застосування цисплатину або одночасне застосування цисплатину та трастузумаба. Однак сам капецитабін демонстрував вищі концентрації та довший період напіввиведення у комбінації з трастузумабом. Дані також свідчать про те, що на фармакокінетику цисплатину не впливає одночасне застосування капецитабіну або одночасне застосування капецитабіну та трастузумаба.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 у пацієнтів з метастатичним або місцево-поширеним неоперабельним HER2-позитивним раком свідчать, що трастузумаб не впливає на ФК карбоплатину.

Вплив протипухлинних засобів на фармакокінетику трастузумаба

За результатами порівняння змодельованих концентрацій трастузумаба в сироватці крові після монотерапії трастузумабом (4 мг/кг навантаження/2 мг/кг 1 раз на тиждень в/в) та спостережуваних концентрацій у японок з HER2-позитивним МРМЗ (дослідження JP16003) не було виявлено жодних ознак ФК ефекту одночасного застосування доцетакселу на фармакокінетику трастузумаба.

Порівняння результатів фармакокінетики двох досліджень фази II (BO15935 і M77004) та одного дослідження фази III (H0648g), у яких пацієнти отримували одночасне лікування трастузумабом і паклітакселом, і двох досліджень фази II, у яких трастузумаб застосовувався як монотерапія (W016229 і MO16982), у жінок з HER2-позитивним МВС вказує на те, що індивідуальні та середні мінімальні концентрації трастузумаба в сироватці крові змінювалися в межах і між дослідженнями, але не було чіткого впливу одночасного застосування паклітакселу на фармакокінетику трастузумаба. Порівняння даних щодо фармакокінетики трастузумаба з дослідження M77004, в якому жінки з HER2-позитивним МРМЗ отримували супутнє лікування трастузумабом, паклітакселом і доксорубіцином, з даними фармакокінетики трастузумаба в дослідженнях, де трастузумаб застосовували як монотерапію (H0649g) або в комбінації з антрацикліном і циклофосфамідом чи паклітакселом (дослідження H0648g), показало відсутність впливу доксорубіцину і паклітакселу на фармакокінетику трастузумаба.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 свідчать про те, що карбоплатин не впливає на фармакокінетику трастузумаба.

Супутнє застосування анастрозолу не впливало на фармакокінетику трастузумаба.

Діагностичний центр
Діагностичний центр

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після завершення лікування (див. розділ 5.2).

Вагітність

Дослідження репродуктивної функції були проведені на яванських макаках у дозах, що у 25 разів перевищують тижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг трастузумаба для внутрішньовенного введення, і не виявили жодних ознак погіршення фертильності або шкоди для плода. Спостерігалось плацентарне перенесення трастузумаба в ранній (20-50-й дні гестації) та пізній (120-150-й дні гестації) періоди внутрішньоутробного розвитку плода. Невідомо, чи може трастузумаб впливати на репродуктивну здатність. Оскільки дослідження репродуктивної функції тварин не завжди передбачають реакцію людини, слід уникати застосування трастузумаба під час вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

У постреєстраційному періоді у вагітних жінок, які отримували трастузумаб, повідомлялося про випадки порушення росту та/або функції нирок плода, пов'язані з олігогідрамніозом, деякі з яких призвели до летальної гіпоплазії легень у плода. Жінки, які завагітніли, повинні бути проінформовані про можливість заподіяння шкоди плоду. Якщо вагітна жінка отримує лікування препаратом Зерцепак, або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому препарату Зерцепак чи протягом 7 місяців після застосування останньої дози препарату Зерцепак, бажано провести ретельне спостереження мультидисциплінарною командою.

Годування грудьми

Дослідження, проведене на яванських макаках у дозах, що у 25 разів перевищують щотижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг трастузумаба для внутрішньовенного введення з 120 по 150 день вагітності, продемонструвало, що трастузумаб виділяється з молоком у післяпологовому періоді. Вплив трастузумаба внутрішньоутробно та присутність трастузумаба в сироватці крові новонароджених мавп не був пов'язаний з будь-якими небажаними ефектами на їхній ріст або розвиток від народження до 1 місяця. Невідомо, чи виділяється трастузумаб у грудне молоко людини. Оскільки IgG1 людини виділяється в грудне молоко, а потенційна шкода для немовляти невідома, жінкам не слід годувати груддю під час терапії препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після застосування останньої дози.

Фертильність

Дані про фертильність відсутні.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами

Зерцепак має незначний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами (див. розділ 4.8). Під час лікування препаратом Зерцепак можуть виникати запаморочення та сонливість (див. розділ 4).

Пацієнтам, які відчувають симптоми, пов'язані з інфузією (див. розділ 4.4), слід порекомендувати утримуватися від керування автомобілем та роботи з механізмами до зникнення симптомів.

4.8 Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки

Серед найсерйозніших та/або найпоширеніших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час застосування трастузумаба на сьогоднішній день, є порушення серцевої діяльності, реакції, пов'язані

Михайло Т. І.
Зерцепак

з інфузією, гематотоксичність (зокрема, нейтропенія), інфекції та легеневі небажані реакції.

Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці

У цьому розділі використано наступні категорії частоти: дуже часто (1/10), часто (від 1/100 до <1/10), нечасто (від $\geq 1/1000$ до <1/100), рідко (від $\geq 1/10000$ до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). У кожній частотній групі небажані реакції представлені в порядку зменшення їхньої серйозності.

У таблиці 1 наведено небажані реакції, про які повідомлялося у зв'язку із застосуванням внутрішньовенного трастузаума окремо або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях та у післяреєстраційному періоді.

Усі наведені терміни ґрунтуються на найвищому відсотку, який спостерігався у ключових клінічних дослідженнях. Крім того, в Таблицю 1 включені терміни, що використовуються в післяреєстраційних умовах.

Таблиця 1. Небажані ефекти, про які повідомлялося при внутрішньовенній монотерапії трастузаумом або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях (N = 8386) та в післяреєстраційному періоді

Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції та паразитарні хвороби	Інфекція	Дуже часто
	Назофарингіт	Дуже часто
	Нейтропенічний сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Грип	Часто
	Синусит	Часто
	Інфекція шкіри	Часто
	Риніт	Часто
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Часто
	Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Фарингіт	Часто
Доброякісні, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти та поліпи) новоутворення	Прогресування злоякісного новоутворення	Невідома
	Прогресування новоутворення	Невідомо
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія	Дуже часто
	Анемія	Дуже часто
	Нейтропенія	Дуже часто
	Зниження рівня лейкоцитів/лейкопенія	Дуже часто
	Тромбоцитопенія	Дуже часто
	Гіпопротромбінемія	Невідома
	Імунна тромбоцитопенія	Невідома
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість	Часто
	*Анафілактична реакція	Рідко
	*Анафілактичний шок	Рідко
Порушення обміну речовин та харчування	Зниження ваги / Втрата ваги	Дуже часто
	Анорексія	Дуже часто
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
	Синдром лізису пухлини	Невідома
	Гіперкаліємія	Невідома
Психічні розлади	Безсоння	Дуже часто
	Тривожність	Часто

Димченко Т.Т.
Генерал

Порушення з боку нервової системи	Депресія	Часто
	¹ Тремор	Дуже часто
	Запаморочення	Дуже часто
	Головний біль	Дуже часто
	Параестезія	Дуже часто
	Дизгевзія (втрата смакової чутливості)	Дуже часто
	Периферична нейропатія	Часто
	Гіпертонія	Часто
Захворювання органів зору	Сонливість	Часто
	Кон'юнктивіт	Дуже часто
	Посилене слюзовиділення	Дуже часто
	Сухість в очах	Часто
	Папілярний набряк	Невідома
Захворювання органів слуху та лабіринту	Крововилив у сітківку ока	Невідома
	Глухота	Нечасто
Серцеві захворювання	Зниження артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Підвищення артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Нерегулярне серцебиття	Дуже часто
	¹ Тріпотіння серця	Дуже часто
	Зниження фракції викиду*	Дуже часто
	*Серцева недостатність (застійна)	Часто
	⁺¹ Надшлуночкова тахіаритмія	Часто
	Кардіоміопатія	Часто
	¹ Прискорене серцебиття	Часто
	Перикардальний випіт	Нечасто
	Кардіогенний шок	Невідома
	Наявність ритму галопа	Невідома
Порушення з боку судинної системи	Приливи	Дуже часто
	⁺¹ Гіпотензія	Часто
	Вазодилатація	Часто
Порушення з боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння	*Задишка	Дуже часто
	Кашель	Дуже часто
	Епістаксис (кровотеча з носа)	Дуже часто
	Ринорея	Дуже часто
	*Пневмонія	Часто
	Астма	Часто
	Порушення з боку легень	Часто
	*Плевральний випіт	Часто
	⁺¹ Хрипи	Нечасто
	Пневмоніт	Нечасто
	*Легеневий фіброз	Невідома
	*Респіраторний дистрес	Невідома
	*Дихальна недостатність	Невідома
	*Інфільтрація легень	Невідома
	*Гострий набряк легень	Невідома
	*Гострий респіраторний дистрес-синдром	Невідома
	*Бронхоспазм	Невідома
	*Гіпоксія	Невідома
	*Зниження насиченості киснем	Невідома
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
	Набряк гортані	Невідома
	Ортопное	Невідома
	Набряк легень	Невідома

Аннот. 1.5
Світ

	Інтерстиціальне захворювання легень	Невідома
Порушення з боку ЖКТ	Діарея	Дуже часто
	Рвота	Дуже часто
	Тошнота	Дуже часто
	Набряк губ	Дуже часто
	Біль у животі	Дуже часто
	Диспепсія	Дуже часто
	Закреп	Дуже часто
	Стоматит	Дуже часто
	Геморой	Часто
	Сухість у роті	Часто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Пошкодження гепатоцелюлярної системи	Часто
	Гепатит	Часто
	Болісність печінки	Часто
	Жовтяниця	Рідко
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Еритема	Дуже часто
	Висип	Дуже часто
	Набряклість обличчя	Дуже часто
	Алопеція	Дуже часто
	Захворювання нігтів	Дуже часто
	Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	Дуже часто
	Акне	Часто
	Суша шкіра	Часто
	Екхімоз	Часто
	Гіпергідроз	Часто
	Макулопапульозний висип	Часто
	Свербіж	Часто
	Онїхоклазія (ламкість нігтьової пластини)	Часто
	Дерматит	Часто
	Кропив'янка	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Невідомо
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Артралгія	Дуже часто
	Напруженість м'язів	Дуже часто
	Міалгія	Дуже часто
	Артрит	Часто
	Біль у спині	Часто
	Біль у кістках	Часто
	М'язовий спазм	Часто
	Біль у шиї	Часто
	Біль у кінцівках	Часто
Порушення з боку нирок та сечовипускання	Порушення функції нирок	Часто
	Мембранозний гломерулонефрит	Невідома
	Гломерулонефropатія	Невідома
	Ниркова недостатність	Невідома
Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан	Олігогідрамніоз	Невідома
	Гіпоплазія нирки	Невідома
	Гіпоплазія легень	Невідома
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Запалення молочної залози / мастит	Часто
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота

Нісимо 7.5


Загальні порушення та стан у місці введення	Астенія	Дуже часто
	Біль у грудній клітці	Дуже часто
	Озноб	Дуже часто
	Виснаження	Дуже часто
	Грипоподібні симптоми	Дуже часто
	Реакції, пов'язані з інфузією	Дуже часто
	Біль	Дуже часто
	Пірексія	Дуже часто
	Запалення м'язів	Дуже часто
	Периферичний набряк	Дуже часто
	Нездужання	Часто
	Набряк	Часто
Травми, отруєння та ускладнення після процедури	Контузія	Часто

+ Означає небажані реакції, про які повідомлялося у зв'язку з летальним наслідком.

1 Означає небажані реакції, про які повідомлялося переважно у зв'язку з реакціями, пов'язаними з інфузією. Конкретні відсотки для них недоступні.

* Спостерігається у разі комбінованої терапії після антрациклінів та у поєднанні таксанами Опис

окремих небажаних реакцій

Порушення серцевої діяльності

Застійна серцева недостатність (клас II–IV за класифікацією NYHA) є поширеною небажаною реакцією, пов'язаною із застосуванням трастузумаба, яка призводить до летального наслідку (див. розділ 4.4). Ознаки та симптоми порушення серцевої функції, такі як задишка, ортопное, посилення кашлю, набряк легень, S3-галоуп або зниження фракції викиду шлуночків, спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом (див. розділ 4.4).

У 3 опорних клінічних дослідженнях ад'ювантного трастузумаба в комбінації з хіміотерапією частота розвитку порушень серцевої функції 3/4 ступеня (зокрема, симптоматичної застійної серцевої недостатності) була подібною у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію (тобто не отримували трастузумаб), і у пацієнтів, які отримували трастузумаб послідовно після таксану (0,3–0,4 %). Цей показник був найвищим у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з таксаном (2,0 %). При неоад'ювантній терапії досвід одночасного застосування трастузумаба та низьких доз антрацикліну є обмеженим (див. розділ 4.4).

При застосуванні трастузумаба після завершення ад'ювантної хіміотерапії серцева недостатність III–IV класу за NYHA спостерігалася у 0,6 % пацієнтів у групі лікування протягом одного року після медіани спостереження тривалістю 12 місяців. У дослідженні BO16348 після середнього періоду спостереження протягом 8 років частота тяжкої ЗСН (клас III і IV за NYHA) у групі лікування трастузумабом протягом 1 року становила 0,8 %, а частота легкого симптоматичного та безсимптомного порушення функції лівого шлуночка становила 4,6 %

Зворотність тяжкої ХСН (визначається як послідовність щонайменше двох послідовних значень ФВ ЛШ ≥ 50 % після події) була очевидною для 71,4 % пацієнтів, які отримували трастузумаб. Зворотність легкого симптоматичного та безсимптомного порушення функції лівого шлуночка була продемонстрована у 79,5 % пацієнтів. Приблизно 17 % подій, пов'язаних із порушенням серцевої функції, виникали після завершення лікування трастузумабом.

У пілотних метастатичних дослідженнях внутрішньовенного введення трастузумаба частота розвитку порушення серцевої функції коливалася від 9 % до 12 % при застосуванні трастузумаба в комбінації з паклітакселом порівняно з 1 %–4 % при застосуванні тільки паклітакселу. Для монотерапії цей показник становив 6 %–9 %. Найвищий рівень порушень серцевої діяльності спостерігався у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з антрацикліном/циклофосфамідом

Винесено 7.5
Декрет

(27 %), і був значно вищим, ніж при застосуванні лише антрацикліну/циклофосфаміду (7 %–10 %). У подальшому дослідженні з проспективним моніторингом серцевої функції частота розвитку симптоматичної ХСН становила 2,2 % у пацієнтів, які отримували трастузумаб і доцетаксел, порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували лише доцетаксел.

Більшість пацієнтів (79 %), у яких розвинулося порушення серцевої діяльності в цих дослідженнях, відчували покращення після отримання стандартного лікування ХСН.

Реакції, пов'язані з інфузією, алергічні реакції та гіперчутливість

За оцінками, приблизно у 40 % пацієнтів, які отримують лікування трастузумабом, виникають ті чи інші реакції, пов'язані з інфузією. Однак більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, є легкими або помірними за інтенсивністю (за шкалою NCI-CTC) і, зазвичай, виникають на початку лікування, тобто під час першої, другої та третьої інфузій, і зменшуються за частотою під час наступних інфузій. Реакції включають озноб, гарячку, задишку, гіпотензію, хрипи, бронхоспазм, тахікардію, зниження насичення киснем, порушення дихання, висип, нудоту, блювання та головний біль (див. розділ 4.4). Частота реакцій, пов'язаних з інфузією, всіх класів варіювала між дослідженнями залежно від показань, методології збору даних і того, чи вводили трастузумаб одночасно з хіміотерапією або як монотерапію.

Тяжкі анафілактичні реакції, що потребують негайного додаткового втручання, можуть виникати зазвичай під час першої або другої інфузії трастузумаба (див. розділ 4.4) і призводили до летального наслідку.

У поодиноких випадках спостерігалися анафілактоїдні реакції.

Гематотоксичність

Дуже часто спостерігалися фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик нейтропенії може дещо підвищуватися при застосуванні трастузумаба з доцетакселем після терапії антрацикліном.

Легеневі явища

Тяжкі небажані реакції з боку легень виникають у зв'язку із застосуванням трастузумаба і призводять до летального наслідку. До них належать, зокрема, легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень і дихальна недостатність (див. розділ 4.4).

Детальна інформація про заходи з мінімізації ризиків, які відповідають Плану управління ризиками ЄС, представлена в розділі 4.4 «Попередження та запобіжні заходи».

Імуногенність

У неoad'ювантно-ад'ювантному дослідженні EBC (BO22227) при середньому періоді спостереження понад 70 місяців у 10,1 % (30/296) пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування трастузумабом, з'явилися антитіла до трастузумаба. Нейтралізуючі антитіла до трастузумаба були виявлені у зразках після базового рівня у 2 із 30 пацієнтів у групі внутрішньовенного введення трастузумаба.

Клінічна значущість цих антитіл невідома. Наявність антитіл до трастузумаба не впливала на фармакокінетику, ефективність (визначається повною патологічною відповіддю [pCR] і виживаністю без подій [EFS]) і безпеку, що визначається появою реакцій, пов'язаних із (ARR) внутрішньовенним введенням трастузумаба.

Немає даних про імуногенність трастузумаба при раку шлунка.

Аннотация 7.5
Внесено

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V.

4.9 Передозування

Досвід передозування в клінічних дослідженнях на людях відсутній. Одноразові дози препарату Зерцепак, що перевищують 10 мг/кг, у клінічних дослідженнях не застосовували; підтримуючу дозу 10 мг/кг 3 рази на тиждень після навантажувальної дози 8 мг/кг вивчали у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Переносимість доз до цього рівня була хорошою.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла, код АТХ: L01FD01

Зерцепак є біоподібним лікарським засобом. Детальна інформація доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб — це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 до рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2). Надмірна експресія HER2 спостерігається у 20 %–30 % випадків первинного раку молочної залози. Дослідження показників HER2-позитивності при раку шлунка (РШ) з використанням імуногістохімії (ІНС) і флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) показали, що існує широка варіація HER2-позитивності в діапазоні від 6,8 % до 34,0 % для ІНС і 7,1 % до 42,6 % для FISH. Дослідження показують, що пацієнти з раком молочної залози, чиї пухлини мають надмірну експресію HER2, мають скорочене виживання без захворювання порівняно з пацієнтами, чиї пухлини не мають надмірної експресії HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може потрапляти в кровотік і вимірюватися в сразках сироватки крові.

Механізм дії

Трастузумаб з високою спорідненістю та специфічністю зв'язується з IV субдоменом, юкстамембранною ділянкою позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумаба з HER2 пригнічує ліганд-незалежну сигналізацію HER2 і запобігає протеолітичному розщепленню його позаклітинного домену - механізму активації HER2. В результаті було показано, що трастузумаб, як в дослідженнях *in vitro*, так і на тваринах, пригнічує проліферацію пухлинних клітин людини, які надмірно експресують HER2. Крім того, трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ). Показано, що *in vitro* трастузумаб-опосередкований АЗКЦ переважно впливає на ракові клітини, що гіперекспресують HER2, порівняно з раковими клітинами, які не експресують HER2.

Виявлення надекспресії або ампліфікації гена HER2

Виявлення надекспресії або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнтам, пухлини яких мають гіперекспресію HER2 або ампліфікацію гена HER2, визначену точним і валідованим аналізом. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих пухлинних блоків (див. розділ 4.4). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флуоресцентної гібридизації *in*

Ампліфікація гена HER2
Висновок

situ (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) фіксованих блоків пухлини. Пацієнти мають право на лікування препаратом Зерцепак, якщо у них спостерігається сильна гіперекспресія HER2, що визначається як 3+ бали за результатами ІНС або як позитивний результат FISH або CISH.

Для забезпечення точних і відтворюваних результатів тестування повинно проводитися в спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити валідацію процедур тестування.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС наведена в таблиці 2:

Таблиця 2. Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС при раку молочної залози

Бал	Рисунок забарвлення	Оцінка надекспресії HER2
0	Забарвлення не спостерігається або забарвлення мембрани спостерігається у <10 % пухлинних клітин	негативна
1+	Слабке/ледь помітне забарвлення мембрани виявляється у >10% пухлинних клітин. Клітини забарвлені лише в частині своєї мембрани.	негативна
2+	Слабке або помірне повне забарвлення мембрани виявляється у >10% пухлинних клітин.	Неоднозначна
3+	Виражене повне забарвлення мембрани виявляється у >10 % пухлинних клітин.	Позитивна

Загалом FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій хромосоми 17 більше або дорівнює 2, або якщо на одну пухлинну клітину припадає більше 4 копій гена HER2, якщо не використовується контроль хромосоми 17.

Загалом CISH вважається позитивним, якщо є більше 5 копій гена HER2 на ядро більш ніж у 50 % пухлинних клітин.

Щоб отримати повні інструкції щодо виконання та інтерпретації аналізу див. вкладиші до пакетів валідованих аналізів FISH і CISH. Також можуть застосовуватися офіційні рекомендації щодо тестування на HER2.

Для будь-якого іншого методу, який може бути використаний для оцінки білка HER2 або експресії гена, аналізи повинні виконуватися лише лабораторіями, які забезпечують адекватне сучасне виконання перевірених методів. Такі методи повинні бути достатньо прецизійними і точними, щоб продемонструвати гіперекспресію HER2, і повинні дозволяти розрізняти помірну (конгруентну з 2+) і сильну (конгруентну з 3+) гіперекспресію HER2.

Виявлення надлишкової експресії або ампліфікації гена HER2 при раку шлунка

Для виявлення надлишкової експресії або ампліфікації гена HER2 слід використовувати тільки точний і валідований аналіз. ІГХ рекомендується як перший метод дослідження, а у випадках, коли необхідно також визначити статус ампліфікації гена HER2, слід застосувати гібридизацію *in situ*, підсилену сріблом (SISH) або метод FISH. Однак технологія SISH рекомендується для паралельної оцінки гістології та морфології пухлини. Для забезпечення валідації процедур тестування та отримання точних і відтворюваних результатів, тестування HER2 повинно проводитися в лабораторії, укомплектованій кваліфікованим персоналом. Повні інструкції щодо виконання тесту та інтерпретації результатів наведені в інформаційній брошурі, що додається до використовуваних наборів для тестування на HER2.

У дослідженні ToGA (BO18255) пацієнти, чиї пухлини були ІНС3+ або FISH-позитивними, були визначені як HER2-позитивні та, таким чином, включені до дослідження. Виходячи з результатів клінічних випробувань, сприятливі ефекти були обмежені пацієнтами з найвищим рівнем

Андрейко Т.В.
Василь

надлишкової експресії білка HER2, визначеним балом 3+ за ІНС або 2+ балом за ІНС і позитивним результатом FISH.

У дослідженні порівняння методів (дослідження D008548) спостерігався високий ступінь конкордації (>95 %) методів SISH і FISH для виявлення ампліфікації гена HER2 у пацієнтів з раком шлунка.

Надлишкову експресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих блоків пухлини; ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою гібридизації *in situ* з використанням SISH або FISH на фіксованих блоках пухлини.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС наведена в таблиці 3: Таблиця 3. Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС при раку шлунка

Бал	Хірургічний зразок - схема фарбування	Біопсійний зразок - схема фарбування	Оцінка надекспресії HER2
0	Відсутність реактивності або мембранної реактивності у <10% пухлинних клітин	Відсутність реактивності або мембранної реактивності в жодній пухлинній клітині	негативна
1+	Слабка/ледь помітна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин; клітини реагують лише на частину своєї мембрани	Скупчення пухлинних клітин зі слабкою/ледь помітною мембранною реактивністю незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	негативна
2+	Слабка або помірна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин	Скупчення пухлинних клітин зі слабкою або помірною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю, незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Неоднозначна
3+	Сильна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин	Скупчення пухлинних клітин з сильною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю, незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Позитивна

Загалом, SISH або FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій 17 хромосоми більше або дорівнює 2.

Клінічна ефективність та безпека

Метастатичний рак молочної залози

Трастузумаб використовувався в клінічних випробуваннях як монотерапія для пацієток з МРМЗ, які мають пухлини з надлишковою експресією HER2 і яким не вдалося пройти один або кілька курсів хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання (тільки трастузумаб).

Трастузумаб також застосовувався в комбінації з паклітакселом або доцетакселом для лікування пацієнтів, які не отримували хіміотерапію для метастатичного захворювання. Пацієнти, які раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів, отримували паклітаксел (175 мг/м²

Аннотування 7.1
Всесвіт

інфузійно протягом 3 годин) з трастузумабом або без нього. В опорному дослідженні доцетакселу (100 мг/м², що вводився протягом 1 години) з трастузумабом або без нього, 60 % пацієнтів отримували попередню ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів. Пацієнти отримували лікування трастузумабом до прогресування захворювання.

Ефективність трастузумаба в комбінації з паклітакселом у пацієнтів, які не отримували раніше ад'ювантних антрациклінів, не вивчалася. Однак трастузумаб у комбінації з доцетакселом був ефективним у пацієнтів незалежно від того, чи отримували вони раніше ад'ювантні антрацикліни, чи ні.

У методі тестування на гіперекспресію HER2, що використовується для визначення відповідності пацієнтів для участі в основних клінічних дослідженнях монотерапії трастузумабом і трастузумабом у комбінації з паклітакселом, застосовується імуногістохімічне фарбування на HER2 фіксованого матеріалу з пухлин молочної залози за допомогою моноклональних антитіл миші CB11 і 4D5. Ці тканини фіксували у формаліні або фіксуючому розчині Буєна. У цьому дослідницькому клінічному аналізі, проведеному в центральній лабораторії, використовувалася шкала від 0 до 3+. Пацієнти, які були класифіковані як 2+ або 3+ забарвленням, були включені, в той час як ті, що отримали 0 або 1+ за забарвлення, були виключені. У понад 70% пацієнтів спостерігалася гіперекспресія 3+. Дані свідчать про те, що позитивні ефекти були більшими серед пацієнтів із вищим рівнем гіперекспресії HER2 (3+).

Основним методом визначення HER2-позитивності в основному дослідженні доцетакселу з трастузумабом або без нього був імуногістохімічний аналіз. Меншість пацієнтів була протестована за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). У цьому дослідженні 87 % пацієнтів мали захворювання ІHC3+, а 95% пацієнтів мали захворювання ІHC3+ та/або FISH-позитивне.

Щотижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати досліджень ефективності монотерапії та комбінованої терапії наведені в Таблиці 4:

Таблиця 4. Результати ефективності за даними досліджень монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія	Комбінована терапія			
	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб у комбінації з паклітаксело м ² N=68	Паклітаксел ² N=77	Трастузумаб у комбінації з доцетакселом ³ N=92	Доцетаксе л ³ N=94
Частота відповідей (95 % ДІ)	18% (13–25)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)
Середня тривалість відповіді (місяців) (95 % ДІ)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Медіана ТТР (місяці) (95 % ДІ)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Медіана виживання (місяці) (95 % ДІ)	16,4 (12,3–ne)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74
					(19,1–30,8)

ТТР = час до прогресування; «не» вказує на те, що його неможливо оцінити або він ще не

Андрійко
Кеєєє

досягнутий.

1. Дослідження H0649g: Підгрупа пацієнтів з ІНС3+
2. Дослідження H0648g: Підгрупа пацієнтів з ІНС3+
3. Дослідження M77001: Повний набір аналізів (вибірка пацієнтів, яким призначено лікування), результати за 24 місяці

Комбіноване лікування трастузумабом та анастрозолом

Трастузумаб досліджували в комбінації з анастрозолом для лікування першої лінії МРМЗ у пацієток у постменопаузі з гіперекспресією HER2 і позитивним гормональним рецептором (тобто рецептором естрогену (ER) та/або рецептором прогестерону (PR)). Виживаність без прогресування була вдвічі вищою у групі, де приймали трастузумаб у комбінації з анастрозолом, порівняно з анастрозолом (4,8 місяця порівняно з 2,4 місяця). Щодо інших параметрів, то покращення спостерігалось при застосуванні комбінації: загальна відповідь (16,5 % у порівнянні з 6,7 %); рівень клінічної ефективності (42,7 % у порівнянні з 27,9 %); час до прогресування (4,8 місяців у порівнянні з 2,4 місяцями). Щодо часу до відповіді та тривалості відповіді між групами не було зафіксовано жодної різниці. Середнє загальне виживання було збільшено на 4,6 місяця для пацієнтів у групі комбінованого лікування. Різниця не була статистично значущою, однак більше половини пацієнтів у групі лікування лише анастрозолом перейшли на схему лікування трастузумабом після прогресування захворювання.

Тритижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати ефективності непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії підсумовані в таблиці 5:

Таблиця 5. Результати ефективності за результатами непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб у комбінації з паклітакселом ³ N=32	Трастузумаб у комбінації з доцетакселом ⁴ N=110
Частота відповідей (95 % ДІ)	24% (15–35)	27% (14–43)	59% (41–76)	73% (63–81)
Середня тривалість відповіді (місяці) (діапазон)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Медіана ТТР (місяці) (95 % ДІ)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2-ne)	13,6 (11–16)
Медіана виживання (місяці) (95 % ДІ)	ne	ne	ne	47,3 (32-ne)

ТТР = час до прогресування; «ne» вказує на те, що його неможливо оцінити або він ще не досягнутий.

1. Дослідження WO16229: навантажувальна доза 8 мг/кг, потім 6 мг/кг 3 тижні
2. Дослідження MO16982: навантажувальна доза 6 мг/кг щотижня x 3; потім 6 мг/кг 3 тижні
3. Дослідження BO15935
4. Дослідження MO16419

Місяця прогресування

Анненко Т.Г.
Результат

Частота прогресування з боку печінки значно знижувалася у пацієнтів, які отримували комбінацію трастузумаба і паклітакселу, порівняно з лікуванням тільки паклітакселем (21,8 % порівняно з 45,7 %; $p = 0,004$). У більшості пацієнтів, які отримували трастузумаб і паклітаксел, спостерігалася прогресування з боку центральної нервової системи, ніж у тих, хто отримував тільки паклітаксел (12,6 % проти 6,5 %; $p = 0,377$).

Рак молочної залози на ранній стадії (ад'ювантна терапія)

Рак молочної залози на ранній стадії визначається як неметастатична первинна інвазивна карцинома молочної залози.

В умовах ад'ювантної терапії трастузумаб досліджували в 4 великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

- Дослідження BO16348 було розроблено для порівняння однорічного та тритижневого лікування трастузумабом із спостереженням за пацієнтами з HER2-позитивним РМЗРС після операції, хіміотерапії та променевої терапії (за наявності). Крім того, було проведено порівняння дворічного лікування трастузумабом та однорічного лікування трастузумабом. Пацієнтам, яким призначили трастузумаб, давали початкову навантажувальну дозу 8 мг/кг, а потім по 6 мг/кг кожні три тижні протягом одного або двох років.
- Дослідження NSABP B-31 та NCCTG N9831, що входять до об'єднаного аналізу, були спрямовані на вивчення клінічної корисності комбінації лікування трастузумабом з паклітакселем після хіміотерапії АС, крім того, у дослідженні NCCTG N9831 також вивчалася послідовне додавання трастузумаба до хіміотерапії АС→Р у пацієток з HER2-позитивним РМЗРС після хірургічного втручання.
- Дослідження BCIRG 006 було розроблено для вивчення комбінованого лікування трастузумабом з доцетакселем після хіміотерапії АС або в комбінації доцетакселу з карбоплатином у пацієнтів з HER2-позитивним РМЗРС після хірургічного втручання.

Рак молочної залози на ранній стадії в дослідженні HERA обмежувався операбельною, первинною, інвазивною аденокарциномою молочної залози, з позитивними пахвовими вузлами або негативними пахвовими вузлами, якщо пухлини не менше 1 см в діаметрі.

У спільному аналізі досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 РМЗРС обмежувався жінками з операбельним раком молочної залози з високим ризиком, визначеним як HER2-позитивний і позитивний у пахвових лімфатичних вузлах або HER2-позитивний і негативний у лімфатичних вузлах з ознаками високого ризику (розмір пухлини >1 см і ER негативний або розмір пухлини >2 см, незалежно від гормонального статусу).

У дослідженні BCIRG 006 HER2-позитивними вважалися пацієнтки, у яких були виявлені позитивні лімфатичні вузли або пацієнтки з високим ризиком без ураження лімфатичних вузлів (pN0), а також які мали принаймні 1 з наступних факторів: розмір пухлини більше 2 см, негативні рецептори естрогену та прогестерону, гістологічний та/або ядерний ступінь 2–3, або вік до 35 років.

Результати ефективності дослідження BO16348 після 12 місяців* і 8 років** медіани спостереження підсумовані в таблиці 6:

Мисиско 7.5
Всес

Таблиця 6. Результати ефективності дослідження BO16348

Параметр	Середній термін спостереження 12 місяців*		Середній термін спостереження 8 років**	
	Спостереження N=1693	Трастузумаб 1 рік N = 1693	Спостереження N=1697***	Трастузумаб 1 рік N=1702***
Вживаність без ознак захворювання				
- Кількість пацієнтів з подією	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Кількість пацієнтів без події	1474(87,1 %)	1566(92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
Р-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,54		0,76	
Вживаність без рецидивів				
- Кількість пацієнтів з подією	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Кількість пацієнтів без події	1485(87,7 %)	1580(93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
Р-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,51		0,73	
Вживаність без віддаленого метастазування				
- Кількість пацієнтів з подією	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Кількість пацієнтів без події	1508(89,1 %)	1594(94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
Р-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,50		0,76	
Загальна виживаність (смертність)				
- Кількість пацієнтів з подією	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Кількість пацієнтів без події	1653(97,6 %)	1662(98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
Р-значення в порівнянні зі спостереженням	0,24		0,0005	
Відношення ризиків до спостереження	0,75		0,76	

* Супутня первинна кінцева точка DFS 1 року порівняно зі спостереженням відповідала попередньо визначеній статистичній межі

** Остаточний аналіз (включаючи переведення 52 % пацієнтів з групи спостереження на лікування трастузумабом)

*** Існує розбіжність у загальному розмірі вибірки через невелику кількість пацієнтів, які були рандомізовані після граничної дати для 12-місячного середнього аналізу подальшого спостереження

Результати проміжного аналізу ефективності перевищили попередньо визначену протоколом статистичну межу для порівняння 1-річного застосування трастузумаба та спостереження. Після медіани спостереження протягом 12 місяців коефіцієнт ризику (HR) для виживаності без рецидиву (DFS) становив 0,54 (95% ДІ 0,44, 0,67), що означає абсолютну користь у перерахунку на 2-річний

Андрей
Василь

період без захворювання виживаності 7,6 відсоткових пунктів (85,8% у порівнянні з 78,2 %) на користь групи трастузумаба.

Остаточний аналіз був проведений після середнього періоду спостереження протягом 8 років, який показав, що 1 рік лікування трастузумабом пов'язаний зі зниженням ризику на 24 % порівняно лише зі спостереженням (HR = 0,76, 95 % ДІ 0,67, 0,86). Це означає абсолютну перевагу з точки зору 8-річної виживаності без рецидиву у 6,4 відсоткових пунктів на користь 1-річного лікування трастузумабом.

У цьому остаточному аналізі продовження лікування трастузумабом протягом двох років не показало додаткової користі порівняно з лікуванням протягом 1 року [DFS HR у виборці пацієнтів, яким призначено лікування (ITT) 2 роки у порівнянні з 1 роком = 0,99 (95 % ДІ: 0,87, 1,13), р-значення = 0,90 і OS HR = 0,98 (0,83, 1,15); р-значення = 0,78].

Частота виникнення безсимптомного порушення серцевої діяльності була вищою у групі 2-річного лікування (8,1 % порівняно з 4,6 % у групі 1-річного лікування). У більшій кількості пацієнтів спостерігалось принаймні одне побічне явище 3 або 4 ступеня у групі 2-річного лікування (20,4 %) у порівнянні з групою 1-річного лікування (16,3 %).

У дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 трастузумаб застосовували у комбінації з паклітакселом після хіміотерапії АС.

Доксорубіцин і циклофосфамід вводили одночасно за наступною схемою:

- внутрішньовенне введення доксорубіцину в дозі 60 мг/м² кожні 3 тижні протягом 4 циклів.
- внутрішньовенний циклофосфамід, 600 мг/м² протягом 30 хвилин, вводили кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

Паклітаксел у комбінації з трастузумабом вводили наступним чином:

- внутрішньовенний паклітаксел - 80 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії, що вводиться щотижня протягом 12 тижнів

або

- внутрішньовенний паклітаксел - 175 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії, що вводиться кожні 3 тижні протягом 4 циклів (у 1-й день кожного циклу).

Результати ефективності спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG 9831 під час остаточного аналізу DFS* підсумовані в таблиці 7. Середня тривалість спостереження становила 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р і 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН.

Таблиця 7. Резюме результатів ефективності за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент проведення остаточного аналізу DFS*.

Параметр	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Відношення ризику в порівнянні з АС→Р (95 % ДІ) р-значення
Виживаність без ознак захворювання	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59)
Кількість пацієнтів з подією (%)			p < 0,0001

Андрійко І.Б.
Василь

Системний рецидив Кількість пацієнтів з подією	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) $p < 0,0001$
Смерть (загальне виживання): Кількість пацієнтів з подією	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) $p = 0,014^{**}$

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

* За середньої тривалості спостереження 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р і 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН.

** р-значення для загального виживання не перетнуло заздалегідь визначену статистичну межу для порівняння АС→РН у порівнянні з АС→Р.

Для первинної кінцевої точки, DFS, додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Відношення ризиків перетворюється на абсолютну перевагу, що виражається в оцінці 3-річної виживаності без рецидиву захворювання, яка становить 11,8 відсоткових пунктів (87,2 % порівняно з 75,4 %) на користь групи АС→РН (трастузумаб).

Під час оновлення даних з безпеки після медіани спостереження протягом 3,5-3,8 років аналіз DFS підтверджує значення користі, показане в остаточному аналізі DFS. Незважаючи на перехресний перехід на лікування трастузумабом у контрольній групі, додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику розвитку рецидиву захворювання на 52 %. Додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом також призвело до зниження ризику летального наслідку на 37 %.

Попередньо запланований остаточний аналіз загальної життєдіяльності за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 було виконано, коли сталося 707 смертей (медіана спостереження 8,3 років в групі АС→РН). Лікування АС→РН призвело до статистично значущого покращення ЗВ порівняно з АС→Р (стратифіковане HR = 0,64; 95 % ДІ [0,55, 0,74]; логарифмічний ранг р-значення < 0,0001). Через 8 років рівень виживаності становив 86,9 % у групі АС→РН і 79,4 % у групі АС→Р, абсолютна користь 7,4 % (95 % ДІ 4,9 %, 10,0 %).

Остаточні результати ЗВ із спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 підсумовані в таблиці 8 нижче:

Таблиця 8. Остаточний аналіз загального виживання за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831

Параметр	АС→Р (N=2032)	АС→РН (N=2031)	Р-значення у порівнянні з АС→Р	Відношення ризиків у порівнянні з АС→Р (95%)
Смерть (загальне виживання): Кількість пацієнтів з подією	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

Аналіз DFS також був проведений при остаточному аналізі ЗВ за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831. Оновлені результати аналізу DFS (стратифіковане HR = 0,61; 95 % ДІ [0,54, 0,69]) продемонстрували подібну користь DFS порівняно з остаточним первинним аналізом DFS, незважаючи на те, що 24,8 % пацієнтів у групі АС→Р перейшли на лікування трастузумабом. Через 8 років рівень виживаності без захворювання становив 77,2 % (95 % ДІ: 75,4, 79,1) у групі АС→РН, абсолютна перевага 11,8 % порівняно з групою АС→Р.

Андрій Р.Б.
Лесюк

У дослідженні BCIRG 006 трастузумаб застосовували або в комбінації з доцетакселом після хіміотерапії AC (AC→DH), або в комбінації з доцетакселом і карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили наступним чином:

- внутрішньовенне введення доцетакселу - 100 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 4 циклів (на 2-й день першого циклу доцетакселу, потім у 1-й день кожного наступного циклу)

або

- внутрішньовенне введення доцетакселу - 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 6 циклів (на 2-й день першого циклу, потім у 1-й день кожного наступного циклу)

після чого:

- карбоплатин – при цільовій AUC = 6 мг/мл/хв, вводили шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин, повторювали кожні 3 тижні загалом шість циклів

Трастузумаб застосовували щотижня разом із хіміотерапією та 3 рази на тиждень після цього протягом 52 тижнів.

Результати ефективності BCIRG 006 підсумовані в таблицях 9 і 10. Середня тривалість спостереження становила 2,9 років в групі AC→D і 3,0 роки в кожній із груп AC→DH і DCarbH.

Таблиця 9. Огляд аналізів ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з AC→DH

Параметр	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Відношення ризиків у порівнянні з AC→D (95 % CI) р-значення
Вживаність без ознак захворювання			
Кількість пацієнтів з подією	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Системний рецидив			
Кількість пацієнтів з подією	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Смерть (загальне виживання)			
Кількість пацієнтів з подією	80	49	0,58 (0,40, 0,83) = 0,0024

AC→D = доксорубіцин у комбінації циклофосфамід, потім доцетаксел;

AC→DH = доксорубіцин у комбінації з циклофосфамідом, потім доцетаксел у комбінації з трастузумабом;

ДІ = довірчий інтервал

Анненко Т.В.
Векер

Таблиця 10. Огляд аналізу ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з DCarbH

Параметр	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Відношення ризиків в порівнянні з AC→D (95 % ДІ)
Вживаність без ознак захворювання			
Кількість пацієнтів з подією	195	145	0,67 (0,54, 0,83) = 0,0003
Системний рецидив			
Кількість пацієнтів з подією	144	103	0,65 (0,50, 0,84) = 0,0008
Смерть (загальне виживання)			
Кількість пацієнтів з подією	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубіцин у комбінації з циклофосфамідом, потім доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин і трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал.

У дослідженні BCIRG 006 для первинної кінцевої точки, DFS, співвідношення ризиків трансформується в абсолютну користь у вигляді оцінки 3-річної виживаності без рецидиву захворювання, яка становить 5,8 відсоткових пунктів (86,7 % у порівнянні з 80,9 %) на користь групи AC→DH (трастузумаб) і 4,6 відсоткових пунктів (85,5 % у порівнянні з 80,9 %) на користь групи DCarbH (трастузумаб) порівняно з групою AC→D.

У дослідженні BCIRG 006 213/1075 пацієнти у групі DCarbH (TCH), 221/1074 пацієнти в групі AC→DH (AC→TH) і 217/1073 у групі AC→D (AC→T) мали статус за оцінкою загального стану за шкалою Карновського ≤90 (80 або 90). У цій підгрупі пацієнтів не було помічено жодної користі щодо виживання без рецидиву (DFS) (співвідношення ризиків = 1,16, 95% ДІ [0,73, 1,83] для DCarbH (TCH) порівняно з AC→D (AC→T); співвідношення ризиків 0,97, 95% ДІ [0,60, 1,55] для AC→DH (AC→TH) у порівнянні з AC→D).

Крім того, був проведений ретроспективний дослідницький аналіз наборів даних клінічних досліджень спільного аналізу (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, які поєднували події DFS та симптоматичні серцеві події та які підсумовані в Таблиці 11:

Таблиця 11. Результати ретроспективних дослідницьких аналізів клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, що поєднують події DFS та симптоматичні серцеві події

	AC→PH (у порівнянні з AC→P) (NSABP B-31 і NCCTG N9831)*	AC→DH (у порівнянні з AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (у порівнянні з AC→D) (BCIRG 006)
Первинний аналіз ефективності співвідношення ризиків DFS (95 % ДІ) р-значення	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003

Андрейко
Василь

Аналіз довгострокової подальшої ефективності** Співвідношення ризиків DFS (95 % ДІ) р-значення	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Ретроспективний дослідницький аналіз із DFS та симптоматичними серцевими подіями Довгострокове спостереження** співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; Н: трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

*На момент проведення остаточного аналізу DFS. Середня тривалість спостереження становила 1,8 року

в групі АС → Р і 2,0 роки в групі АС → РН

** Середня тривалість довгострокового спостереження для клінічних досліджень Joint Analysis становила 8,3 роки (діапазон: 0,1–12,1) для групи АС → РН та 7,9 років (діапазон: 0,0–12,2) для групи АС → Р; медіана тривалості довгострокового спостереження в дослідженні BCIRG 006 становила 10,3 роки в обох групах АС → D (діапазон: 0,0–12,6) та групі DCarbH (діапазон: 0,0–13,1), і становила 10,4 роки (діапазон: 0,0–12,7) у групі АС → ДН

Рак молочної залози на ранній стадії (неад'ювантна-ад'ювантна терапія)

Наразі немає результатів, які б порівнювали ефективність трастузумаба, що вводиться з хіміотерапією в ад'ювантній системі, з ефективністю, отриманою в неоад'ювантній/ад'ювантній системі.

У рамках неоад'ювантно-ад'ювантної терапії дослідження MO16432, багатоцентрове рандомізоване дослідження, було розроблено для дослідження клінічної ефективності одночасного застосування трастузумаба з неоад'ювантною хіміотерапією, що включає як антрациклін, так і таксан, з подальшим ад'ювантним трастузумабом, до загальної тривалості лікування 1 рік. У дослідженні брали участь пацієнти з нещодавно діагнованим місцево-поширеним (стадія III) або запальним РМЗРС. Пацієнти з пухлинами HER2+ були рандомізовані для отримання або неоад'ювантної хіміотерапії одночасно з неоад'ювантно-ад'ювантною хіміотерапією трастузумабом, або лише неоад'ювантної хіміотерапії.

У дослідженні MO16432 трастузумаб (навантажувальна доза 8 мг/кг з наступною підтримуючою дозою 6 мг/кг кожні 3 тижні) застосовували одночасно з 10 циклами неоад'ювантної хіміотерапії наступним чином:

- Доксорубіцин 60 мг/м² і паклітаксел 150 мг/м², вводили 3 тижні протягом 3 циклів, після чого паклітаксел 175 мг/м² вводили 3 рази на тиждень протягом 4 циклів, після чого
- CMF на 1 і 8 день кожні 4 тижні протягом 3 циклів, який супроводжувався
- додатковими циклами ад'юванту трастузумаба після операції (до завершення 1 року лікування)

Результати ефективності дослідження MO16432 підсумовані в таблиці 12. Середня тривалість спостереження в групі трастузумаба становила 3,8 років.

Андрійко Г.Б.
Дослідження

Таблиця 12. Результати ефективності дослідження MO16432

Параметр	Хіміотерапія + трастузумаб (n=115)	Тільки хіміотерапія (n=116)	
Вживаність без рецидивів			Відношення ризиків (95 % ДІ)
Кількість пацієнтів з подією	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Загальна патологічна повна відповідь* (95 % ДІ)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Загальна вживаність			Відношення ризиків (95 % ДІ)
Кількість пацієнтів з подією	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* визначається як відсутність будь-якого інвазивного раку як у молочній залозі, так і в пахвових вузлах

Абсолютна перевага в 13 відсоткових пунктів на користь групи трастузумаба була оцінена з точки зору 3-річної виживаності без подій (65 % у порівнянні з 52 %).

Метастатичний рак шлунка

Трастузумаб досліджували в одному рандомізованому відкритому дослідженні III фази ToGA (BO18255) у поєднанні з хіміотерапією у порівнянні з тільки хіміотерапією.

Хіміотерапія проводилася наступним чином:

- капецитабін - 1000 мг/м² перорально двічі на добу протягом 14 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з вечора 1-го дня до ранку 15-го дня кожного циклу)

або

- внутрішньовенний 5-фторурацил - 800 мг/м²/добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів, вводили кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з 1-го по 5-й день кожного циклу)

Будь-який з них вводився з:

- цисплатином - 80 мг/м² кожні 3 тижні протягом 6 циклів у 1-й день кожного циклу.

Результати ефективності дослідження BO18225 підсумовані в таблиці 13:

Асимова Т.В.
Всесвіт

Таблиця 13. Результати ефективності дослідження BO18225

Параметр	FP N = 290	FP+ HN = 2 94	HR (95 % ДІ)	p-значення
Загальна виживаність, медіана місяців	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Вживаність без прогресування, Медіана місяців	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Час до прогресування захворювання, Медіана місяців	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Загальна частота відповідей, %	34,5%	47,3%	1,70a (1,22,	0,0017
Тривалість відповіді, Медіана місяців	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Фторпіримідин/цисплатин+ трастузумаб

FP: Фторпіримідин/цисплатин

a Співвідношення ризиків

Для участі в дослідженні були набрані пацієнти, які раніше не отримували лікування HER2-позитивної неоперабельної локально поширеної або рецидивуючої та/або метастатичної аденокарциноми шлунка чи шлунково-стравохідного переходу, що не піддається лікувальній терапії. Первинною кінцевою точкою було загальне виживання, яке визначалося як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. На момент аналізу загально померли 349 рандомізованих пацієнтів: 182 пацієнти (62,8 %) у контрольній групі та 167 пацієнтів (56,8 %) у групі лікування. Більшість смертей були спричинені подіями, пов'язаними з основним раком.

Ретроспективний аналіз підгруп свідчить про те, що позитивні ефекти лікування обмежуються цільовим впливом на пухлини з більш високим рівнем білка HER2 (IHC 2+/FISH+ або IHC 3+). Середня загальна виживаність у групі з високою експресією HER2 становила 11,8 місяців у порівнянні з 16 місяцями, HR 0,65 (95 % ДІ 0,51-0,83), а середня виживаність без прогресування становила 5,5 місяців у порівнянні з 7,6 місяців, HR 0,64 (95 % ДІ 0,51-0,79) для FP у порівнянні з FP + H відповідно. Для загальної виживаності HR становило 0,75 (95 % ДІ 0,51-1,11) у групі IHC 2+/FISH+ і HR становило 0,58 (95 % ДІ 0,41-0,81) у групі IHC 3+/FISH+.

У дослідницькому аналізі підгруп, проведеному в дослідженні TOGA (BO18255), не було очевидної користі щодо загальної виживаності при додаванні трастузумаба у пацієнтів із ECOG PS 2 на початку [HR 0,96 (95 % ДІ 0,51-1,79)], не піддається вимірюванню [HR 1,78 (95 % ДІ 0,87-3,66)] і місцево-поширеним захворюванням [HR 1,20 (95 % ДІ 0,29-4,97)].

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень із застосуванням трастузумаба в усіх підгрупах дитячої популяції щодо раку молочної залози та шлунка (див. розділ 4.2 для отримання інформації щодо застосування у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику трастузумаба оцінювали за допомогою аналізу популяційної фармакокінетичної моделі з використанням об'єднаних даних 1582 суб'єктів, включаючи пацієнтів з HER2-позитивним МРМЗ, РМЗРС, АГС або іншими типами пухлин та здорових добровольців, у 18 дослідженнях I, II та III фаз, які отримували трастузумаб внутрішньовенно. На двокомпартментній моделі із паралельним лінійним і нелінійним виведенням із центрального компартменту описували профіль концентрації трастузумаба в залежності від часу. Завдяки нелінійному виведенню загальний кліренс зростає із

Андрейко

зменшенням концентрації. Таким чином, неможливо визначити постійне значення періоду напіввиведення трастузумаба. $T_{1/2}$ зменшується зі зменшенням концентрації в межах інтервалу дозування (див. таблицю 16). Пацієнти з МРМЗ та РМЗРС мали подібні фармакокінетичні параметри (наприклад, кліренс (CL), об'єм центрального компартменту (V_c)) та прогнозовану популяційну рівноважну експозицію (C_{min} , C_{max} та AUC). Лінійний кліренс становив 0,136 л/добу для МРМЗ, 0,112 л/добу для РМЗРС і 0,176 л/добу для АГС. Значення параметрів нелінійної елімінації становили 8,81 мг/добу для максимальної швидкості виведення (V_{max}) та 8,92 мкг/мл для константи Міхаеліса-Ментена (K_m) для пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС.

Об'єм центрального компартмента становив 2,62 л для пацієнтів з МРМЗ і РМЗРС та 3,63 л для пацієнтів з АГС. У фінальній популяційній ФК-моделі, окрім типу первинної пухлини, маси тіла, рівня аспартатамінотрансферази та альбуміну в сироватці крові, були визначені статистично значущі коваріати, що впливають на експозицію трастузумаба. Однак величина впливу цих коваріатів на експозицію трастузумаба свідчить про те, що ці коваріати навряд чи матимуть клінічно значущий вплив на концентрації трастузумаба.

Прогнозовані значення ФК експозиції для популяції (медіана з 5-95-м процентилем) і значення параметрів ФК при клінічно значущих концентраціях (C_{max} і C_{min}) для пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС, які отримували лікування за затвердженими режимами дозування q1w і один раз на 3 тижні, наведено в таблиці 14 (цикл 1), таблиці 15 (стаціонарний стан) і таблиці 16 (параметри ФК).

Таблиця 14. Прогнозовані популяційні значення ФК експозиції циклу 1 (медіана з 5-95-м процентилем) для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21 днів} (мкг.день/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	РМЗРС	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	АГС	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	РМЗРС	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Александр Т.В.
Василь

Таблиця 15. Прогнозовані популяційні значення ФК експозиції в стаціонарному стані (медіана з 5-95-м перцентилем) для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	$C_{min,ss}$ * (мкг/мл)	$C_{max,ss}$ ** (мкг/мл)	$AUC_{ss, 0-21}$ дні (мкг.день/мл)	Час до стабільного стану***
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	РМЗ РС	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	АГС	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	РМЗ РС	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} у рівноважному стані

** $C_{max,ss}$ = C_{max} у рівноважному стані

*** час до 90 % стаціонарного стану

Таблиця 16. Прогнозовані популяційні значення фармакокінетичних параметрів у рівноважному стані для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	Загальний діапазон CL становить від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (л/день)	Діапазон $t_{1/2}$ становить від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (день)
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	РМЗРС	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	АГС	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	РМЗРС	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Вимивання трастузумаба

Період вимивання трастузумаба оцінювали після внутрішньовенного введення кожні 1 або 3 тижні за допомогою популяційної ФК моделі. Результати моделювання показують, що принаймні 95 % пацієнтів досягнуть концентрацій <1 мкг/мл (приблизно у 3 % популяції прогнозоване значення $C_{min,ss}$, або приблизно 97 % вимивання) до 7 місяців.

Димченко І.В.
Девченко

Циркулюючий відсічений HER2 ECD (позаклітинний домен)

У дослідницькому аналізі коваріатів з інформацією лише для підгрупи пацієнтів було виявлено, що пацієнти з вищим рівнем HER2-ECD мали швидший нелінійний кліренс (нижчий K_m) ($P < 0,001$). Існувала кореляція між виділеним антигеном і рівнями SGOT/AST; частково вплив виділеного антигену на кліренс можна пояснити рівнями SGOT/AST.

Початкові рівні виділення HER2-ECD, що спостерігалися у пацієнтів з MGC, були порівнянними з такими у пацієнтів з MPM3 і PM3PC, і не спостерігалось явного впливу на кліренс трастузумаба.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях тривалістю до 6 місяців не було доказів гострої або багаторазової токсичності, пов'язаної з багаторазовим прийомом препарату, або репродуктивної токсичності в дослідженнях тератології, дослідженнях жіночої фертильності або пізньої гестаційної токсичності/плацентарного перенесення. Зерцепак не є генотоксичним. Дослідження трегалози, основної допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу, не виявило жодних токсичних ефектів.

Довготривалі дослідження на тваринах для встановлення канцерогенного потенціалу препарату Зерцепак або визначення його впливу на фертильність у чоловіків не проводилися.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидину гідрохлорид моногідрат

L гістидин

α , α -трегалози дигідрат полісорбат 20

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати або розводити з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені у розділі 6.6.

Не розбавляйте розчинами глюкози, оскільки це призводить до агрегації білка.

6.3 Термін зберігання

Невідкритий флакон

4 роки.

Після відновлення та розведення

Після асептичного розчинення стерильною водою для ін'єкцій було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність відновленого розчину протягом 48 годин за температури 2°C–8°C.

Після асептичного розведення в поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для ін'єкцій, було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність препарату Зерцепак протягом до 84 днів при 2°C–8°C, 7 днів при 23°C–27°C і 24 години при 30°C.

Михайло 1.1
Резерв

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин і розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Не заморозувати відновлений розчин.

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (2°C–8°C).

Умови зберігання відновленого та розведеного лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5 Характер і вміст контейнера

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 10 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить 60 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 20 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить 150 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 50 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить 420 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Зерцепак випускається у стерильних, без консервантів, непірогенних, одноразових флаконах.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, при відновленні та розведенні слід дотримуватися належної асептичної техніки. Необхідно подбати про стерильність приготованих розчинів.

Асептична підготовка, обробка та зберігання:

Інфузійна підготовка повинна:

- Інфузійна підготовка повинна: виконуватися навченим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичної підготовки парентеральних препаратів.
- відбуватися в ламінарній витяжці або біологічній шафі з дотриманням стандартних запобіжних заходів для безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами.
- забезпечувати належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій, щоб гарантувати дотримання асептичних умов.

Інструкція з асептичного відновлення:

Андрейко Т.В.
Резець

- 1) За допомогою стерильного шприца повільно введіть відповідний об'єм (як зазначено нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплексу постачання) у флакон з ліофілізованим Зерцепак, спрямовуючи струмінь у ліофілізований осад. Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.
- 2) Обережно збовтайте флакон, щоб прискорити процес відновлення. НЕ ТРУСИТИ!

Невелике піноутворення продукту після розчинення не є незвичайним. Залиште флакон у спокої приблизно на 5 хвилин. Відновлений препарат Зерцепак має вигляд безбарвного або блідо-жовтого прозорого розчину, в якому практично не повинно бути видимих часток.

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 60 мг 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 3,1 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 8 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 150 мг 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій дає 7,5 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 150 мг.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 420 мг 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 20,6 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 420 мг.

Під час відновлення слід обережно поводитися з препаратом Зерцепак. Надмірне піноутворення під час відновлення або збовтування розчину може призвести до проблем з кількістю препарату Зерцепак, яку можна вилучити з флакона.

Відновлений розчин не можна заморозувати.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначте необхідний об'єм розчину:

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 4 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній щотижневій дозі 2 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 8 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній тритижневій дозі 6 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід набрати з флакона за допомогою стерильної голки та шприца і додати в пакет для інфузії, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду. Не використовуйте з розчинами, що містять глюкозу (див. розділ 6.2). Пакет слід обережно перевернути, щоб перемішати розчин, щоб уникнути піноутворення.

Андрей Р. Б.
Всесвіт

Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевірити на наявність твердих частинок та зміну кольору.

Не було виявлено несумісності між препаратом Зерцепак та поліетиленовими або поліпропіленовими пакетами.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

8. НОМЕР РЕСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/002

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/001

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/003

9. ДАТА ПЕРШОЇ АВТОРИЗАЦІЇ/ПРОДОВЖЕННЯ СТРОКУ ДІЇ ДОЗВОЛУ

Дата першої авторизації: 27 липня 2020 р.

10. ДАТА РЕДАГУВАННЯ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Андрей
Андрей

ДОДАТОК П

- A. **ВИРОБНИК(И) БІОЛОГІЧНОЇ(ИХ) АКТИВНОЇ(ИХ)
РЕЧОВИНИ(Н) ТА ВИРОБНИК(И), ВІДПОВІДАЛЬНИЙ(І) ЗА
ВИПУСК ПАРТІЇ**
- B. **УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА
ВИКОРИСТАННЯ**
- C. **ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО
ПОСВІДЧЕННЯ**
- D. **УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА
ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО
ЗАСОБУ**

Амурсько 7.5
Резерв

A. ВИРОБНИК(И) БІОЛОГІЧНОЇ(ИХ) АКТИВНОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н) ТА ВИРОБНИК(И), ВІДПОВІДАЛЬНИЙ(І) ЗА ВИПУСК ПАРТІЇ

Назва та адреса виробника(ів) біологічно активної(их) речовин(и)

Шанхай Хенліус Біофармасьютікал Ко., Лтд.
Будівля Д, 1289 Їшань Роуд, Шанхай, Китай

Інтас Фармасьютікалз
Лімітед
(Біофармацевтичний
підрозділ)
Ділянка № 423/P/A, шосе Саркхедж-Бавла,
село Морайя, Талука Сананд,
Ахмедабад- 382213, Гуджарат, Індія

Назва та адреса виробника(ів), відповідального(их) за випуск партії

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАВАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Лікарський засіб, що відпускається за рецептом (див. Додаток I: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2).

C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

- **Періодично оновлювані звіти з безпеки (Periodic safety update reports, PSUR)**

Вимоги до подання PSUR для цього лікарського засобу викладені в списку контрольних дат Союзу (список EURD), передбаченому статтею 107с(7) Директиви 2001/83/ЕС, і будь-яких наступних оновленнях, опублікованих на європейському вебпорталі лікарських засобів.

D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- **План управління ризиками (ПУР)**

Власник реєстраційного посвідчення (ВРП) повинен здійснювати необхідну діяльність з фармаконагляду та втручання, деталізовані в узгодженому ПУР, представленому в Модулі 1.8.2 реєстраційного посвідчення, а також у будь-яких узгоджених подальших оновленнях ПУР.

Необхідно подати оновлений ПУР:

- На вимогу Європейського агентства з лікарських засобів;
- Щоразу, коли в систему управління ризиками вносяться зміни, особливо в результаті отримання нової інформації, яка може призвести до значної зміни відношення користь/ризик, або в результаті досягнення важливого етапу (у фармаконагляду або з мінімізації ризиків).

Андрейко Т.Г.
Андрейко

ДОДАТОК III
МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Лімінко 7.5
Всесвіт

А. МАРКУВАННЯ

Анненко 7.5
Резерв

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ

КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н)

В одному флаконі міститься 60 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Андреев 7.5
Андреев

Зберігати в холодильнику.

10. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/002

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування щодо невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

Григорук 1.5
Резерв

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Алесько 75
Весько

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ
КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н)

В одному флаконі міститься 150 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в холодильнику.

Андрей Т.Б.
Вісник

10. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/001

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

Григорук Т.І.
Григор

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Андрейко Т.Б.
Василь

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ

КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

В одному флаконі міститься 420 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в холодильнику.

Листівка 7.5
Результат

10. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/003

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

Михайло 7.8
Григор

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Висновок 94
Висновок

В. ІНСТРУКЦІЯ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Амисов 1.1.
Берез

**Інструкція до лікарського засобу засіб Інформація для користувача
Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій**

трастузумаб

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Щоб допомогти, ви можете повідомити про будь-які виявлені небажані ефекти. Про те, як повідомляти про небажані ефекти, див. наприкінці розділу 4.

Перед початком застосування цього лікарського засобу уважно прочитайте всю інструкцію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться перечитати її ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це стосується будь-яких можливих небажаних ефектів, не зазначених у цій брошурі. Див. розділ 4.

Про що йдеться в цій брошурі

1. Що таке Зерцепак і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати перед тим, як вам призначать Зерцепак
3. Спосіб застосування
4. Можливі побічні реакції
5. Умови зберігання
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Зерцепак і для чого він застосовується

Зерцепак містить діючу речовину трастузумаб, який є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла приєднуються до специфічних білків або антигенів. Трастузумаб призначений для вибіркового зв'язування з антигеном, який називається рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2). HER2 міститься у великих кількостях на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їхній ріст. Коли Зерцепак зв'язується з HER2, він зупиняє ріст таких клітин і спричиняє їхню загибель.

Ваш лікар може призначити Зерцепак для лікування раку молочної залози та шлунка, коли:

- у вас діагностовано рак молочної залози на ранній стадії з високим рівнем білка HER2.
- У вас метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, який поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем HER2. Зерцепак можна призначати в комбінації з хіміотерапевтичним препаратом паклітакселом або доцетакселом як перше лікування метастатичного раку молочної залози або його можна призначати окремо, якщо інші методи лікування виявилися неефективними. Він також застосовується в комбінації з лікарськими засобами, які називаються інгібіторами ароматази, у пацієнтів з високим рівнем HER2 і метастатичним раком молочної залози з позитивним гормональним рецептором (рак, чутливий до присутності жіночих статевих гормонів).
- У вас метастатичний рак шлунка з високим рівнем HER2, коли він застосовується в комбінації з іншими протираковими препаратами капецитабіном або 5-фторурацилом і цисплатином.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Зерцепак

Не приймайте Зерцепак, якщо

Андрейко І.В.
Директор

- у вас алергія на трастузумаб, на мишачі білки або на будь-який з інших інгредієнтів цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6).
- у вас серйозні проблеми з диханням у стані спокою через рак або якщо вам потрібна киснева терапія.
- Попередження та застереження

Ваш лікар буде ретельно контролювати вашу терапію.

Обстеження серця

Лікування препаратом Зерцепак окремо або з таксаном може вплинути на серце, особливо якщо ви коли-небудь приймали антрациклін (таксани та антрацикліни — це два інші види лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку). Внаслідок цього можуть виникнути помірні та тяжкі наслідки, які можуть призвести до смерті. Тому функцію вашого серця перевірятимуть до, під час (кожні три місяці) і після (до двох-п'яти років) лікування препаратом Зерцепак. Якщо у вас розвинулися будь-які ознаки серцевої недостатності (недостатнє перекачування крові серцем), функцію вашого серця можуть перевіряти частіше (кожні шість-вісім тижнів), вам можуть призначити лікування серцевої недостатності або припинити лікування препаратом Зерцепак.

Порадьтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою перед тим, як приймати Зерцепак, якщо:

- у вас була серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевого клапана (шуми в серці), високий артеріальний тиск, ви приймали або приймаєте будь-які лікарські засоби для лікування високого артеріального тиску.
- ви коли-небудь приймали або зараз приймаєте лікарський засіб під назвою доксорубіцин або епірубіцин (лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку). Ці лікарські засоби (або будь-які інші антрацикліни) можуть спричинити пошкодження серцевого м'яза та підвищити ризик виникнення проблем із серцем при застосуванні препарату Зерцепак.
- ви страждаєте від задишки, особливо якщо ви зараз приймаєте таксан. Зерцепак може призвести до утруднення дихання, особливо під час його першого застосування. Ситуація може бути серйозною, якщо ви вже відчуваєте труднощі з диханням. Дуже рідко пацієнти, які мали серйозні труднощі з диханням до початку лікування, помирали, коли їм призначали Зерцепак.
- ви коли-небудь проходили будь-яке інше лікування раку.

Якщо ви приймаєте Зерцепак з будь-яким іншим препаратом для лікування раку, наприклад, паклітакселом, доцетакселом, інгібітором ароматази, капецитабіном, 5-фторурацилом або дисплатином, вам також слід ознайомитися з інструкціями до цих препаратів.

Діти та підлітки

Зерцепак не рекомендується приймати особам молодше 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.

Для виведення Зерцепак з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому вам слід повідомити свого лікаря, фармацевта або медсестру, що ви приймали Зерцепак, якщо ви починаєте приймати будь-які нові лікарські засоби протягом 7 місяців після припинення лікування.

Вагітність

- Якщо ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітними або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж приймати цей

Лікар
Дієва

лікарський засіб.

- Під час лікування препаратом Зерцепак та протягом щонайменше 7 місяців після закінчення лікування слід застосовувати ефективні засоби контрацепції.
- Ваш лікар проконсультує вас щодо ризиків та переваг застосування препарату Зерцепак під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Зерцепак, спостерігалось зменшення кількості (амніотичної) рідини, що оточує дитину, яка розвивається в утробі матері. Цей стан може бути небезпечним для вашої дитини в утробі матері і пов'язаний з тим, що легені розвиваються не повністю, що призводить до внутрішньоутробної загибелі плоду.

Період годування груддю

Не годуйте дитину грудьми під час лікування препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після прийому останньої його дози, оскільки Зерцепак може потрапити в організм дитини через грудне молоко.

Перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зерцепак може впливати на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування ви відчуваєте такі симптоми, як запаморочення, сонливість, озноб або лихоманка, ви не повинні керувати автомобілем або працювати з механізмами, поки ці симптоми не зникнуть.

Натрій

Зерцепак містить менше 1 ммоль натрію на дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Спосіб застосування

Перед початком лікування лікар визначить кількість HER2 у вашій пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю HER2 будуть отримувати лікування препаратом Зерцепак. Зерцепак повинен призначатися тільки лікарем або медсестрою. Ваш лікар призначить дозу та схему лікування, яка підходить саме *вам*. Доза препарату Зерцепак залежить від маси вашого тіла.

Внутрішньовенний препарат Зерцепак вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії («крапельно») безпосередньо у вену. Перша доза препарату вводиться протягом 90 хвилин, і під час її введення ви перебуватимете під наглядом медичного працівника на випадок виникнення будь-яких побічних ефектів. Якщо перша доза добре переноситься, наступні дози можна вводити протягом 30 хвилин (див. розділ 2 «Попередження та застереження»). Кількість інфузій, які ви отримаєте, залежатиме від вашої реакції на лікування. Ваш лікар обговорить це з вами.

Щоб запобігти помилкам при лікуванні, важливо перевіряти етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готують і вводять, це Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Зерцепак призначають кожні 3 тижні для лікування раку молочної залози на ранній стадії, метастатичного раку молочної залози та метастатичного раку шлунка. Зерцепак також можна давати раз на тиждень при метастатичному раку молочної залози.

Якщо ви припините прийом препарату Зерцепак

Не припиняйте застосування цього лікарського засобу без попередньої консультації з лікарем. Всі дози слід приймати в потрібний час щотижня або кожні три тижні (залежно від вашого режиму застосування). Це допомагає вашим лікарським засобам працювати якнайкраще.

Для виведення Зерцепаку з вашого організму може знадобитися до 7 місяців. Тому ваш лікар

Лікар
Резерв

може вирішити продовжити обстеження функцій серця навіть після закінчення лікування.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, Зерцепак може спричиняти побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Деякі з цих побічних ефектів можуть бути серйозними і призвести до госпіталізації.

Серйозні побічні реакції

Під час інфузії препарату Зерцепак може виникнути озноб, лихоманка та інші симптоми, схожі на грип. Вони дуже поширені (можуть впливати на більш ніж 1 з 10 людей). Інші симптоми, пов'язані з інфузією: нудота, блювання, біль, підвищена напруженість м'язів і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищений або знижений артеріальний тиск, порушення серцевого ритму (прискорене серцебиття, тріпотіння або нерегулярне серцебиття), набряк обличчя і губ, висипання і відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними, тому деякі пацієнти помирили (див. розділ 2 «Попередження та застереження»).

Ці реакції переважно виникають під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельниці» у вену) та впродовж перших кількох годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Протягом інфузії та щонайменше протягом шести годин після початку першої інфузії і протягом двох годин після початку інших інфузій ви перебуватимете під наглядом медичного працівника. Якщо у вас розвинеться реакція, вони сповільнять або припинять інфузію і можуть призначити вам лікування для усунення побічних ефектів. Інфузію можна продовжити після зникнення симптомів.

Іноді симптоми починаються пізніше, ніж через шість годин після початку інфузії. Якщо це сталося з вами, негайно зверніться до лікаря. Іноді симптоми можуть покращуватися, а потім погіршуватися.

Інші серйозні побічні реакції можуть виникнути в будь-який час під час лікування препаратом Зерцепак, не лише пов'язані з інфузією. **Негайно повідомте лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-який з наведених нижче побічних реакцій:**

- Проблеми з серцем можуть іноді виникати під час лікування, іноді після його припинення і можуть бути серйозними. Вони включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення (набряк, почервоніння, жар і біль) слизової оболонки навколо серця і порушення серцевого ритму. Це може призвести до появи таких симптомів, як задишка (включаючи задишку вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках, прискорене серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. розділ 2). Обстеження серця).

Ваш лікар буде регулярно здійснювати моніторинг вашого серця під час і після лікування, але вам слід негайно повідомити лікаря, якщо ви помітите будь-який з перерахованих вище симптомів.

- Синдром лізису пухлини (група метаболічних ускладнень, що виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію і фосфатів у крові та низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати проблеми з нирками (слабкість, задишка, втома та сплутаність свідомості), проблеми з серцем (тремтіння серця або прискорене або уповільнене серцебиття), судоми, блювоту або діарею та поколювання в роті, руках або ногах.

Якщо у вас виникли будь-які з наведених вище симптомів після завершення лікування препаратом Зерцепак, вам слід звернутися до лікаря та повідомити йому, що ви раніше отримували препаратом Зерцепак.

Андрей 7.5
Василь

Інші побічні реакції

Дуже поширені побічні реакції: (можуть впливати на більш ніж 1 з 10 людей).

- інфекції
- діарея
- закреп
- печія (диспепсія)
- виснаження
- шкірний висип
- біль у грудній клітці
- біль у животі
- біль у суглобах
- низький рівень еритроцитів і лейкоцитів (які допомагають боротися з інфекцією), іноді супроводжується лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- слезоточивість очей
- носова кровотеча
- нежить
- випадіння волосся
- тремор
- приливи
- запаморочення
- захворювання нігтів
- зниження ваги
- втрата апетиту
- неможливість заснути (безсоння)
- зміна смаку
- низький рівень тромбоцитів
- синці
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг, яке іноді може поширюватися на решту кінцівок
- почервоніння, набряк або виразки в роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання рук та/або ніг
- утруднене дихання
- головний біль
- кашель
- рвота
- тошнота

Поширені побічні реакції: може вражати до 1 з 10 осіб

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- захворювання нирок
- підвищений м'язовий тонус або напруженість (гіпертонус)
- біль у руках та/або ногах
- сверблячий висип
- сонливість (дрімота)
- геморой

Аннотация 1.8
Висновок

- свербіж
- сухість у роті та шкірі
- сухість в очах
- пітливість
- слабкість і погане самопочуття
- тривожність
- депресія
- астма
- інфекція легень
- захворювання легень
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- акне
- судомні ніг

Непоширені побічні реакції: може вражати до 1 з 100 осіб:

- глухота
- горбистий висип
- хрипи
- запалення або рубцювання легень

Рідкісні побічні реакції: може вражати до 1 з 1000 осіб:

- жовтяниця
- анафілактична реакція

Побічні реакції з невідомою частотою: частота не може бути оцінена з наявних даних

- патологічне або порушене згортання крові
- високий рівень калію
- набряк або кровотеча на задній поверхні очей
- шок
- порушення серцевого ритму
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- аномально низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи на спині
- пошкодження печінки
- набряк обличчя, губ і горла
- ниркова недостатність
- аномально низький рівень рідини навколо дитини в утробі матері
- нездатність легень дитини розвиватися в утробі матері
- патологічний розвиток нирок дитини в утробі матері

Деякі з побічних ефектів, з якими ви стикаєтесь, можуть бути пов'язані з основним онкологічним захворюванням. Якщо ви приймаєте Зерцепак у комбінації з хіміотерапією, деякі з них також можуть бути пов'язані з хіміотерапією.

Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою.

Андрей 1.1
Андрей

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це стосується будь-яких можливих небажаних ефектів, не зазначених у цій брошурі. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви допоможете надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Умови зберігання

Зерцепак зберігатиметься медичними працівниками в лікарні або клініці.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній картонній упаковці та на етикетці флакона після позначки EXP. Дата закінчення терміну дії відноситься до останнього дня цього місяця.
- Невідкритий флакон слід зберігати в холодильнику (2°C–8°C).
- Не заморожувати відновлений розчин.
- Розчини для інфузій слід застосовувати одразу після розведення. Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач.
- Не використовуйте Зерцепак, якщо ви помітили будь-які тверді частинки або зміну кольору перед введенням.
- Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не потрібні. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад:

- Діюча речовина — трастузумаб. У кожному флаконі міститься одна з перерахованих речовин:
 - 60 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій, або
 - 150 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій, або
 - 420 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій.

В отриманому розчині міститься приблизно 21 мг/мл трастузумаба.

- Інші інгредієнти: L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, α, α -трегалози дигідрат, полісорбат 20.

Як виглядає Зерцепак та вміст упаковки

Зерцепак — це порошок для приготування концентрату для розчину для внутрішньовенних інфузій, який поставляється у скляному флаконі з гумовою пробкою, що містить 60 мг або 150 мг або 420 мг трастузумаба. Порошок являє собою гранули від білого до блідо-жовтого кольору. У кожній упаковці міститься 1 флакон з порошком.

Андрейко Т.О.
Директор

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
 Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона,
 б.н, Едіфісі Ест 6 поверх,
 08039 Барселона, Іспанія/
 Accord Healthcare S.L.U.
 World Trade Center, Moll de Barcelona,
 s/n, Edifici Est 6ª planta,
 08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп.з.о.о
 вул. Лутомерська 50, 95-200 Паб'яніце, Польща /
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
 ul Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Poland

За будь-якою інформацією про цей лікарський засіб звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
 / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Аккорд Хелскеа С.Л.У./Accord Healthcare S.L.U. Тел.: +34 93 301 00 64

EL
 Win Medica A.E.

Тел.: +30 210 7488 821

Дата останнього перегляду.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Ця інструкція доступна всіма мовами ЄС/ЄЕЗ на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів.

Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників або працівників сфери охорони здоров'я

Зерцепак випускається у стерильних, без консервантів, непірогенних, одноразових флаконах.

Щоб запобігти помилкам при лікуванні, важливо перевіряти етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готують і вводять, це Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

Завжди зберігайте цей лікарський засіб у закритій оригінальній упаковці за температури від 2°C до 8°C у холодильнику.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, при відновленні та розведенні слід дотримуватися належної асептичної техніки. Необхідно подбати про

Андрійко 15
Всесвіт

стерильність приготованих розчинів.

Флакон із препаратом Зерцепак, розведений стерильною водою для ін'єкцій (не входить до комплекту) в асептичних умовах, є хімічно та фізично стабільним протягом 48 годин за температури 2°C–8°C після розчинення, тому його не можна заморожувати.

Після асептичного розведення в поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для ін'єкцій, було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність препарату Зерцепак протягом до 84 днів при 2°C–8°C, 7 днів при 23°C–27°C і 24 години при 30°C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин і розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення і розведення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Асептична підготовка, обробка та зберігання:

Інфузійна підготовка повинна:

- Інфузійна підготовка повинна: виконуватися навченим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичної підготовки парентеральних препаратів.
- відбуватися в ламінарній витяжці або біологічній шафі з дотриманням стандартних запобіжних заходів для безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами.
- забезпечувати належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій, щоб гарантувати дотримання асептичних умов.

Інструкція з асептичного відновлення:

- 1) За допомогою стерильного шприца повільно введіть відповідний об'єм (як зазначено нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплекту постачання) у флакон з ліофілізованим Зерцепак, спрямовуючи струмінь у ліофілізований осад. Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.
- 2) Обережно збовтайте флакон, щоб прискорити процес відновлення. НЕ ТРУСИТИ!

Невелике піноутворення препарату після розчинення не є незвичайним явищем. Залиште флакон у спокої приблизно на 5 хвилин. Відновлений препарат Зерцепак має вигляд безбарвного або блідо-жовтого прозорого розчину, в якому практично не повинно бути видимих часток.

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 60 мг 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 3,1 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 8 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 150 мг 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій дає 7,5 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 150 мг.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 420 мг 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 20,6 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 420 мг.

Лещенко Г.Б.
Лещенко

Під час відновлення слід обережно поводитися з препаратом Зерцепак. Надмірне піноутворення під час відновлення або збовтування препарату Зерцепак може призвести до проблем з кількістю препарату Зерцепак, яку можна вилучити з флакона.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначте необхідний об'єм розчину:

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 4 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній щотижневій дозі 2 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримувальна доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 8 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній тритижневій дозі 6 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримувальна доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід набрати з флакона за допомогою стерильної голки та шприца та додати в поліетиленовий або поліпропіленовий інфузійний пакет, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду. Не використовуйте з розчинами, що містять глюкозу. Пакет слід обережно перевернути, щоб перемішати розчин, щоб уникнути піноутворення. Перед введенням парентеральні розчини слід візуально перевірити на наявність часток і зміну кольору.

Мисиско 1.1
Всесей

ДОДАТОК І**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Висновок
Додаток 1.1

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції. Див. розділ 4.8 про те, як повідомляти про небажані реакції.

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

2. ЯКІСНИЙ І КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 60 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 150 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

В одному флаконі міститься 420 мг трастузумаба, гуманізованого моноклонального антитіла IgG1, отриманого з культури суспензії клітин ссавців (яєчників китайського хом'яка) та очищеного за допомогою афінної та іонообмінної хроматографії, включаючи специфічні процедури інактивації та видалення вірусів.

Відновлений розчин Зерцепаку містить 21 мг/мл трастузумаба.

Повний перелік допоміжних речовин див. у розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Ліофілізований порошок від білого до блідо-жовтого кольору.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання до застосування

Рак молочної залози

Метастатичний рак молочної залози

Андрей 7.5
Венер

Зерцепак показаний для лікування дорослих пацієнок з HER2-позитивним метастатичним раком молочної залози (МРМЗ):

- в якості монотерапії для лікування пацієнок, які отримали щонайменше два курси хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання. Попередня хіміотерапія повинна включати щонайменше антрациклін і таксан, якщо тільки пацієнтки не мають протипоказань до застосування цих препаратів. Пацієнтки з позитивними гормональними рецепторами також повинні мати невдале лікування гормональними препаратами, за винятком випадків, коли пацієнтки не мають протипоказань до застосування цих препаратів.
- у комбінації з паклітакселом для лікування пацієнок, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання і яким не підходить антрациклін.
- у комбінації з доцетакселом для лікування пацієнок, які не отримували хіміотерапію з приводу метастатичного захворювання.
- у комбінації з інгібітором ароматази для лікування пацієнок у постменопаузі з позитивним до гормональних рецепторів МРМЗ, які раніше не отримували лікування трастузумабом.

Рання стадія раку молочної залози

Зерцепак показаний для лікування дорослих пацієнок з HER2-позитивним раком молочної залози на ранній стадії (РМЗРС).

- після хірургічного втручання, хіміотерапії (неoad'ювантної або ад'ювантної) та променевої терапії (за необхідності) (див. розділ 5.1).
- після ад'ювантної хіміотерапії доксорубіцином і циклофосфамідом у комбінації з паклітакселом або доцетакселом.
- у комбінації з ад'ювантною хіміотерапією, що складається з доцетакселу та карбоплатину.
- у комбінації з неoad'ювантною хіміотерапією з подальшою ад'ювантною терапією Зерцепак при місцево поширених (у тому числі запальних) захворюваннях або пухлинах діаметром > 2 см (див. розділи 4.4 та 5.1).

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнткам з метастатичним раком молочної залози або раком молочної залози на ранній стадії, пухлини яких мають гіперекспресію HER2 або ампліфікацію гена HER2, визначену точним та валідованим аналізом (див. розділи 4.4 та 5.1).

Метастатичний рак шлунка

Зерцепак у комбінації з капецитабіном або 5-фторурацилом і цисплатином показаний для лікування дорослих пацієнтів з HER2-позитивною метастатичною аденокарциномною шлунка або шлунково-стравохідного переходу, які не отримували попереднього протиракового лікування з приводу метастатичного захворювання.

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнтам з метастатичним раком шлунка (МРШ), пухлини яких мають гіперекспресію HER2 за визначенням IHC2+ та підтверджуючим результатом SISH або FISH, або за результатом IHC 3+. Слід використовувати точні та валідовані методи аналізу (див. розділи 4.4 та 5.1).

4.2 Дозування та спосіб застосування

Тестування на HER2 є обов'язковим перед початком терапії (див. розділи 4.4 та 5.1). Лікування препаратом Зерцепак повинен розпочинати лише лікар, який має досвід застосування

Андрейко Т.В.
Висоць

цитотоксичної хіміотерапії (див. розділ 4.4), і призначати його повинен лише медичний працівник.

Зерцепак для внутрішньовенного введення не призначений для підшкірного введення і повинен вводитися лише шляхом внутрішньовенної інфузії.

Щоб запобігти лікарським помилкам, важливо перевіряти етикетки флаконів, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готується і вводиться, — це Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

Режим дозування

Метастатичний рак молочної залози

Тритижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Тижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза Зерцепаку становить 4 мг/кг маси тіла. Рекомендована щотижнева підтримуюча доза Зерцепаку становить 2 мг/кг маси тіла, починаючи через тиждень після введення навантажувальної дози.

Застосування у комбінації з паклітакселом або доцетакселом

В основних дослідженнях (H0648g, M77001) паклітаксел або доцетаксел вводили на наступний день після першої дози трастузумаба (щодо дози див. коротку характеристику лікарського засобу (SmPC) для паклітакселу або доцетакселу) та одразу після наступних доз трастузумаба, якщо попередня доза трастузумаба переносилася добре.

Застосування у комбінації з інгібітором ароматази

В опорному дослідженні (BO16216) трастузумаб і астрозол вводили з 1-го дня. Обмежень щодо відносного часу введення трастузумаба та анастрозолу не було (щодо дози див. SmPC для анастрозолу або інших інгібіторів ароматази).

Рання стадія раку молочної залози

Тритижневий та тижневий режим

Рекомендована початкова навантажувальна доза Зерцепаку при тритижневому застосуванні становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза Зерцепаку з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Як щотижнева схема (початкова навантажувальна доза 4 мг/кг, потім 2 мг/кг щотижня) одночасно з паклітакселом після хіміотерапії доксорубицином і циклофосфамідом.

Про дозування комбінованої хіміотерапії див. розділ 5.1.

Метастатичний рак шлунка

Тритижневий режим

Симон 1-5
Девід

Рекомендована початкова навантажувальна доза становить 8 мг/кг маси тіла. Рекомендована підтримуюча доза з тритижневими інтервалами становить 6 мг/кг маси тіла, починаючи через три тижні після введення навантажувальної дози.

Рак молочної залози та рак шлунка

Тривалість лікування

Пацієнтам з МРМЗ або МРІШ слід застосовувати Зерцепак до прогресування захворювання.

Пацієнтам з РМЗРС слід застосовувати Зерцепак протягом 1 року або до виникнення рецидиву захворювання, залежно від того, що настане раніше; не рекомендується продовжувати лікування при РМЗРС довше, ніж один рік (див. розділ 5.1).

Зниження дози

Під час клінічних досліджень зменшення дози Зерцепаку не проводилося. Пацієнти можуть продовжувати лікування в періоди зворотної мієлосупресії, спричиненої хіміотерапією, але в цей час вони повинні перебувати під ретельним наглядом для виявлення ускладнень у вигляді нейтропенії. Інформацію щодо зменшення дози або затримки див. в інструкції для медичного застосування паклітакселу, доцетакселу або інгібітору ароматази.

Якщо відсоток фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) знижується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня I до рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити і провести повторну оцінку ФВ ЛШ приблизно через 3 тижні. Якщо ФВ ЛШ не покращилася або знизилася ще більше, або якщо розвинулася симптоматична застійна серцева недостатність (ЗСН), слід терміново розглянути питання про припинення застосування препарату Зерцепак, якщо тільки користь для конкретного пацієнта не переважає над ризиком. Усих таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога і здійснювати подальше спостереження.

Пропущені дози

Якщо пацієнт пропустив прийом Зерцепаку на один тиждень або менше, то звичайна підтримуюча доза (щотижнева) становить: 2 мг/кг; тритижневий режим: 6 мг/кг) слід ввести якомога швидше. Не чекайте наступного запланованого циклу. Наступні підтримуючі дози слід вводити через 7 днів або 21 день згідно з тижневим або тритижневим режимом відповідно.

Якщо пацієнт пропустив прийом препарату Зерцепак більше ніж на один тиждень, повторну дозу Зерцепаку слід ввести протягом приблизно 90 хвилин (щотижневий режим): 4 мг/кг; тритижневий режим: 8 мг/кг) якнайшвидше. Наступні підтримуючі дози Зерцепаку (щотижневі): 2 мг/кг; тритижнева схема 6 мг/кг відповідно) слід вводити через 7 днів або 21 день згідно з тижневим або тритижневим режимом відповідно.

Особливі групи населення

Спеціальні фармакокінетичні дослідження у людей похилого віку та осіб з нирковою або печінковою недостатністю не проводилися. У ході популяційного фармакокінетичного аналізу не було виявлено впливу віку та ниркової недостатності на чутливість до трастузумаба.

Діти

Відсутні дані щодо застосування Зерцепаку у дітей.

Спосіб введення

Зерцепак призначений лише для внутрішньовенного застосування. Навантажувальну дозу слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 90 хвилин. Не вводити внутрішньовенно

Андрей
Віктор

струминно або болосно. Внутрішньовенну інфузію Зерцпаку повинен проводити медичний працівник, який володіє навичками надання допомоги при анафілаксії, а також у якого має бути аптечка для надання невідкладної допомоги. Пацієнти повинні перебувати під наглядом щонайменше протягом шести годин після початку першої інфузії та протягом двох годин після початку наступних інфузій для виявлення таких симптомів, як лихоманка, озноб або інших симптомів, пов'язаних з інфузією (див. розділи 4.4 та 4.8). Переривання або уповільнення швидкості інфузії може сприяти контролюванню таких симптомів. Інфузію можна відновити, коли симптоми зменшаться.

Якщо початкова навантажувальна доза добре переноситься, наступні дози можна вводити у вигляді інфузії протягом 30 хвилин.

Для інструкцій щодо відновлення внутрішньовенної форми препарату Зерцпак перед введенням див. розділ 6.6.

4.3 Протипоказання

- Підвищена чутливість до трастузумаба, білків миші або до будь-якої з допоміжних речовин, зазначених у розділі 6.1
- Виражена задишка у стані спокою, спричинена ускладненнями прогресуючого злоякісного новоутворення або задишка, що потребує додаткової кисневої терапії.

4.4 Особливі попередження та застереження щодо застосування

Відстежуваність

З метою покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід чітко фіксувати торгову назву та номер партії введеного лікарського засобу.

Тестування HER2 повинно проводитися у спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити належну перевірку процедур тестування (див. розділ 5.1).

Наразі дані клінічних досліджень щодо повторного лікування пацієнтів, які раніше отримували Зерцпак у якості ад'ювантної терапії, відсутні.

Порушення серцевої діяльності

Загальні положення

Пацієнти, які отримують лікування препаратом Зерцпак, мають підвищений ризик розвитку ХСН (клас II-IV за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA]) або безсимптомного порушення серцевої діяльності. Ці явища спостерігалися у пацієнтів, які отримували терапію трастузумабом окремо або в комбінації з паклітакселом або доцетакселом, особливо після хіміотерапії, що містить антрациклін (доксорубіцин або епірубіцин). Вони можуть бути помірними або тяжкими та призводити до смерті (див. розділ 4.8). Крім того, слід дотримуватися обережності під час лікування пацієнтів з підвищеним серцевим ризиком, наприклад, з артеріальною гіпертензією, задокументованою ішемічною хворобою серця, ХСН, ФВ ЛШ $<55\%$, похилого віку.

Усі кандидати на лікування препаратом Зерцпак, особливо ті, хто раніше отримував антрацикліни та циклофосфаміди (АЦ), повинні пройти базове кардіологічне обстеження, що включає збір анамнезу та фізикальне обстеження, електрокардіограму (ЕКГ), ехокардіограму та/або радіонуклідну ангіографію (MUGA) або магнітно-резонансну томографію. Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається порушення серцевої діяльності. Кардіологічні дослідження, як і на початку лікування, слід повторювати кожні 3 місяці під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців з моменту останнього прийому препарату

Андрійко 1.1
Андрійко

Зерцепак. Перед прийняттям рішення про лікування препаратом Зерцепак слід провести ретельну оцінку співвідношення ризик/користь.

Трастузумаб може зберігатися в кровообігу до 7 місяців після припинення лікування препаратом Зерцепак на основі популяційного фармакокінетичного аналізу всіх наявних даних (див. розділ 5.2). Пацієнти, які отримують антрацикліни після припинення прийому препарату Зерцепак, можуть мати підвищений ризик розвитку порушення серцевої діяльності. Якщо це можливо, лікарям слід уникати призначення антрациклінової терапії протягом 7 місяців після припинення прийому препарату Зерцепак. У разі застосування антрациклінів слід ретельно контролювати роботу серця пацієнта.

Формальне кардіологічне обстеження слід проводити пацієнтам, у яких за результатами базового скринінгу виявлено серцево-судинні проблеми. У всіх пацієнтів слід контролювати роботу серця під час лікування (наприклад, кожні 12 тижнів). Моніторинг може допомогти виявити пацієнтів, у яких розвивається порушення серцевої діяльності. Пацієнтам, у яких розвивається безсимптомне порушення серцевої діяльності, може бути корисно частіше здійснювати моніторинг (наприклад, кожні 6–8 тижнів). Якщо у пацієнтів продовжується зниження функції лівого шлуночка, але при цьому немає жодних симптомів, лікар повинен розглянути питання про припинення терапії, якщо не спостерігається клінічної користі від лікування препаратом Зерцепак.

Безпека продовження або відновлення застосування препарату Зерцепак пацієнтам із порушеннями серцевої діяльності проспективно не вивчалася. Якщо відсоток ФВ ЛШІ знижується на ≥ 10 пунктів від вихідного рівня I до рівня нижче 50 %, лікування слід призупинити і провести повторну оцінку ФВ ЛШІ протягом приблизно 3 тижнів. Якщо ФВ ЛШІ не покращилася або знизилася ще більше, або розвинулася симптоматична ЗСН, слід терміново розглянути питання про припинення застосування препарату Зерцепак, якщо тільки користь для конкретного пацієнта не переважає над ризиком. Усих таких пацієнтів слід направити на обстеження до кардіолога і здійснювати подальше спостереження.

Якщо під час лікування препаратом Зерцепак розвивається симптоматична серцева недостатність, її слід лікувати стандартними лікарськими засобами для лікування ХСН. У більшості пацієнтів, у яких розвинулася ХСН або безсимптомне порушення серцевої діяльності в опорних дослідженнях, покращився стан під час стандартного лікування ХСН, що включає інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) і бета-блокатор. Більшість пацієнтів із серцевими симптомами та доказами клінічної користі лікування трастузумабом продовжували терапію без розвитку додаткових клінічних серцевих подій.

Метастатичний рак молочної залози

Зерцепак та антрацикліни не слід призначати одночасно в комбінації при МРМЗ.

Пацієнтки з МРМЗ, які раніше отримували антрацикліни, також знаходяться в групі ризику розвитку порушень серцевої діяльності під час лікування препаратом Зерцепак, хоча цей ризик є нижчим, ніж при одночасному застосуванні препарату Зерцепак та антрациклінів.

Рання стадія раку молочної залози

Для пацієнток з РМЗРС кардіологічне обстеження, як і на початковому етапі, слід повторювати 3 щомісяця під час лікування та кожні 6 місяців після припинення лікування до 24 місяців після останнього застосування препарату Зерцепак. Пацієнтам, які отримують антрациклінвмісну хіміотерапію, рекомендується здійснювати подальший моніторинг, який повинен проводитися щорічно протягом 5 років з моменту останнього застосування препарату Зерцепак або довше, якщо спостерігається постійне зниження ФВ ЛШІ.

Пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ) в анамнезі, стенокардією, що потребує медикаментозного лікування, наявною або наявною ХСН (II–IV клас за NYHA), ФВ ЛШІ < 55 %, іншою

Жилишко Т.В.
Доктор

кардіоміопатією, серцевою аритмією, що потребує медикаментозного лікування, клінічно значущим захворюванням клапанів серця, погано контрольованою артеріальною гіпертензією (гіпертензія, що контролюється стандартним медикаментозним лікуванням) та гемодинамічно ефективним перикардіальним випотом були виключені з ад'ювантних та неоад'ювантних опорних досліджень РМЗРС з трастузумабом, і тому таким пацієнтам не можна рекомендувати лікування трастузумабом.

Ад'ювантне лікування

Не слід одночасно призначати комбінацію Зерцепак та антрацикліни у якості допоміжного лікування.

У пацієнтів з РМЗРС збільшення частоти симптоматичних і безсимптомних серцевих подій спостерігалось під час застосування трастузумаба після антрацикліновмісної хіміотерапії порівняно з неантрацикліновою схемою доцетакселу і карбоплатину і було більш вираженим під час застосування трастузумаба одночасно з таксанами, ніж під час послідовного застосування з таксанами. Незалежно від застосованої схеми лікування, більшість симптоматичних серцевих подій виникали протягом перших 18 місяців. В одному з 3 опорних досліджень з медіаною спостереження 5,5 років (BCIRG006) у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з таксаном після терапії антрацикліном, спостерігалось постійне збільшення кумулятивної частоти симптоматичних серцевих подій або подій з боку ФВ ЛПШ до 2,37 % порівняно з приблизно 1 % у двох групах порівняння (антрациклін у комбінації з циклофосфамідом, а після нього таксан і таксан, карбоплатин і трастузумаб).

Фактори ризику виникнення серцевої події, виявлені в чотирьох великих ад'ювантних дослідженнях, включали літній вік (>50 років), низьку ФВ ЛПШ (<55 %) на початку лікування, до або після початку лікування паклітакселом, зниження ФВ ЛПШ на 10-15 пунктів, а також попереднє або супутнє застосування антигіпертензивних лікарських засобів. У пацієнтів, які отримували трастузумаб після завершення ад'ювантної хіміотерапії, ризик порушення серцевої функції був пов'язаний з вищою кумулятивною дозою антрацикліну, отриманою до початку лікування трастузумабом, та індексом маси тіла (ІМТ) >25 кг/м².

Неоад'ювантно-ад'ювантне лікування

У пацієнтів з РМЗРС, яким показане неоад'ювантне лікування, Зерцепак слід застосовувати одночасно з антрациклінами тільки пацієнтам, які не отримували хіміотерапію, і тільки при низьких дозах антрациклінів, тобто при максимальних кумулятивних дозах доксорубіцину 180 мг/м² або епірубіцину 360 мг/м².

Якщо пацієнти одночасно отримували повний курс низькодозових антрациклінів і Зерцепак в неоад'ювантній терапії, після операції не слід призначати додаткову цитотоксичну хіміотерапію. В інших ситуаціях рішення про необхідність призначення додаткової цитотоксичної хіміотерапії приймається з урахуванням індивідуальних факторів.

Досвід одночасного застосування трастузумаба з низькодозовими схемами антрацикліну наразі обмежений двома дослідженнями (МО16432 та ВО22227).

В опорному дослідженні МО16432 трастузумаб застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала три цикли доксорубіцину (кумулятивна доза становила 180 мг/м²).

Частота виникнення симптоматичного порушення серцевої діяльності становила 1,7 % у групі лікування трастузумабом.

В опорному дослідженні ВО22227 трастузумаб застосовували одночасно з неоад'ювантною хіміотерапією, що включала чотири цикли епірубіцину (кумулятивна доза становила 300 мг/м²); при медіані спостереження понад 70 місяців частота розвитку застійної серцевої недостатності становила 0,3 % у групі внутрішньовенного введення трастузумаба.

Анненко 7-6
Василь

Клінічний досвід застосування препарату пацієнтам віком від 65 років обмежений.

Реакції, пов'язані з інфузією (PIR) та гіперчутливість

Повідомлялося про серйозні реакції, пов'язані з інфузією трастузумаба, включаючи задишку, гіпотензію, хрипи, артеріальну гіпертензію, бронхоспазм, надшлуночкову тахіаритмію, зниження сатурації кисню, анафілаксію, респіраторні розлади, кропив'янку та ангіоневротичний набряк (див. розділ 4.8). Для зменшення ризику виникнення цих явищ можна застосовувати премедикацію.

Більшість цих явищ виникають під час або протягом

2,5 годин після початку першої інфузії. У разі виникнення реакції, пов'язаної з інфузією, інфузію слід припинити або зменшити швидкість інфузії, а за пацієнтом слід спостерігати до зникнення всіх симптомів, що спостерігаються (див. розділ 4.2). Ці симптоми можна лікувати анальгетиками/жарознижувальними засобами, такими як меперидин або парацетамол, або антигістамінними препаратами, такими як димедрол. У більшості пацієнтів спостерігалось зникнення симптомів, і згодом вони отримували подальші інфузії трастузумаба. Серйозні реакції успішно лікуються за допомогою підтримуючої терапії, такої як кисень, бета-агоністи та кортикостероїди. У рідких випадках ці реакції пов'язані з клінічним перебігом, що призводить до летального результату. Пацієнти, які страждають на задишку у стані спокою через ускладнення прогресуючого злоякісного новоутворення та супутні захворювання, можуть мати підвищений ризик виникнення фатальної інфузійної реакції. Тому таким пацієнтам не слід призначати Зерцепак (див. розділ 4.3).

Також повідомлялося про початкове покращення з подальшим клінічним погіршенням та відтерміновані реакції зі швидким клінічним погіршенням. Летальні випадки виникали протягом декількох годин і до одного тижня після проведення інфузії. У дуже рідких випадках у пацієнтів виникали інфузійні симптоми та легеневі симптоми більш ніж через шість годин після початку інфузії трастузумаба. Пацієнтів слід попередити про можливість такого пізнього початку та проінструктувати про необхідність звернутися до лікаря у разі появи цих симптомів.

Легеневі явища

Повідомлялося про тяжкі легеневі явища під час застосування трастузумаба у післяреєстраційному. Ці явища іноді призводили до летальних наслідків. Крім того, повідомлялося про випадки інтерстиціального захворювання легень, включаючи легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонію, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень та дихальну недостатність. Фактори ризику, пов'язані з інтерстиціальним захворюванням легень, включають попередню або супутню терапію іншими протипухлинними препаратами, які, як відомо, пов'язані з ним, зокрема таксанами, гемцитабіном, вінорелбіном та променевою терапією. Ці явища можуть виникати як частина реакції, пов'язаної з інфузією, або з відтермінованим початком. Пацієнти, які страждають на задишку у стані спокою через ускладнення прогресуючого злоякісного новоутворення та супутні захворювання, можуть мати підвищений ризик виникнення легневих явищ. Тому таким пацієнтам не слід призначати Зерцепак (див. розділ 4.3). Слід дотримуватися обережності щодо виникнення пневмоніту, особливо у пацієнтів, які отримують супутнє лікування таксанами.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Формальних досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося. Клінічно значущих взаємодій між препаратом Зерцепак та супутніми лікарськими засобами, що застосовувалися у клінічних дослідженнях, не спостерігалось.

Вплив трастузумаба на фармакокінетику інших протипухлинних засобів

Фармакокінетичні дані досліджень BO15935 та M77004 у жінок з HER2-позитивним МРМЗ свідчать про те, що вплив паклітакселу та доксорубіцину (та їхніх основних метаболітів 6- α -гідроксил-паклітакселу, POH, та доксорубіцинолу, DOL) не змінювався у присутності трастузумаба

Андрійко, І.В.
Векер

(навантажувальна доза 8 мг/кг або 4 мг/кг в/в з подальшим введенням 6 мг/кг 3 рази на тиждень або 2 мг/кг 1 раз на тиждень в/в відповідно).

Однак трастузумаб може підвищувати загальний вплив одного метаболіту доксорубіцину (7-дезоксидигідро-доксорубіцинон, D7D). Біологічна активність D7D та клінічний вплив підвищення рівня цього метаболіту були незрозумілими.

Дані дослідження JP16003, неконтрольованого дослідження трастузумаба (навантажувальна доза 4 мг/кг внутрішньовенно та 2 мг/кг внутрішньовенно щотижня) та доцетакселу (60 мг/м² внутрішньовенно) у японок з HER2-позитивним МРМЗ, свідчать про те, що супутнє введення трастузумаба не впливало на фармакокінетику одноразової дози доцетакселу. Дослідження JP19959 було допоміжним дослідженням BO18255 (ToGA), яке проводилося за участю пацієнтів чоловічої та жіночої статі із Японії з прогресуючим раком шлунка для вивчення фармакокінетики капецитабіну та цисплатину при застосуванні у комбінації з трастузумабом або без нього. Результати цього допоміжного дослідження показали, що на вплив біологічно активних метаболітів (наприклад, 5-FU) капецитабіну не впливало одночасне застосування цисплатину або одночасне застосування цисплатину та трастузумаба. Однак сам капецитабін демонстрував вищі концентрації та довший період напіввиведення у комбінації з трастузумабом. Дані також свідчать про те, що на фармакокінетику цисплатину не впливає одночасне застосування капецитабіну або одночасне застосування капецитабіну та трастузумаба.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 у пацієнтів з метастатичним або місцево-поширеним неоперабельним HER2-позитивним раком свідчать, що трастузумаб не впливає на ФК карбоплатину.

Вплив протипухлинних засобів на фармакокінетику трастузумаба

За результатами порівняння змодельованих концентрацій трастузумаба в сироватці крові після монотерапії трастузумабом (4 мг/кг навантаження/2 мг/кг 1 раз на тиждень в/в) та спостережуваних концентрацій у японок з HER2-позитивним МРМЗ (дослідження JP16003) не було виявлено жодних ознак ФК ефекту одночасного застосування доцетакселу на фармакокінетику трастузумаба.

Порівняння результатів фармакокінетики двох досліджень фази II (BO15935 і M77004) та одного дослідження фази III (H0648g), у яких пацієнти отримували одночасне лікування трастузумабом і паклітакселом, і двох досліджень фази II, у яких трастузумаб застосовувався як монотерапія (W016229 і MO16982), у жінок з HER2-позитивним МВС вказує на те, що індивідуальні та середні мінімальні концентрації трастузумаба в сироватці крові змінювалися в межах і між дослідженнями, але не було чіткого впливу одночасного застосування паклітакселу на фармакокінетику трастузумаба. Порівняння даних щодо фармакокінетики трастузумаба з дослідження M77004, в якому жінки з HER2-позитивним МРМЗ отримували супутнє лікування трастузумабом, паклітакселом і доксорубіцином, з даними фармакокінетики трастузумаба в дослідженнях, де трастузумаб застосовували як монотерапію (H0649g) або в комбінації з антрацикліном і циклофосфамідом чи паклітакселом (дослідження H0648g), показало відсутність впливу доксорубіцину і паклітакселу на фармакокінетику трастузумаба.

Фармакокінетичні дані дослідження H4613g/GO01305 свідчать про те, що карбоплатин не впливає на фармакокінетику трастузумаба.

Супутнє застосування анастрозолу не впливало на фармакокінетику трастузумаба.

Аннот. 1.5
Додаток

4.6 Фертильність, вагітність і лактація

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після завершення лікування (див. розділ 5.2).

Вагітність

Дослідження репродуктивної функції були проведені на яванських макаках у дозах, що у 25 разів перевищують тижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг трастузумаба для внутрішньовенного введення, і не виявили жодних ознак погіршення фертильності або шкоди для плода. Спостерігалось плацентарне перенесення трастузумаба в ранній (20-50-й дні гестації) та пізній (120-150-й дні гестації) періоди внутрішньоутробного розвитку плода. Невідомо, чи може трастузумаб впливати на репродуктивну здатність. Оскільки дослідження репродуктивної функції тварин не завжди передбачають реакцію людини, слід уникати застосування трастузумаба під час вагітності, за винятком випадків, коли потенційна користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

У постреєстраційному періоді у вагітних жінок, які отримували трастузумаб, повідомлялося про випадки порушення росту та/або функції нирок плода, пов'язані з олігогідрамніозом, деякі з яких призвели до летальної гілоплазії легень у плода. Жінки, які завагітніли, повинні бути проінформовані про можливість заподіяння шкоди плоду. Якщо вагітна жінка отримує лікування препаратом Зерцепак, або якщо пацієнтка завагітніла під час прийому препарату Зерцепак чи протягом 7 місяців після застосування останньої дози препарату Зерцепак, бажано провести ретельне спостереження мультидисциплінарною командою.

Годування грудьми

Дослідження, проведене на яванських макаках у дозах, що у 25 разів перевищують щотижневу підтримуючу дозу для людини 2 мг/кг трастузумаба для внутрішньовенного введення з 120 по 150 день вагітності, продемонструвало, що трастузумаб виділяється з молоком у післяпологовому періоді. Вплив трастузумаба внутрішньоутробно та присутність трастузумаба в сироватці крові новонароджених мавп не був пов'язаний з будь-якими небажаними ефектами на їхній ріст або розвиток від народження до 1 місяця. Невідомо, чи виділяється трастузумаб у грудне молоко людини. Оскільки IgG1 людини виділяється в грудне молоко, а потенційна шкода для немовляти невідома, жінкам не слід годувати груддю під час терапії препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після застосування останньої дози.

Фертильність

Дані про фертильність відсутні.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з іншими механізмами

Зерцепак має незначний вплив на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами (див. розділ 4.8). Під час лікування препаратом Зерцепак можуть виникати запаморочення та сонливість (див. розділ 4).

Пацієнтам, які відчувають симптоми, пов'язані з інфузією (див. розділ 4.4), слід порекомендувати утримуватися від керування автомобілем та роботи з механізмами до зникнення симптомів.

4.8 Небажані ефекти

Резюме профілю безпеки

Серед найсерйозніших та/або найпоширеніших небажаних реакцій, про які повідомлялося під час застосування трастузумаба на сьогоднішній день, є порушення серцевої діяльності, реакції, пов'язані

Григорук 7.16
Григорук

з інфузією, гематотоксичність (зокрема, нейтропенія), інфекції та легеневі небажані реакції.

Перелік небажаних реакцій у вигляді таблиці

У цьому розділі використано наступні категорії частоти: дуже часто (1/10), часто (від 1/100 до <1/10), нечасто (від $\geq 1/1000$ до <1/100), рідко (від $\geq 1/10000$ до <1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). У кожній частотній групі небажані реакції представлені в порядку зменшення їхньої серйозності.

У таблиці 1 наведено небажані реакції, про які повідомлялося у зв'язку із застосуванням внутрішньовенного трастузумаба окремо або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях та у післяреєстраційному періоді.

Усі наведені терміни ґрунтуються на найвищому відсотку, який спостерігався у ключових клінічних дослідженнях. Крім того, в Таблицю 1 включені терміни, що використовуються в післяреєстраційних умовах.

Таблиця 1. Небажані ефекти, про які повідомлялося при внутрішньовенній монотерапії трастузумабом або в комбінації з хіміотерапією в основних клінічних дослідженнях (N = 8386) та в післяреєстраційному періоді

Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
Інфекції та паразитарні хвороби	Інфекція	Дуже часто
	Назофарингіт	Дуже часто
	Нейтропенічний сепсис	Часто
	Цистит	Часто
	Грип	Часто
	Синусит	Часто
	Інфекція шкіри	Часто
	Риніт	Часто
	Інфекція верхніх дихальних шляхів	Часто
	Інфекція сечовивідних шляхів	Часто
	Фарингіт	Часто
Доброякісні, злоякісні та неуточнені (в т.ч. кісти та поліпи) новоутворення	Прогресування злоякісного новоутворення	Невідома
	Прогресування новоутворення	Невідомо
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Фебрильна нейтропенія	Дуже часто
	Анемія	Дуже часто
	Нейтропенія	Дуже часто
	Зниження рівня лейкоцитів/лейкопенія	Дуже часто
	Тромбоцитопенія	Дуже часто
	Гіпопротромбінемія	Невідома
	Імунна тромбоцитопенія	Невідома
Порушення з боку імунної системи	Гіперчутливість	Часто
	*Анафілактична реакція	Рідко
	*Анафілактичний шок	Рідко
Порушення обміну речовин та харчування	Зниження ваги / Втрата ваги	Дуже часто
	Анорексія	Дуже часто
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
	Синдром лізису пухлини	Невідома
	Гіперкаліємія	Невідома
Психічні розлади	Безсоння	Дуже часто
	Тривожність	Часто

Андрейко 1.5
Василь

	Депресія	Часто
Порушення з боку нервової системи	¹ Тремор	Дуже часто
	Запаморочення	Дуже часто
	Головний біль	Дуже часто
	Параестезія	Дуже часто
	Дизгевзія (втрата смакової чутливості)	Дуже часто
	Периферична нейропатія	Часто
	Гіпертонія	Часто
	Сонливість	Часто
Захворювання органів зору	Кон'юнктивіт	Дуже часто
	Посилене слюзовиділення	Дуже часто
	Сухість в очах	Часто
	Папілярний набряк	Невідома
	Крововилив у сітківку ока	Невідома
Захворювання органів слуху та лабіринту	Глухота	Нечасто
Серцеві захворювання	¹ Зниження артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Підвищення артеріального тиску	Дуже часто
	¹ Нерегулярне серцебиття	Дуже часто
	¹ Тріпотіння серця	Дуже часто
	Зниження фракції викиду*	Дуже часто
	*Серцева недостатність (застійна)	Часто
	¹ Надшлуночкова тахіаритмія	Часто
	Кардіоміопатія	Часто
	¹ Прискорене серцебиття	Часто
	Перикардіальний випіт	Нечасто
	Кардіогенний шок	Невідома
	Наявність ритму галопу	Невідома
Порушення з боку судинної системи	Приливи	Дуже часто
	¹ Гіпотензія	Часто
	Вазодилатація	Часто
Порушення з боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння	*Задишка	Дуже часто
	Кашель	Дуже часто
	Епістаксис (кровотеча з носа)	Дуже часто
	Ринорея	Дуже часто
	*Пневмонія	Часто
	Астма	Часто
	Порушення з боку легень	Часто
	*Плевральний випіт	Часто
	¹ Хрипи	Нечасто
	Пневмоніт	Нечасто
	*Легеневий фіброз	Невідома
	*Респіраторний дистрес	Невідома
	*Дихальна недостатність	Невідома
	*Інфільтрація легень	Невідома
	*Гострий набряк легень	Невідома
	*Гострий респіраторний дистрес-синдром	Невідома
	*Бронхоспазм	Невідома
	*Гіпоксія	Невідома
	*Зниження насиченості киснем	Невідома
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота
	Набряк гортані	Невідома
	Ортопное	Невідома
	Набряк легень	Невідома

Несенко Г.Б.
Лесенко

	Інтерстиціальне захворювання легень	Невідома
Порушення з боку ЖКТ	Діарея	Дуже часто
	Рвота	Дуже часто
	Тошнота	Дуже часто
	¹ Набряк губ	Дуже часто
	Біль у животі	Дуже часто
	Диспепсія	Дуже часто
	Закреп	Дуже часто
	Стоматит	Дуже часто
	Геморой	Часто
	Сухість у роті	Часто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Пошкодження гепатоцелюлярної системи	Часто
	Гепатит	Часто
	Болісність печінки	Часто
	Жовтяниця	Рідко
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Еритема	Дуже часто
	Висип	Дуже часто
	¹ Набряклість обличчя	Дуже часто
	Алопеція	Дуже часто
	Захворювання нігтів	Дуже часто
	Синдром долонно-підшовної еритродізестезії	Дуже часто
	Акне	Часто
	Суша шкіра	Часто
	Екхімоз	Часто
	Гіпергідроз	Часто
	Макулопапульозний висип	Часто
	Свербіж	Часто
	Онїхоклазія (ламкість нігтьової пластини)	Часто
	Дерматит	Часто
	Кропив'янка	Нечасто
	Ангіоневротичний набряк	Невідомо
Захворювання опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Артралгія	Дуже часто
	¹ Напруженість м'язів	Дуже часто
	Міалгія	Дуже часто
	Артрит	Часто
	Біль у спині	Часто
	Біль у кістках	Часто
	М'язовий спазм	Часто
	Біль у шиї	Часто
	Біль у кінцівках	Часто
Порушення з боку нирок та сечовипускання	Порушення функції нирок	Часто
	Мембранозний гломерулонефрит	Невідома
	Гломерулонефropатія	Невідома
	Ниркова недостатність	Невідома
Вагітність, післяпологовий період та перинатальний стан	Олігогідрамніоз	Невідома
	Гіпоплазія нирки	Невідома
	Гіпоплазія легень	Невідома
Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз	Запалення молочної залози / мастит	Часто
Клас системних органів	Небажана реакція	Частота

Михайло Г. Г.
Всесвіт

Загальні порушення та стан у місці введення	Астенія	Дуже часто
	Біль у грудній клітці	Дуже часто
	Озноб	Дуже часто
	Виснаження	Дуже часто
	Грипоподібні симптоми	Дуже часто
	Реакції, пов'язані з інфузією	Дуже часто
	Біль	Дуже часто
	Пірексія	Дуже часто
	Запалення м'язів	Дуже часто
	Периферичний набряк	Дуже часто
	Нездужання	Часто
Травми, отруєння та ускладнення після процедури	Набряк	Часто
	Контузія	Часто

- + Означає небажані реакції, про які повідомлялося у зв'язку з летальним наслідком.
- 1 Означає небажані реакції, про які повідомлялося переважно у зв'язку з реакціями, пов'язаними з інфузією. Конкретні відсотки для них недоступні.
- * Спостерігається у разі комбінованої терапії після антрациклінів та у поєднанні таксанами Опис

окремих небажаних реакцій

Порушення серцевої діяльності

Застійна серцева недостатність (клас II–IV за класифікацією NYHA) є поширеною небажаною реакцією, пов'язаною із застосуванням трастузумаба, яка призводить до летального наслідку (див. розділ 4.4). Ознаки та симптоми порушення серцевої функції, такі як задишка, ортопное, посилення кашлю, набряк легень, S3-галоуп або зниження фракції викиду шлуночків, спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування трастузумабом (див. розділ 4.4).

У 3 опорних клінічних дослідженнях ад'ювантного трастузумаба в комбінації з хіміотерапією частота розвитку порушень серцевої функції 3/4 ступеня (зокрема, симптоматичної застійної серцевої недостатності) була подібною у пацієнтів, які отримували лише хіміотерапію (тобто не отримували трастузумаб), і у пацієнтів, які отримували трастузумаб послідовно після таксану (0,3–0,4 %). Цей показник був найвищим у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з таксаном (2,0 %). При неоад'ювантній терапії досвід одночасного застосування трастузумаба та низьких доз антрацикліну є обмеженим (див. розділ 4.4).

При застосуванні трастузумаба після завершення ад'ювантної хіміотерапії серцева недостатність III–IV класу за NYHA спостерігалася у 0,6 % пацієнтів у групі лікування протягом одного року після медіани спостереження тривалістю 12 місяців. У дослідженні BO16348 після середнього періоду спостереження протягом 8 років частота тяжкої ЗСН (клас III і IV за NYHA) у групі лікування трастузумабом протягом 1 року становила 0,8 %, а частота легкого симптоматичного та безсимптомного порушення функції лівого шлуночка становила 4,6 %

Зворотність тяжкої ХСН (визначається як послідовність щонайменше двох послідовних значень ФВ ЛШ ≥ 50 % після події) була очевидною для 71,4 % пацієнтів, які отримували трастузумаб. Зворотність легкого симптоматичного та безсимптомного порушення функції лівого шлуночка була продемонстрована у 79,5 % пацієнтів. Приблизно 17 % подій, пов'язаних із порушенням серцевої функції, виникали після завершення лікування трастузумабом.

У пілотних метастатичних дослідженнях внутрішньовенного введення трастузумаба частота розвитку порушення серцевої функції коливалася від 9 % до 12 % при застосуванні трастузумаба в комбінації з паклітакселом порівняно з 1 %–4 % при застосуванні тільки паклітакселу. Для монотерапії цей показник становив 6 %–9 %. Найвищий рівень порушень серцевої діяльності спостерігався у пацієнтів, які отримували трастузумаб одночасно з антрацикліном/циклофосфамідом

Генератор 1.1
Внесок

(27 %), і був значно вищим, ніж при застосуванні лише антрацикліну/циклофосфаміду (7 %–10 %). У подальшому дослідженні з проспективним моніторингом серцевої функції частота розвитку симптоматичної ХСН становила 2,2 % у пацієнтів, які отримували трастузумаб і доцетаксел, порівняно з 0 % у пацієнтів, які отримували лише доцетаксел.

Більшість пацієнтів (79 %), у яких розвинулося порушення серцевої діяльності в цих дослідженнях, відчували покращення після отримання стандартного лікування ХСН.

Реакції, пов'язані з інфузією, алергічні реакції та гіперчутливість

За оцінками, приблизно у 40 % пацієнтів, які отримують лікування трастузумабом, виникають ті чи інші реакції, пов'язані з інфузією. Однак більшість реакцій, пов'язаних з інфузією, є легкими або помірними за інтенсивністю (за шкалою NCI-CTC) і, зазвичай, виникають на початку лікування, тобто під час першої, другої та третьої інфузій, і зменшуються за частотою під час наступних інфузій. Реакції включають озноб, гарячку, задишку, гіпотензію, хрипи, бронхоспазм, тахікардію, зниження насичення киснем, порушення дихання, висип, нудоту, блювання та головний біль (див. розділ 4.4). Частота реакцій, пов'язаних з інфузією, всіх класів варіювала між дослідженнями залежно від показань, методології збору даних і того, чи вводили трастузумаб одночасно з хіміотерапією або як монотерапію.

Тяжкі анафілактичні реакції, що потребують негайного додаткового втручання, можуть виникати зазвичай під час першої або другої інфузії трастузумаба (див. розділ 4.4) і призводили до летального наслідку.

У поодиноких випадках спостерігалися анафілактоїдні реакції.

Гематотоксичність

Дуже часто спостерігалися фебрильна нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та нейтропенія. Частота виникнення гіпопротромбінемії невідома. Ризик нейтропенії може дещо підвищуватися при застосуванні трастузумаба з доцетакселом після терапії антрацикліном.

Легеневі явища

Тяжкі небажані реакції з боку легень виникають у зв'язку із застосуванням трастузумаба і призводять до летального наслідку. До них належать, зокрема, легеневі інфільтрати, гострий респіраторний дистрес-синдром, пневмонія, пневмоніт, плевральний випіт, респіраторний дистрес, гострий набряк легень і дихальна недостатність (див. розділ 4.4).

Детальна інформація про заходи з мінімізації ризиків, які відповідають Плану управління ризиками ЄС, представлена в розділі 4.4 «Попередження та запобіжні заходи».

Імуногенність

У неоад'ювантно-ад'ювантному дослідженні EBC (BO22227) при середньому періоді спостереження понад 70 місяців у 10,1 % (30/296) пацієнтів, які отримували внутрішньовенне лікування трастузумабом, з'явилися антитіла до трастузумаба. Нейтралізуючі антитіла до трастузумаба були виявлені у зразках після базового рівня у 2 із 30 пацієнтів у групі внутрішньовенного введення трастузумаба.

Клінічна значущість цих антитіл невідома. Наявність антитіл до трастузумаба не впливала на фармакокінетику, ефективність (визначається повною патологічною відповіддю [pCR] і виживаністю без подій [EFS]) і безпеку, що визначається появою реакцій, пов'язаних із (ARR) внутрішньовенним введенням трастузумаба.

Немає даних про імуногенність трастузумаба при раку шлунка.

Аннотация 1-5
Резюме

Повідомлення про підозрювані небажані реакції

Повідомлення про підозрювані небажані реакції після реєстрації лікарського засобу є важливим. Це дозволяє здійснювати постійний моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V.

4.9 Передозування

Досвід передозування в клінічних дослідженнях на людях відсутній. Одноразові дози препарату Зерцепак, що перевищують 10 мг/кг, у клінічних дослідженнях не застосовували; підтримуючу дозу 10 мг/кг 3 рази на тиждень після навантажувальної дози 8 мг/кг вивчали у клінічному дослідженні за участю пацієнтів з метастатичним раком шлунка. Переносимість доз до цього рівня була хорошою.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла, код АТХ: L01FD01

Зерцепак є біоподібним лікарським засобом. Детальна інформація доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Трастузумаб — це рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло IgG1 до рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2). Надмірна експресія HER2 спостерігається у 20 %–30 % випадків первинного раку молочної залози. Дослідження показників HER2-позитивності при раку шлунка (РШ) з використанням імуногістохімії (ІНС) і флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) показали, що існує широка варіація HER2-позитивності в діапазоні від 6,8 % до 34,0 % для ІНС і 7,1 % до 42,6 % для FISH. Дослідження показують, що пацієнти з раком молочної залози, чий пухлини мають надмірну експресію HER2, мають скорочене виживання без захворювання порівняно з пацієнтами, чий пухлини не мають надмірної експресії HER2. Позаклітинний домен рецептора (ECD, p105) може потрапляти в кровотік і вимірюватися в зразках сироватки крові.

Механізм дії

Трастузумаб з високою спорідненістю та специфічністю зв'язується з IV субдоменом, юкстамембранною ділянкою позаклітинного домену HER2. Зв'язування трастузумаба з HER2 пригнічує ліганд-незалежну сигналізацію HER2 і запобігає протеолітичному розщепленню його позаклітинного домену - механізму активації HER2. В результаті було показано, що трастузумаб, як в дослідженнях *in vitro*, так і на тваринах, пригнічує проліферацію пухлинних клітин людини, які надмірно експресують HER2. Крім того, трастузумаб є потужним медіатором антитілозалежної клітинної цитотоксичності (АЗКЦ). Показано, що *in vitro* трастузумаб-опосередкований АЗКЦ переважно впливає на ракові клітини, що гіперекспресують HER2, порівняно з раковими клітинами, які не експресують HER2.

Виявлення надекспресії або ампліфікації гена HER2

Виявлення надекспресії або ампліфікації гена HER2 при раку молочної залози

Зерцепак слід застосовувати лише пацієнтам, пухлини яких мають гіперекспресію HER2 або ампліфікацію гена HER2, визначену точним і валідованим аналізом. Гіперекспресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих пухлинних блоків (див. розділ 4.4). Ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою флуоресцентної гібридизації *in*

Гришко Т.Б.
Вексен

situ (FISH) або хромогенної гібридизації *in situ* (CISH) фіксованих блоків пухлини. Пацієнти мають право на лікування препаратом Зерцепак, якщо у них спостерігається сильна гіперекспресія HER2, що визначається як 3+ бали за результатами ІНС або як позитивний результат FISH або CISH.

Для забезпечення точних і відтворюваних результатів тестування повинно проводитися в спеціалізованій лабораторії, яка може забезпечити валідацію процедур тестування.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС наведена в таблиці 2:

Таблиця 2. Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС при раку молочної залози

Бал	Рисунок забарвлення	Оцінка надекспресії HER2
0	Забарвлення не спостерігається або забарвлення мембрани спостерігається у <10 % пухлинних клітин	негативна
1+	Слабке/ледь помітне забарвлення мембрани виявляється у >10% пухлинних клітин. Клітини забарвлені лише в частині своєї мембрани.	негативна
2+	Слабке або помірне повне забарвлення мембрани виявляється у >10% пухлинних клітин.	Неоднозначна
3+	Виразене повне забарвлення мембрани виявляється у >10 % пухлинних клітин.	Позитивна

Загалом FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій хромосоми 17 більше або дорівнює 2, або якщо на одну пухлинну клітину припадає більше 4 копій гена HER2, якщо не використовується контроль хромосоми 17.

Загалом CISH вважається позитивним, якщо є більше 5 копій гена HER2 на ядро більш ніж у 50 % пухлинних клітин.

Щоб отримати повні інструкції щодо виконання та інтерпретації аналізу див. вкладиші до пакетів валідованих аналізів FISH і CISH. Також можуть застосовуватися офіційні рекомендації щодо тестування на HER2.

Для будь-якого іншого методу, який може бути використаний для оцінки білка HER2 або експресії гена, аналізи повинні виконуватися лише лабораторіями, які забезпечують адекватне сучасне виконання перевірених методів. Такі методи повинні бути достатньо прецизійними і точними, щоб продемонструвати гіперекспресію HER2, і повинні дозволяти розрізняти помірну (конгруентну з 2+) і сильну (конгруентну з 3+) гіперекспресію HER2.

Виявлення надлишкової експресії або ампліфікації гена HER2 при раку шлунка

Для виявлення надлишкової експресії або ампліфікації гена HER2 слід використовувати тільки точний і валідований аналіз. ІГХ рекомендується як перший метод дослідження, а у випадках, коли необхідно також визначити статус ампліфікації гена HER2, слід застосувати гібридизацію *in situ*, підсилену сріблом (SISH) або метод FISH. Однак технологія SISH рекомендується для паралельної оцінки гістології та морфології пухлини. Для забезпечення валідації процедур тестування та отримання точних і відтворюваних результатів, тестування HER2 повинно проводитися в лабораторії, укомплектованій кваліфікованим персоналом. Повні інструкції щодо виконання тесту та інтерпретації результатів наведені в інформаційній брошурі, що додається до використовуваних наборів для тестування на HER2.

У дослідженні ToGA (BO18255) пацієнти, чиї пухлини були ІНС3+ або FISH-позитивними, були визначені як HER2-позитивні та, таким чином, включені до дослідження. Виходячи з результатів клінічних випробувань, сприятливі ефекти були обмежені пацієнтами з найвищим рівнем

Андрей 7.5
Результ

надлишкової експресії білка HER2, визначеним балом 3+ за ІНС або 2+ балом за ІНС і позитивним результатом FISH.

У дослідженні порівняння методів (дослідження D008548) спостерігався високий ступінь конкордації (>95 %) методів SISH і FISH для виявлення ампліфікації гена HER2 у пацієнтів з раком шлунка.

Надлишкову експресію HER2 слід виявляти за допомогою імуногістохімічної (ІГХ) оцінки фіксованих блоків пухлини; ампліфікацію гена HER2 слід виявляти за допомогою гібридизації *in situ* з використанням SISH або FISH на фіксованих блоках пухлини.

Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС наведена в таблиці 3: Таблиця 3. Рекомендована система підрахунку балів для оцінки моделей фарбування ІНС при раку шлунка

Бал	Хірургічний зразок - схема фарбування	Біопсійний зразок - схема фарбування	Оцінка надекспресії HER2
0	Відсутність реактивності або мембранної реактивності у <10% пухлинних клітин	Відсутність реактивності або мембранної реактивності в жодній пухлинній клітині	негативна
1+	Слабка/ледь помітна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин; клітини реагують лише на частину своєї мембрани	Скупчення пухлинних клітин зі слабкою/ледь помітною мембранною реактивністю незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	негативна
2+	Слабка або помірна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин	Скупчення пухлинних клітин зі слабкою або помірною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю, незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Неоднозначна
3+	Сильна повна, базолатеральна або латеральна мембранна реактивність у $\geq 10\%$ пухлинних клітин	Скупчення пухлинних клітин з сильною повною, базолатеральною або латеральною мембранною реактивністю, незалежно від відсотка забарвлених пухлинних клітин	Позитивна

Загалом, SISH або FISH вважається позитивним, якщо відношення кількості копій гена HER2 на пухлинну клітину до кількості копій 17 хромосоми більше або дорівнює 2.

Клінічна ефективність та безпека

Метастатичний рак молочної залози

Трастузумаб використовувався в клінічних випробуваннях як монотерапія для пацієнток з МРМЗ, які мають пухлини з надлишковою експресією HER2 і яким не вдалося пройти один або кілька курсів хіміотерапії з приводу метастатичного захворювання (тільки трастузумаб).

Трастузумаб також застосовувався в комбінації з паклітакселом або доцетакселом для лікування пацієнтів, які не отримували хіміотерапію для метастатичного захворювання. Пацієнти, які раніше отримували ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів, отримували паклітаксел (175 мг/м²

Андрійко Т.І.
Результат

інфузійно протягом 3 годин) з трастузумабом або без нього. В опорному дослідженні доцетакселу (100 мг/м², що вводився протягом 1 години) з трастузумабом або без нього, 60 % пацієнтів отримували попередню ад'ювантну хіміотерапію на основі антрациклінів. Пацієнти отримували лікування трастузумабом до прогресування захворювання.

Ефективність трастузумаба в комбінації з паклітакселом у пацієнтів, які не отримували раніше ад'ювантних антрациклінів, не вивчалася. Однак трастузумаб у комбінації з доцетакселом був ефективним у пацієнтів незалежно від того, чи отримували вони раніше ад'ювантні антрацикліни, чи ні.

У методі тестування на гіперекспресію HER2, що використовується для визначення відповідності пацієнтів для участі в основних клінічних дослідженнях монотерапії трастузумабом і трастузумабом у комбінації з паклітакселом, застосовується імуногістохімічне фарбування на HER2 фіксованого матеріалу з пухлин молочної залози за допомогою моноклональних антитіл миші CB11 і 4D5. Ці тканини фіксували у формаліні або фіксуючому розчині Буєна. У цьому дослідницькому клінічному аналізі, проведеному в центральній лабораторії, використовувалася шкала від 0 до 3+. Пацієнти, які були класифіковані як 2+ або 3+ забарвленням, були включені, в той час як ті, що отримали 0 або 1+ за забарвлення, були виключені. У понад 70% пацієнтів спостерігалася гіперекспресія 3+. Дані свідчать про те, що позитивні ефекти були більшими серед пацієнтів із вищим рівнем гіперекспресії HER2 (3+).

Основним методом визначення HER2-позитивності в основному дослідженні доцетакселу з трастузумабом або без нього був імуногістохімічний аналіз. Меншість пацієнтів була протестована за допомогою флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH). У цьому дослідженні 87 % пацієнтів мали захворювання ІНС3+, а 95% пацієнтів мали захворювання ІНС3+ та/або FISH-позитивне.

Щотижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати досліджень ефективності монотерапії та комбінованої терапії наведені в Таблиці 4:

Таблиця 4. Результати ефективності за даними досліджень монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія	Комбінована терапія			
	Трастузумаб ¹ N=172	Трастузумаб у комбінації з паклітаксело м ² N=68	Паклітаксел ² N=77	Трастузумаб у комбінації з доцетаксело м ³ N=92	Доцетаксе л ³ N=94
Частота відповідей (95 % ДІ)	18% (13–25)	49% (36–61)	17% (9–27)	61% (50–71)	34% (25–45)
Середня тривалість відповіді (місяців) (95 % ДІ)	9,1 (5,6–10,3)	8,3 (7,3–8,8)	4,6 (3,7–7,4)	11,7 (9,3–15,0)	5,7 (4,6–7,6)
Медіана ТТР (місяці) (95 % ДІ)	3,2 (2,6–3,5)	7,1 (6,2–12,0)	3,0 (2,0–4,4)	11,7 (9,2–13,5)	6,1 (5,4–7,2)
Медіана виживання (місяці) (95 % ДІ)	16,4 (12,3-не)	24,8 (18,6–33,7)	17,9 (11,2–23,8)	31,2 (27,3–40,8)	22,74
					(19,1–30,8)

ТТР = час до прогресування; «не» вказує на те, що його неможливо оцінити або він ще не

Григорук 7.6
Результат

досягнутий.

1. Дослідження H0649g: Підгрупа пацієнтів з ІНС3+
2. Дослідження H0648g: Підгрупа пацієнтів з ІНС3+
3. Дослідження M77001: Повний набір аналізів (вибірка пацієнтів, яким призначено лікування), результати за 24 місяці

Комбіноване лікування трастузумабом та анастрозолом

Трастузумаб досліджували в комбінації з анастрозолом для лікування першої лінії МРМЗ у пацієнток у постменопаузі з гіперекспресією HER2 і позитивним гормональним рецептором (тобто рецептором естрогену (ER) та/або рецептором прогестерону (PR)). Вживаність без прогресування була вдвічі вищою у групі, де приймали трастузумаб у комбінації з анастрозолом, порівняно з анастрозолом (4,8 місяця порівняно з 2,4 місяця). Щодо інших параметрів, то покращення спостерігалось при застосуванні комбінації: загальна відповідь (16,5 % у порівнянні з 6,7 %); рівень клінічної ефективності (42,7 % у порівнянні з 27,9 %); час до прогресування (4,8 місяців у порівнянні з 2,4 місяцями). Щодо часу до відповіді та тривалості відповіді між групами не було зафіксовано жодної різниці. Середнє загальне виживання було збільшено на 4,6 місяця для пацієнтів у групі комбінованого лікування. Різниця не була статистично значущою, однак більше половини пацієнтів у групі лікування лише анастрозолом перейшли на схему лікування трастузумабом після прогресування захворювання.

Тритижневе дозування при метастатичному раку молочної залози

Результати ефективності непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії підсумовані в таблиці 5:

Таблиця 5. Результати ефективності за результатами непорівняльних досліджень монотерапії та комбінованої терапії

Параметр	Монотерапія		Комбінована терапія	
	Трастузумаб ¹ N=105	Трастузумаб ² N=72	Трастузумаб у комбінації з паклітакселом ³ N=32	Трастузумаб у комбінації з доцетакселом ⁴ N=110
Частота відповідей (95 % ДІ)	24% (15–35)	27% (14–43)	59% (41–76)	73% (63–81)
Середня тривалість відповіді (місяці) (діапазон)	10,1 (2,8–35,6)	7,9 (2,1–18,8)	10,5 (1,8–21)	13,4 (2,1–55,1)
Медіана ТТР (місяці) (95 % ДІ)	3,4 (2,8–4,1)	7,7 (4,2–8,3)	12,2 (6,2-не)	13,6 (11–16)
Медіана виживання (місяці) (95 % ДІ)	не	не	не	47,3 (32-не)

ТТР = час до прогресування; «не» вказує на те, що його неможливо оцінити або він ще не досягнутий.

1. Дослідження WO16229: навантажувальна доза 8 мг/кг, потім 6 мг/кг 3 тижні
2. Дослідження MO16982: навантажувальна доза 6 мг/кг щотижня x 3; потім 6 мг/кг 3 тижні
3. Дослідження BO15935
4. Дослідження MO16419

Місяця прогресування

Андрей Т.Б.
Девелопер

Частота прогресування з боку печінки значно знижувалася у пацієнтів, які отримували комбінацію трастузумаба і паклітакселу, порівняно з лікуванням тільки паклітакселом (21,8 % порівняно з 45,7 %; $p = 0,004$). У більшості пацієнтів, які отримували трастузумаб і паклітаксел, спостерігалася прогресування з боку центральної нервової системи, ніж у тих, хто отримував тільки паклітаксел (12,6 % проти 6,5 %; $p = 0,377$).

Рак молочної залози на ранній стадії (ад'ювантна терапія)

Рак молочної залози на ранній стадії визначається як неметастатична первинна інвазивна карцинома молочної залози.

В умовах ад'ювантної терапії трастузумаб досліджували в 4 великих багатоцентрових рандомізованих дослідженнях.

- Дослідження BO16348 було розроблено для порівняння однорічного та тритижневого лікування трастузумабом із спостереженням за пацієнтами з HER2-позитивним РМЗРС після операції, хіміотерапії та променевої терапії (за наявності). Крім того, було проведено порівняння дворічного лікування трастузумабом та однорічного лікування трастузумабом. Пацієнтам, яким призначили трастузумаб, давали початкову навантажувальну дозу 8 мг/кг, а потім по 6 мг/кг кожні три тижні протягом одного або двох років.
- Дослідження NSABP B-31 та NCCTG N9831, що входять до об'єднаного аналізу, були спрямовані на вивчення клінічної корисності комбінації лікування трастузумабом з паклітакселом після хіміотерапії АС, крім того, у дослідженні NCCTG N9831 також вивчалася послідовне додавання трастузумаба до хіміотерапії АС→Р у пацієнток з HER2-позитивним РМЗРС після хірургічного втручання.
- Дослідження BCIRG 006 було розроблено для вивчення комбінованого лікування трастузумабом з доцетакселом після хіміотерапії АС або в комбінації доцетакселу з карбоплатином у пацієнтів з HER2-позитивним РМЗРС після хірургічного втручання.

Рак молочної залози на ранній стадії в дослідженні HERA обмежувався операбельною, первинною, інвазивною аденокарциномою молочної залози, з позитивними пахвовими вузлами або негативними пахвовими вузлами, якщо пухлини не менше 1 см в діаметрі.

У спільному аналізі досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 РМЗРС обмежувався жінками з операбельним раком молочної залози з високим ризиком, визначеним як HER2-позитивний і позитивний у пахвових лімфатичних вузлах або HER2-позитивний і негативний у лімфатичних вузлах з ознаками високого ризику (розмір пухлини >1 см і ER негативний або розмір пухлини >2 см, незалежно від гормонального статусу).

У дослідженні BCIRG 006 HER2-позитивними вважалися пацієнтки, у яких були виявлені позитивні лімфатичні вузли або пацієнтки з високим ризиком без ураження лімфатичних вузлів (pN0), а також які мали принаймні 1 з наступних факторів: розмір пухлини більше 2 см, негативні рецептори естрогену та прогестерону, гістологічний та/або ядерний ступінь 2–3, або вік до 35 років.

Результати ефективності дослідження BO16348 після 12 місяців* і 8 років** медіани спостереження підсумовані в таблиці 6:

Андрейко Т.В.
Велес

Таблиця 6. Результати ефективності дослідження BO16348

Параметр	Середній термін спостереження 12 місяців*		Середній термін спостереження 8 років**	
	Спостереження N=1693	Трастузумаб 1 рік N = 1693	Спостереження N=1697***	Трастузумаб 1 рік N=1702***
Вживаність без ознак захворювання				
- Кількість пацієнтів з подією	219 (12,9 %)	127 (7,5 %)	570 (33,6 %)	471 (27,7 %)
- Кількість пацієнтів без події	1474(87,1 %)	1566(92,5 %)	1127 (66,4 %)	1231 (72,3 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,54		0,76	
Вживаність без рецидивів				
- Кількість пацієнтів з подією	208 (12,3 %)	113 (6,7 %)	506 (29,8 %)	399 (23,4 %)
- Кількість пацієнтів без події	1485(87,7 %)	1580(93,3 %)	1191 (70,2 %)	1303 (76,6 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,51		0,73	
Вживаність без віддаленого метастазування				
- Кількість пацієнтів з подією	184 (10,9 %)	99 (5,8 %)	488 (28,8 %)	399 (23,4 %)
- Кількість пацієнтів без події	1508(89,1 %)	1594(94,6 %)	1209 (71,2 %)	1303 (76,6 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	< 0,0001		< 0,0001	
Відношення ризиків до спостереження	0,50		0,76	
Загальна виживаність (смертність)				
- Кількість пацієнтів з подією	40 (2,4 %)	31 (1,8 %)	350 (20,6 %)	278 (16,3 %)
- Кількість пацієнтів без події	1653(97,6 %)	1662(98,2 %)	1347 (79,4 %)	1424 (83,7 %)
P-значення в порівнянні зі спостереженням	0,24		0,0005	
Відношення ризиків до спостереження	0,75		0,76	

* Супутня первинна кінцева точка DFS 1 року порівняно зі спостереженням відповідала попередньо визначеній статистичній межі

** Остаточний аналіз (включаючи переведення 52 % пацієнтів з групи спостереження на лікування трастузумабом)

*** Існує розбіжність у загальному розмірі вибірки через невелику кількість пацієнтів, які були рандомізовані після граничної дати для 12-місячного середнього аналізу подальшого спостереження

Результати проміжного аналізу ефективності перевищили попередньо визначену протоколом статистичну межу для порівняння 1-річного застосування трастузумаба та спостереження. Після медіани спостереження протягом 12 місяців коефіцієнт ризику (HR) для виживаності без рецидиву (DFS) становив 0,54 (95% ДІ 0,44, 0,67), що означає абсолютну користь у перерахунку на 2-річний

Андрейко 7.5
Велет

період без захворювання виживаності 7,6 відсоткових пунктів (85,8% у порівнянні з 78,2 %) на користь групи трастузумаба.

Остаточний аналіз був проведений після середнього періоду спостереження протягом 8 років, який показав, що 1 рік лікування трастузумабом пов'язаний зі зниженням ризику на 24 % порівняно лише зі спостереженням (HR = 0,76, 95 % ДІ 0,67, 0,86). Це означає абсолютну перевагу з точки зору 8-річної виживаності без рецидиву у 6,4 відсоткових пунктів на користь 1-річного лікування трастузумабом.

У цьому остаточному аналізі продовження лікування трастузумабом протягом двох років не показало додаткової користі порівняно з лікуванням протягом 1 року [DFS HR у виборці пацієнтів, яким призначено лікування (ITT) 2 роки у порівнянні з 1 роком = 0,99 (95 % ДІ: 0,87, 1,13), р-значення = 0,90 і OS HR = 0,98 (0,83, 1,15); р-значення = 0,78].

Частота виникнення безсимптомного порушення серцевої діяльності була вищою у групі 2-річного лікування (8,1 % порівняно з 4,6 % у групі 1-річного лікування). У більшій кількості пацієнтів спостерігалось принаймні одне побічне явище 3 або 4 ступеня у групі 2-річного лікування (20,4 %) у порівнянні з групою 1-річного лікування (16,3 %).

У дослідженнях NSABP B-31 та NCCTG N9831 трастузумаб застосовували у комбінації з паклітакселом після хіміотерапії АС.

Доксорубіцин і циклофосфамід вводили одночасно за наступною схемою:

- внутрішньовенне введення доксорубіцину в дозі 60 мг/м² кожні 3 тижні протягом 4 циклів.
- внутрішньовенний циклофосфамід, 600 мг/м² протягом 30 хвилин, вводили кожні 3 тижні протягом 4 циклів.

Паклітаксел у комбінації з трастузумабом вводили наступним чином:

- внутрішньовенний паклітаксел - 80 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії, що вводиться щотижня протягом 12 тижнів

або

- внутрішньовенний паклітаксел - 175 мг/м² у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії, що вводиться кожні 3 тижні протягом 4 циклів (у 1-й день кожного циклу).

Результати ефективності спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG 9831 під час остаточного аналізу DFS* підсумовані в таблиці 7. Середня тривалість спостереження становила 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р і 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН.

Таблиця 7. Резюме результатів ефективності за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831 на момент проведення остаточного аналізу DFS*.

Параметр	АС→Р (n=1679)	АС→РН (n=1672)	Відношення ризику в порівнянні з АС→Р (95 % ДІ) р-значення
Виживаність без ознак захворювання	261 (15,5)	133 (8,0)	0,48 (0,39, 0,59)
Кількість пацієнтів з подією (%)			p < 0,0001

Андрей
Девід

Системний рецидив Кількість пацієнтів з подією	193 (11,5)	96 (5,7)	0,47 (0,37, 0,60) p < 0,0001
Смерть (загальне виживання): Кількість пацієнтів з подією	92 (5,5)	62 (3,7)	0,67 (0,48, 0,92) p = 0,014**

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

* За середньої тривалості спостереження 1,8 років для пацієнтів у групі АС→Р і 2,0 роки для пацієнтів у групі АС→РН.

** р-значення для загального виживання не перетнуло заздалегідь визначену статистичну межу для порівняння АС→РН у порівнянні з АС→Р.

Для первинної кінцевої точки, DFS, додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику рецидиву захворювання на 52 %. Відношення ризиків перетворюється на абсолютну перевагу, що виражається в оцінці 3-річної виживаності без рецидиву захворювання, яка становить 11,8 відсоткових пунктів (87,2 % порівняно з 75,4 %) на користь групи АС→РН (трастузумаб).

Під час оновлення даних з безпеки після медіани спостереження протягом 3,5-3,8 років аналіз DFS підтверджує значення користі, показане в остаточному аналізі DFS. Незважаючи на перехресний перехід на лікування трастузумабом у контрольній групі, додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом призвело до зниження ризику розвитку рецидиву захворювання на 52 %. Додавання трастузумаба до хіміотерапії паклітакселом також призвело до зниження ризику летального наслідку на 37 %.

Попередньо запланований остаточний аналіз загальної життєдіяльності за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 було виконано, коли сталося 707 смертей (медіана спостереження 8,3 років в групі АС→РН). Лікування АС→РН призвело до статистично значущого покращення ЗВ порівняно з АС→Р (стратифіковане HR = 0,64; 95 % ДІ [0,55, 0,74]; логарифмічний ранг р-значення < 0,0001). Через 8 років рівень виживаності становив 86,9 % у групі АС→РН і 79,4 % у групі АС→Р, абсолютна користь 7,4 % (95 % ДІ 4,9 %, 10,0 %).

Остаточні результати ЗВ із спільного аналізу досліджень NSABP B-31 і NCCTG N9831 підсумовані в таблиці 8 нижче:

Таблиця 8. Остаточний аналіз загального виживання за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831

Параметр	АС→Р (N=2032)	АС→РН (N=2031)	Р-значення у порівнянні з АС→Р	Відношення ризиків у порівнянні з АС→Р (95%)
Смерть (загальне виживання): Кількість пацієнтів з подією	418 (20,6 %)	289 (14,2 %)	< 0,0001	0,64 (0,55, 0,74)

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; Н: трастузумаб

Аналіз DFS також був проведений при остаточному аналізі ЗВ за результатами спільного аналізу досліджень NSABP B-31 та NCCTG N9831. Оновлені результати аналізу DFS (стратифіковане HR = 0,61; 95 % ДІ [0,54, 0,69]) продемонстрували подібну користь DFS порівняно з остаточним первинним аналізом DFS, незважаючи на те, що 24,8 % пацієнтів у групі АС→Р перейшли на лікування трастузумабом. Через 8 років рівень виживаності без захворювання становив 77,2 % (95 % ДІ: 75,4, 79,1) у групі АС→РН, абсолютна перевага 11,8 % порівняно з групою АС→Р.

Андрейко І.В.
Результат

У дослідженні BCIRG 006 трастузумаб застосовували або в комбінації з доцетакселом після хіміотерапії AC (AC→DH), або в комбінації з доцетакселом і карбоплатином (DCarbH).

Доцетаксел вводили наступним чином:

- внутрішньовенне введення доцетакселу - 100 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 4 циклів (на 2-й день першого циклу доцетакселу, потім у 1-й день кожного наступного циклу)

або

- внутрішньовенне введення доцетакселу - 75 мг/м² у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 1 години кожні 3 тижні протягом 6 циклів (на 2-й день першого циклу, потім у 1-й день кожного наступного циклу)

після чого:

- карбоплатин – при цільовій AUC = 6 мг/мл/хв, вводили шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 30-60 хвилин, повторювали кожні 3 тижні загалом шість циклів

Трастузумаб застосовували щотижня разом із хіміотерапією та 3 рази на тиждень після цього протягом 52 тижнів.

Результати ефективності BCIRG 006 підсумовані в таблицях 9 і 10. Середня тривалість спостереження становила 2,9 років в групі AC→D і 3,0 роки в кожній із груп AC→DH і DCarbH.

Таблиця 9. Огляд аналізів ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з AC→DH

Параметр	AC→D (n=1073)	AC→DH (n=1074)	Відношення ризиків у порівнянні з AC→D (95 % CI) p-значення
Вживаність без ознак захворювання			
Кількість пацієнтів з подією	195	134	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001
Системний рецидив			
Кількість пацієнтів з подією	144	95	0,59 (0,46, 0,77) p < 0,0001
Смерть (загальне виживання)			
Кількість пацієнтів з подією	80	49	0,58 (0,40, 0,83) = 0,0024

AC→D = доксорубіцин у комбінації циклофосфамід, потім доцетаксел;

AC→DH = доксорубіцин у комбінації з циклофосфамідом, потім доцетаксел у комбінації з трастузумабом;

ДІ = довірчий інтервал

Симоні Т.Б.
Лесенко

Таблиця 10. Огляд аналізу ефективності BCIRG 006 AC→D порівняно з DCarbH

Параметр	AC→D (n=1073)	DCarbH (n=1074)	Відношення ризиків в порівнянні з AC→D (95 % ДІ)
Вживаність без ознак захворювання			
Кількість пацієнтів з подією	195	145	0,67 (0,54, 0,83) = 0,0003
Системний рецидив			
Кількість пацієнтів з подією	144	103	0,65 (0,50, 0,84) = 0,0008
Смерть (загальне виживання)			
Кількість пацієнтів з подією	80	56	0,66 (0,47, 0,93) p = 0,0182

AC→D = доксорубіцин у комбінації з циклофосфамідом, потім доцетаксел; DCarbH = доцетаксел, карбоплатин і трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал.

У дослідженні BCIRG 006 для первинної кінцевої точки, DFS, співвідношення ризиків трансформується в абсолютну користь у вигляді оцінки 3-річної виживаності без рецидиву захворювання, яка становить 5,8 відсоткових пунктів (86,7 % у порівнянні з 80,9 %) на користь групи AC→DH (трастузумаб) і 4,6 відсоткових пунктів (85,5 % у порівнянні з 80,9 %) на користь групи DCarbH (трастузумаб) порівняно з групою AC→D.

У дослідженні BCIRG 006 213/1075 пацієнти у групі DCarbH (TCH), 221/1074 пацієнти в групі AC→DH (AC→TH) і 217/1073 у групі AC→D (AC→T) мали статус за оцінкою загального стану за шкалою Карновського ≤90 (80 або 90). У цій підгрупі пацієнтів не було помічено жодної користі щодо виживання без рецидиву (DFS) (співвідношення ризиків = 1,16, 95% ДІ [0,73, 1,83] для DCarbH (TCH) порівняно з AC→D (AC→T); співвідношення ризиків 0,97, 95% ДІ [0,60, 1,55] для AC→DH (AC→TH) у порівнянні з AC→D).

Крім того, був проведений ретроспективний дослідницький аналіз наборів даних клінічних досліджень спільного аналізу (JA) NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, які поєднували події DFS та симптоматичні серцеві події та які підсумовані в Таблиці 11:

Таблиця 11. Результати ретроспективних дослідницьких аналізів клінічних досліджень NSABP B-31/NCCTG N9831* та BCIRG006, що поєднують події DFS та симптоматичні серцеві події

	AC→PH (у порівнянні з AC→P) (NSABP B-31 і NCCTG N9831)*	AC→DH (у порівнянні з AC→D) (BCIRG 006)	DCarbH (у порівнянні з AC→D) (BCIRG 006)
Первинний аналіз ефективності співвідношення ризиків DFS (95 % ДІ) р-значення	0,48 (0,39, 0,59) p < 0,0001	0,61 (0,49, 0,77) p < 0,0001	0,67 (0,54, 0,83) p = 0,0003

Аннотування 7.5
Додаток

Аналіз довгострокової подальшої ефективності** Співвідношення ризиків DFS (95 % ДІ) р-значення	0,61 (0,54, 0,69) p < 0,0001	0,72 (0,61, 0,85) p < 0,0001	0,77 (0,65, 0,90) p = 0,0011
Ретроспективний дослідницький аналіз із DFS та симптоматичними серцевими подіями Довгострокове спостереження** співвідношення ризиків (95 % ДІ)	0,67 (0,60, 0,75)	0,77 (0,66, 0,90)	0,77 (0,66, 0,90)

А: доксорубіцин; С: циклофосфамід; Р: паклітаксел; D: доцетаксел; Carb: карбоплатин; Н: трастузумаб; ДІ = довірчий інтервал

*На момент проведення остаточного аналізу DFS. Середня тривалість спостереження становила 1,8 року

в групі АС → Р і 2,0 роки в групі АС → РН

** Середня тривалість довгострокового спостереження для клінічних досліджень Joint Analysis становила 8,3 роки (діапазон: 0,1–12,1) для групи АС → РН та 7,9 років (діапазон: 0,0–12,2) для групи АС → Р; медіана тривалості довгострокового спостереження в дослідженні BCIRG 006 становила 10,3 роки в обох групах АС → D (діапазон: 0,0–12,6) та групі DCarbH (діапазон: 0,0–13,1), і становила 10,4 роки (діапазон: 0,0–12,7) у групі АС → ДН

Рак молочної залози на ранній стадії (неад'ювантна-ад'ювантна терапія)

Наразі немає результатів, які б порівнювали ефективність трастузумаба, що вводиться з хіміотерапією в ад'ювантній системі, з ефективністю, отриманою в неoad'ювантній/ад'ювантній системі.

У рамках неoad'ювантно-ад'ювантної терапії дослідження MO16432, багатоцентрове рандомізоване дослідження, було розроблено для дослідження клінічної ефективності одночасного застосування трастузумаба з неoad'ювантною хіміотерапією, що включає як антрациклін, так і таксан, з подальшим ад'ювантним трастузумабом, до загальної тривалості лікування 1 рік. У дослідженні брали участь пацієнти з нещодавно діагностованим місцево-поширеним (стадія III) або запальним РМЗРС. Пацієнти з пухлинами HER2+ були рандомізовані для отримання або неoad'ювантної хіміотерапії одночасно з неoad'ювантно-ад'ювантною хіміотерапією трастузумабом, або лише неoad'ювантної хіміотерапії.

У дослідженні MO16432 трастузумаб (навантажувальна доза 8 мг/кг з наступною підтримуючою дозою 6 мг/кг кожні 3 тижні) застосовували одночасно з 10 циклами неoad'ювантної хіміотерапії наступним чином:

- Доксорубіцин 60 мг/м² і паклітаксел 150 мг/м², вводили 3 тижні протягом 3 циклів, після чого паклітаксел 175 мг/м² вводили 3 рази на тиждень протягом 4 циклів, після чого
- CMF на 1 і 8 день кожні 4 тижні протягом 3 циклів, який супроводжувався
- додатковими циклами ад'юванту трастузумаба після операції (до завершення 1 року лікування)

Результати ефективності дослідження MO16432 підсумовані в таблиці 12. Середня тривалість спостереження в групі трастузумаба становила 3,8 років.

Аннико 11
Аннико

Таблиця 12. Результати ефективності дослідження MO16432

Параметр	Хіміотерапія + трастузумаб (n=115)	Тільки хіміотерапія (n=116)	
Вживаність без рецидивів			Відношення ризиків (95 % ДІ)
Кількість пацієнтів з подією	46	59	0,65 (0,44, 0,96) p = 0,0275
Загальна патологічна повна відповідь* (95 % ДІ)	40% (31,0, 49,6)	20,7% (13,7, 29,2)	P = 0,0014
Загальна вживаність			Відношення ризиків (95 % ДІ)
Кількість пацієнтів з подією	22	33	0,59 (0,35, 1,02) p = 0,0555

* визначається як відсутність будь-якого інвазивного раку як у молочній залозі, так і в пахвових вузлах

Абсолютна перевага в 13 відсоткових пунктів на користь групи трастузумаба була оцінена з точки зору 3-річної виживаності без подій (65 % у порівнянні з 52 %).

Метастатичний рак шлунка

Трастузумаб досліджували в одному рандомізованому відкритому дослідженні III фази ToGA (BO18255) у поєднанні з хіміотерапією у порівнянні з тільки хіміотерапією.

Хіміотерапія проводилася наступним чином:

- капецитабін - 1000 мг/м² перорально двічі на добу протягом 14 днів кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з вечора 1-го дня до ранку 15-го дня кожного циклу)

або

- внутрішньовенний 5-фторурацил - 800 мг/м²/добу у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом 5 днів, вводили кожні 3 тижні протягом 6 циклів (з 1-го по 5-й день кожного циклу)

Будь-який з них вводився з:

- цисплатином - 80 мг/м² кожні 3 тижні протягом 6 циклів у 1-й день кожного циклу.

Результати ефективності дослідження BO18225 підсумовані в таблиці 13:

Александр Т.Т.
Василь

Таблиця 13. Результати ефективності дослідження BO18225

Параметр	FP N = 290	FP+ HN = 2 94	HR (95 % ДІ)	p-значення
Загальна виживаність, медіана місяців	11,1	13,8	0,74 (0,60-0,91)	0,0046
Вживаність без прогресування, Медіана місяців	5,5	6,7	0,71 (0,59-0,85)	0,0002
Час до прогресування захворювання, Медіана місяців	5,6	7,1	0,70 (0,58-0,85)	0,0003
Загальна частота відповідей, %	34,5%	47,3%	1,70a (1,22,	0,0017
Тривалість відповіді, Медіана місяців	4,8	6,9	0,54 (0,40-0,73)	< 0,0001

FP + H: Фторпіримідин/цисплатин+ трастузумаб

FP: Фторпіримідин/цисплатин

а Співвідношення ризиків

Для участі в дослідженні були набрані пацієнти, які раніше не отримували лікування HER2-позитивної неоперабельної локально поширеної або рецидивуючої та/або метастатичної аденокарциноми шлунка чи шлунково-стравохідного переходу, що не піддається лікувальній терапії. Первинною кінцевою точкою було загальне виживання, яке визначалося як час від дати рандомізації до дати смерті з будь-якої причини. На момент аналізу загалом померли 349 рандомізованих пацієнтів: 182 пацієнти (62,8 %) у контрольній групі та 167 пацієнтів (56,8 %) у групі лікування. Більшість смертей були спричинені подіями, пов'язаними з основним раком.

Ретроспективний аналіз підгруп свідчить про те, що позитивні ефекти лікування обмежуються цільовим впливом на пухлини з більш високим рівнем білка HER2 (IHC 2+/FISH+ або IHC 3+). Середня загальна виживаність у групі з високою експресією HER2 становила 11,8 місяців у порівнянні з 16 місяцями, HR 0,65 (95 % ДІ 0,51-0,83), а середня виживаність без прогресування становила 5,5 місяців у порівнянні з 7,6 місяців, HR 0,64 (95 % ДІ 0,51-0,79) для FP у порівнянні з FP + H відповідно. Для загальної виживаності HR становило 0,75 (95 % ДІ 0,51-1,11) у групі IHC 2+/FISH+ і HR становило 0,58 (95 % ДІ 0,41-0,81) у групі IHC 3+/FISH+.

У дослідницькому аналізі підгруп, проведеному в дослідженні TOGA (BO18255), не було очевидної користі щодо загальної виживаності при додаванні трастузумаба у пацієнтів із ECOG PS 2 на початку [HR 0,96 (95 % ДІ 0,51-1,79)], не піддається вимірюванню [HR 1,78 (95 % ДІ 0,87-3,66)] і місцево-поширеним захворюванням [HR 1,20 (95 % ДІ 0,29-4,97)].

Діти

Європейське агентство з лікарських засобів відмовилося від зобов'язання надавати результати досліджень із застосуванням трастузумаба в усіх підгрупах дитячої популяції щодо раку молочної залози та шлунка (див. розділ 4.2 для отримання інформації щодо застосування у дітей).

5.2 Фармакокінетичні властивості

Фармакокінетику трастузумаба оцінювали за допомогою аналізу популяційної фармакокінетичної моделі з використанням об'єднаних даних 1582 суб'єктів, включаючи пацієнтів з HER2-позитивним РМЗ, РМЗРС, АГС або іншими типами пухлин та здорових добровольців, у 18 дослідженнях I, II та III фаз, які отримували трастузумаб внутрішньовенно. На двокомпаратментній моделі із паралельним лінійним і нелінійним виведенням із центрального компартменту описували профіль концентрації трастузумаба в залежності від часу. Завдяки нелінійному виведенню загальний кліренс зростав із

Андрей 7.1
Роско

зменшенням концентрації. Таким чином, неможливо визначити постійне значення періоду напіввиведення трастузумаба. $T_{1/2}$ зменшується зі зменшенням концентрації в межах інтервалу дозування (див. таблицю 16). Пацієнти з МРМЗ та РМЗРС мали подібні фармакокінетичні параметри (наприклад, кліренс (CL), об'єм центрального компартменту (V_c)) та прогнозовану популяційну рівноважну експозицію (C_{min} , C_{max} та AUC). Лінійний кліренс становив 0,136 л/добу для МРМЗ, 0,112 л/добу для РМЗРС і 0,176 л/добу для АГС. Значення параметрів нелінійної елімінації становили 8,81 мг/добу для максимальної швидкості виведення (V_{max}) та 8,92 мкг/мл для константи Міхаеліса-Ментена (K_m) для пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС.

Об'єм центрального компартмента становив 2,62 л для пацієнтів з МРМЗ і РМЗРС та 3,63 л для пацієнтів з АГС. У фінальній популяційній ФК-моделі, окрім типу первинної пухлини, маси тіла, рівня аспартатамінотрансферази та альбуміну в сироватці крові, були визначені статистично значущі коваріати, що впливають на експозицію трастузумаба. Однак величина впливу цих коваріатів на експозицію трастузумаба свідчить про те, що ці коваріати навряд чи матимуть клінічно значущий вплив на концентрації трастузумаба.

Прогнозовані значення ФК експозиції для популяції (медіана з 5-95-м процентилем) і значення параметрів ФК при клінічно значущих концентраціях (C_{max} і C_{min}) для пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС, які отримували лікування за затвердженими режимами дозування q1w і один раз на 3 тижні, наведено в таблиці 14 (цикл 1), таблиці 15 (стаціонарний стан) і таблиці 16 (параметри ФК).

Таблиця 14. Прогнозовані популяційні значення ФК експозиції циклу 1 (медіана з 5-95-м процентилем) для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	C_{min} (мкг/мл)	C_{max} (мкг/мл)	AUC _{0-21 днів} (мкг.день/мл)
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	28,7 (2,9–46,3)	182 (134–280)	1376 (728–1998)
	РМЗРС	390	30,9 (18,7–45,5)	176 (127–227)	1390 (1039–1895)
	АГС	274	23,1 (6,1–50,3)	132 (84,2–225)	1109 (588–1938)
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	37,4 (8,7–58,9)	76,5 (49,4–114)	1073 (597–1584)
	РМЗРС	390	38,9 (25,3–58,8)	76,0 (54,7–104)	1074 (783–1502)

Сумсько Т.Т.
Висоць

Таблиця 15. Прогнозовані популяційні значення ФК експозиції в стаціонарному стані (медіана з 5-95-м процентилем) для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	$C_{min,ss}^*$ (мкг/мл)	$C_{max,ss}^{**}$ (мкг/мл)	$AUC_{ss, 0-21 \text{ дні}}$ (мкг.день/мл)	Час до стабільного стану***
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	44,2 (1,8–85,4)	179 (123–266)	1736 (618–2756)	12
	РМЗРС	390	53,8 (28,7–85,8)	184 (134–247)	1927 (1332–2771)	15
	АГС	274	32,9 (6,1–88,9)	131 (72,5–251)	1338 (557–2875)	9
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	63,1 (11,7–107)	107 (54,2–164)	1710 (581–2715)	12
	РМЗРС	390	72,6 (46–109)	115 (82,6–160)	1893 (1309–2734)	14

* $C_{min,ss}$ – C_{min} у рівноважному стані

** $C_{max,ss}$ = C_{max} у рівноважному стані

*** час до 90 % стаціонарного стану

Таблиця 16. Прогнозовані популяційні значення фармакокінетичних параметрів у рівноважному стані для схем внутрішньовенного введення трастузумаба у пацієнтів з МРМЗ, РМЗРС та АГС

Режим	Первинний тип пухлини	N	Загальний діапазон CL становить від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (л/день)	Діапазон $t_{1/2}$ становить від $C_{max,ss}$ до $C_{min,ss}$ (день)
8 мг/кг + 6 мг/кг один раз на 3 тижні	МРМЗ	805	0,183–0,302	15,1–23,3
	РМЗРС	390	0,158–0,253	17,5–26,6
	АГС	274	0,189–0,337	12,6–20,6
4 мг/кг + 2 мг/кг один раз на тиждень	МРМЗ	805	0,213–0,259	17,2–20,4
	РМЗРС	390	0,184–0,221	19,7–23,2

Вимивання трастузумаба

Період вимивання трастузумаба оцінювали після внутрішньовенного введення кожні 1 або 3 тижні за допомогою популяційної ФК моделі. Результати моделювання показують, що принаймні 95 % пацієнтів досягнуть концентрацій <1 мкг/мл (приблизно у 3 % популяції прогнозоване значення $C_{min,ss}$, або приблизно 97 % вимивання) до 7 місяців.

Андрієв 7.1
Результат

Циркулюючий відсічений HER2 ECD (позаклітинний домен)

У дослідницькому аналізі коваріатів з інформацією лише для підгрупи пацієнтів було виявлено, що пацієнти з вищим рівнем HER2-ECD мали швидший нелінійний кліренс (нижчий K_m) ($P < 0,001$). Існувала кореляція між виділеним антигеном і рівнями SGOT/AST; частково вплив виділеного антигену на кліренс можна пояснити рівнями SGOT/AST.

Початкові рівні виділення HER2-ECD, що спостерігалися у пацієнтів з MGC, були порівнянними з такими у пацієнтів з MPM3 і PM3PC, і не спостерігалося явного впливу на кліренс трастузумаба.

5.3 Доклінічні дані з безпеки

У дослідженнях тривалістю до 6 місяців не було доказів гострої або багаторазової токсичності, пов'язаної з багаторазовим прийомом препарату, або репродуктивної токсичності в дослідженнях тератології, дослідженнях жіночої фертильності або пізньої гестаційної токсичності/плацентарного перенесення. Зерцепак не є генотоксичним. Дослідження трегалози, основної допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу, не виявило жодних токсичних ефектів.

Довготривалі дослідження на тваринах для встановлення канцерогенного потенціалу препарату Зерцепак або визначення його впливу на фертильність у чоловіків не проводилися.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перелік допоміжних речовин

L-гістидину гідрохлорид моногідрат

L гістидин

α , α -трегалози дигідрат полісорбат 20

6.2 Несумісність

Цей лікарський засіб не можна змішувати або розводити з іншими лікарськими засобами, окрім тих, що зазначені у розділі 6.6.

Не розбавляйте розчинами глюкози, оскільки це призводить до агрегації білка.

6.3 Термін зберігання

Невідкритий флакон

4 роки.

Після відновлення та розведення

Після асептичного розчинення стерильною водою для ін'єкцій було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність відновленого розчину протягом 48 годин за температури 2°C–8°C.

Після асептичного розведення в поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для ін'єкцій, було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність препарату Зерцепак протягом до 84 днів при 2°C–8°C, 7 днів при 23°C–27°C і 24 години при 30°C.

*Андрей Т.Т.
Векер*

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин і розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Не заморозувати відновлений розчин.

6.4 Особливі застереження щодо зберігання

Зберігати в холодильнику (2°C–8°C).

Умови зберігання відновленого та розведеного лікарського засобу див. у розділі 6.3.

6.5 Характер і вміст контейнера

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 10 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить

60 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 20 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить

150 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Один флакон з прозорого скла типу I об'ємом 50 мл з бромбутиловою гумовою пробкою, що містить

420 мг трастузумаба. У кожній упаковці міститься один флакон.

6.6 Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та іншого поводження

Зерцепак випускається у стерильних, без консервантів, непірогенних, одноразових флаконах.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, при відновленні та розведенні слід дотримуватися належної асептичної техніки. Необхідно подбати про стерильність приготованих розчинів.

Асептична підготовка, обробка та зберігання:

Інфузійна підготовка повинна:

- Інфузійна підготовка повинна: виконуватися навченим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичної підготовки парентеральних препаратів.
- відбуватися в ламінарній витяжці або біологічній шафі з дотриманням стандартних запобіжних заходів для безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами.
- забезпечувати належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій, щоб гарантувати дотримання асептичних умов.

Інструкція з асептичного відновлення:

Нижняк Т.Б.
Директор

- 1) За допомогою стерильного шприца повільно введіть відповідний об'єм (як зазначено нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплексу постачання) у флакон з ліофілізованим Зерцепак, спрямовуючи струмінь у ліофілізований осад. Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.
- 2) Обережно збовтайте флакон, щоб прискорити процес відновлення. НЕ ТРУСИТИ!

Невелике піноутворення продукту після розчинення не є незвичайним. Залиште флакон у спокої приблизно на 5 хвилин. Відновлений препарат Зерцепак має вигляд безбарвного або блідо-жовтого прозорого розчину, в якому практично не повинно бути видимих часток.

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 60 мг 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 3,1 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 8 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 150 мг 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій дає 7,5 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 150 мг.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 420 мг 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 20,6 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 420 мг.

Під час відновлення слід обережно поводитися з препаратом Зерцепак. Надмірне піноутворення під час відновлення або збовтування розчину може призвести до проблем з кількістю препарату Зерцепак, яку можна вилучити з флакона.

Відновлений розчин не можна заморозувати.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначте необхідний об'єм розчину:

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 4 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній щотижневій дозі 2 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (4 мг/кг для навантаження або 2 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 8 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній тритижневій дозі 6 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг для навантаження або 6 мг/кг для підтримання)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід набрати з флакона за допомогою стерильної голки та шприца і додати в пакет для інфузії, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду. Не використовуйте з розчинами, що містять глюкозу (див. розділ 6.2). Пакет слід обережно перевернути, щоб перемішати розчин, щоб уникнути піноутворення.

Александр

Парентеральні лікарські засоби перед введенням слід візуально перевірити на наявність твердих частинок та зміну кольору.

Не було виявлено несумісності між препаратом Зерцепак та поліетиленовими або поліпропіленовими пакетами.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи слід утилізувати відповідно до місцевих вимог.

7. ВЛАСНИК РЕЕСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

8. НОМЕР РЕЕСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/002

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/001

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

EU/1/20/1456/003

9. ДАТА ПЕРШОЇ АВТОРИЗАЦІЇ/ПРОДОВЖЕННЯ СТРОКУ ДІЇ ДОЗВОЛУ

Дата першої авторизації: 27 липня 2020 р.

10. ДАТА РЕДАГУВАННЯ ТЕКСТУ

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

Зимено Т. В.
Генерал

ДОДАТОК II

- A. ВИРОБНИК(И) БІОЛОГІЧНОЇ(ИХ) АКТИВНОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н) ТА ВИРОБНИК(И), ВІДПОВІДАЛЬНИЙ(І) ЗА ВИПУСК ПАРТІЇ**
- B. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ**
- C. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**
- D. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Додаток 7.5
Додаток

А. ВИРОБНИК(И) БІОЛОГІЧНОЇ(ИХ) АКТИВНОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н) ТА ВИРОБНИК(И), ВІДПОВІДАЛЬНИЙ(І) ЗА ВИПУСК ПАРТІЇ

Назва та адреса виробника(ів) біологічно активної(их) речовин(и)

Шанхай Хенліус Біофармасьютікал Ко., Лтд.
Будівля Д, 1289 Їшань Роуд, Шанхай, Китай

Інтас Фармасьютікалз

Лімітед

(Біофармацевтичний

підрозділ)

Ділянка № 423/Р/А, шосе Саркхедж-Бавла,

село Морайя, Талука Сананд,

Ахмедабад- 382213, Гуджарат, Індія

Назва та адреса виробника(ів), відповідального(их) за випуск партії

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

В. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО ПОСТАЧАННЯ ТА ВИКОРИСТАННЯ

Лікарський засіб, що відпускається за рецептом (див. Додаток І: Коротка характеристика лікарського засобу, розділ 4.2).

С. ІНШІ УМОВИ ТА ВИМОГИ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

- **Періодично оновлювані звіти з безпеки (Periodic safety update reports, PSUR)**

Вимоги до подання PSUR для цього лікарського засобу викладені в списку контрольних дат Союзу (список EURD), передбаченому статтею 107с(7) Директиви 2001/83/ЕС, і будь-яких наступних оновленнях, опублікованих на європейському вебпорталі лікарських засобів.

Д. УМОВИ АБО ОБМЕЖЕННЯ ЩОДО БЕЗПЕЧНОГО ТА ЕФЕКТИВНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

- **План управління ризиками (ПУР)**

Власник реєстраційного посвідчення (ВРП) повинен здійснювати необхідну діяльність з фармаконагляду та втручання, деталізовані в узгодженому ПУР, представленому в Модулі 1.8.2 реєстраційного посвідчення, а також у будь-яких узгоджених подальших оновленнях ПУР.

Необхідно подати оновлений ПУР:

- На вимогу Європейського агентства з лікарських засобів;
- Щоразу, коли в систему управління ризиками вносяться зміни, особливо в результаті отримання нової інформації, яка може призвести до значної зміни відношення користь/ризик, або в результаті досягнення важливого етапу (у фармаконагляду або з мінімізації ризиків).

*Михайло І. Г.
Власник*

ДОДАТОК III
МАРКУВАННЯ ТА ІНСТРУКЦІЯ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Анненко І.О.
Анненко

А. МАРКУВАННЯ

Андрей 7-б
Андрей

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ

КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н)

В одному флаконі міститься 60 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Андрієв І.Б.
Директор

Зберігати в холодильнику.

10. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/002

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування щодо невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

*Менімо 1-5
Ресурс*

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Милико 1.5
Всес

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ

КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(ИХ) РЕЧОВИНИ(Н)

В одному флаконі міститься 150 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в холодильнику.

Андрієв І.Б.
Векер

10. ОСОБЛИВІ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/001

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

Андрейко Т.Г.
Векун

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(-И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Димко 1.5
Бесер

ДАНІ, ЩО МАЮТЬ БУТИ ВКАЗАНІ НА ЗОВНІШНЬОМУ ПАКУВАННІ

КАРТОННА УПАКОВКА

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій трастузумаба

2. ОПИС ДІЮЧОЇ(-ИХ) РЕЧОВИНИ(-Н)

В одному флаконі міститься 420 мг трастузумаба. Після відновлення 1 мл концентрату містить 21 мг трастузумаба.

3. ПЕРЕЛІК ДОПОМІЖНИХ РЕЧОВИН

Також містить L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, полісорбат 20, α , α -трегалози дигідрат.

4. ЛІКАРСЬКА ФОРМА І СКЛАД

Порошок для концентрату для розчину для інфузій. 1 флакон

5. СПОСІБ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення. Перед використанням прочитайте листівку-вкладиш.

6. СПЕЦІАЛЬНЕ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ПРО ТЕ, ЩО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НЕОБХІДНО ЗБЕРІГАТИ В НЕДОСТУПНОМУ ДЛЯ ДІТЕЙ МІСЦІ

Зберігати в недоступному для дітей місці.

7. ІНШІ СПЕЦІАЛЬНІ ПОПЕРЕДЖЕННЯ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

8. ТЕРМІН ДІЇ

EXP

9. ОСОБЛИВІ УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ

Зберігати в холодильнику.

Звернуто 1.11
Векер

10. ОСОБЛИВИ ЗАСТЕРЕЖЕННЯ ЩОДО УТИЛІЗАЦІЇ НЕВИКОРИСТАНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ АБО ВІДХОДІВ, ОТРИМАНИХ З ТАКИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ, ЯКЩО НЕОБХІДНО

11. НАЗВА ТА АДРЕСА ВЛАСНИКА РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія

12. НОМЕР РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

EU/1/20/1456/003

13. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

14. ЗАГАЛЬНА КЛАСИФІКАЦІЯ НА ПОСТАЧАННЯ

15. ІНСТРУКЦІЯ ІЗ ВИКОРИСТАННЯ

16. ІНФОРМАЦІЯ НА ШРИФТІ БРАЙЛЯ

Обґрунтування невиключення шрифту Брайля прийнято.

17. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР – 2D ШТРИХ КОД

2D штрих-код з унікальним ідентифікатором включено.

18. УНІКАЛЬНИЙ ІДЕНТИФІКАТОР - ДАНІ, ЯКІ МОЖЕ ПРОЧИТАТИ ЛЮДИНА

PC
SN
NN

Андрейко 1-1
Високий

**МІНІМАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ НА БЕЗПОСЕРЕДНЬО МАЛИХ
УПАКОВКАХ****1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ТА ШЛЯХ(И) ВВЕДЕННЯ**

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату трастузумаба

Внутрішньовенне застосування після відновлення та розведення

2. СПОСІБ ВВЕДЕННЯ**3. ТЕРМІН ДІЇ**

EXP

4. НОМЕР ПАРТІЇ

Lot

5. ВМІСТ ЗА ВАГОЮ, ОБ'ЄМОМ АБО ОДИНИЦЕЮ ВИМІРУ**6. ІНШЕ**

Accord

Андрієвський І.Б.
Векер

В. ІНСТРУКЦІЯ ДО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Аннотация
Доклад

**Інструкція до лікарського засобу засіб Інформація для користувача
Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій
Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій**

трастузумаб

▼ Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дозволить швидко ідентифікувати нову інформацію про безпеку. Щоб допомогти, ви можете повідомити про будь-які виявлені небажані ефекти. Про те, як повідомляти про небажані ефекти, див. наприкінці розділу 4.

Перед початком застосування цього лікарського засобу уважно прочитайте всю інструкцію, оскільки вона містить важливу для вас інформацію.

- Збережіть цю інструкцію. Можливо, вам доведеться перечитати її ще раз.
- Якщо у вас виникли додаткові питання, зверніться до лікаря або фармацевта.
- Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це стосується будь-яких можливих небажаних ефектів, не зазначених у цій брошурі. Див. розділ 4.

Про що йдеться в цій брошурі

1. Що таке Зерцепак і для чого він застосовується
2. Що потрібно знати перед тим, як вам призначать Зерцепак
3. Спосіб застосування
4. Можливі побічні реакції
5. Умови зберігання
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Зерцепак і для чого він застосовується

Зерцепак містить діючу речовину трастузумаб, який є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла приєднуються до специфічних білків або антигенів. Трастузумаб призначений для вибіркового зв'язування з антигеном, який називається рецептором епідермального фактора росту людини 2 (HER2). HER2 міститься у великих кількостях на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їхній ріст. Коли Зерцепак зв'язується з HER2, він зупиняє ріст таких клітин і спричиняє їхню загибель.

Ваш лікар може призначити Зерцепак для лікування раку молочної залози та шлунка, коли:

- у вас діагностовано рак молочної залози на ранній стадії з високим рівнем білка HER2.
- У вас метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, який поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем HER2. Зерцепак можна призначати в комбінації з хіміотерапевтичним препаратом паклітакселом або доцетакселом як перше лікування метастатичного раку молочної залози або його можна призначати окремо, якщо інші методи лікування виявилися неефективними. Він також застосовується в комбінації з лікарськими засобами, які називаються інгібіторами ароматази, у пацієнтів з високим рівнем HER2 і метастатичним раком молочної залози з позитивним гормональним рецептором (рак, чутливий до присутності жіночих статевих гормонів).
- У вас метастатичний рак шлунка з високим рівнем HER2, коли він застосовується в комбінації з іншими протираковими препаратами капецитабіном або 5-фторурацилом і цисплатином.

2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Зерцепак

Не приймайте Зерцепак, якщо

Григорук 7.5
Веніф

- у вас алергія на трастузумаб, на мишачі білки або на будь-який з інших інгредієнтів цього лікарського засобу (перелічені в розділі 6).
- у вас серйозні проблеми з диханням у стані спокою через рак або якщо вам потрібна киснева терапія.
- Попередження та застереження

Ваш лікар буде ретельно контролювати вашу терапію.

Обстеження серця

Лікування препаратом Зерцепак окремо або з таксаном може вплинути на серце, особливо якщо ви коли-небудь приймали антрациклін (таксани та антрацикліни — це два інші види лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку). Внаслідок цього можуть виникнути помірні та тяжкі наслідки, які можуть призвести до смерті. Тому функцію вашого серця перевірятимуть до, під час (кожні три місяці) і після (до двох-п'яти років) лікування препаратом Зерцепак. Якщо у вас розвинулися будь-які ознаки серцевої недостатності (недостатнє перекачування крові серцем), функцію вашого серця можуть перевіряти частіше (кожні шість-вісім тижнів), вам можуть призначити лікування серцевої недостатності або припинити лікування препаратом Зерцепак.

Порадьтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою перед тим, як приймати Зерцепак, якщо:

- у вас була серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевого клапана (шуми в серці), високий артеріальний тиск, ви приймали або приймаєте будь-які лікарські засоби для лікування високого артеріального тиску.
- ви коли-небудь приймали або зараз приймаєте лікарський засіб під назвою доксорубіцин або епірубіцин (лікарські засоби, що застосовуються для лікування раку). Ці лікарські засоби (або будь-які інші антрацикліни) можуть спричинити пошкодження серцевого м'яза та підвищити ризик виникнення проблем із серцем при застосуванні препарату Зерцепак.
- ви страждаєте від задишки, особливо якщо ви зараз приймаєте таксан. Зерцепак може призвести до утруднення дихання, особливо під час його першого застосування. Ситуація може бути серйознішою, якщо ви вже відчуваєте труднощі з диханням. Дуже рідко пацієнти, які мали серйозні труднощі з диханням до початку лікування, помирали, коли їм призначали Зерцепак.
- ви коли-небудь проходили будь-яке інше лікування раку.

Якщо ви приймаєте Зерцепак з будь-яким іншим препаратом для лікування раку, наприклад, паклітакселом, доцетакселом, інгібітором ароматази, капецитабіном, 5-фторурацилом або цисплатином, вам також слід ознайомитися з інструкціями до цих препаратів.

Діти та підлітки

Зерцепак не рекомендується приймати особам молодше 18 років.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо ви приймаєте, нещодавно приймали або можете приймати будь-які інші лікарські засоби.

Для виведення Зерцепаку з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому вам слід повідомити свого лікаря, фармацевта або медсестру, що ви приймали Зерцепак, якщо ви починаєте приймати будь-які нові лікарські засоби протягом 7 місяців після припинення лікування.

Вагітність

- Якщо ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітними або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою, перш ніж приймати цей

Амико Т.І.
Ресурс

- лікарський засіб.
- Під час лікування препаратом Зерцепак та протягом щонайменше 7 місяців після закінчення лікування слід застосовувати ефективні засоби контрацепції.
- Ваш лікар проконсультує вас щодо ризиків та переваг застосування препарату Зерцепак під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Зерцепак, спостерігалось зменшення кількості (амніотичної) рідини, що оточує дитину, яка розвивається в утробі матері. Цей стан може бути небезпечним для вашої дитини в утробі матері і пов'язаний з тим, що легені розвиваються не повністю, що призводить до внутрішньоутробної загибелі плоду.

Період годування груддю

Не годуйте дитину грудьми під час лікування препаратом Зерцепак та протягом 7 місяців після прийому останньої його дози, оскільки Зерцепак може потрапити в організм дитини через грудне молоко.

Перед тим, як приймати будь-які лікарські засоби, проконсультуйтеся з лікарем або фармацевтом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Зерцепак може впливати на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування ви відчуваєте такі симптоми, як запаморочення, сонливість, озноб або лихоманка, ви не повинні керувати автомобілем або працювати з механізмами, поки ці симптоми не зникнуть.

Натрій

Зерцепак містить менше 1 ммоль натрію на дозу, тобто практично не містить натрію.

3. Спосіб застосування

Перед початком лікування лікар визначить кількість HER2 у вашій пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю HER2 будуть отримувати лікування препаратом Зерцепак. Зерцепак повинен призначатися тільки лікарем або медсестрою. Ваш лікар призначить дозу та схему лікування, яка підходить саме *вам*. Доза препарату Зерцепак залежить від маси вашого тіла.

Внутрішньовенний препарат Зерцепак вводиться у вигляді внутрішньовенної інфузії («крапельно») безпосередньо у вену. Перша доза препарату вводиться протягом 90 хвилин, і під час її введення ви перебуватимете під наглядом медичного працівника на випадок виникнення будь-яких побічних ефектів. Якщо перша доза добре переноситься, наступні дози можна вводити протягом 30 хвилин (див. розділ 2 «Попередження та застереження»). Кількість інфузій, які ви отримаєте, залежатиме від вашої реакції на лікування. Ваш лікар обговорить це з вами.

Щоб запобігти помилкам при лікуванні, важливо перевіряти етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готують і вводять, це Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

Зерцепак призначають кожні 3 тижні для лікування раку молочної залози на ранній стадії, метастатичного раку молочної залози та метастатичного раку шлунка. Зерцепак також можна давати раз на тиждень при метастатичному раку молочної залози.

Якщо ви припините прийом препарату Зерцепак

Не припиняйте застосування цього лікарського засобу без попередньої консультації з лікарем. Всі дози слід приймати в потрібний час щотижня або кожні три тижні (залежно від вашого режиму застосування). Це допомагає вашим лікарським засобам працювати якнайкраще.

Для виведення Зерцепаку з вашого організму може знадобитися до 7 місяців. Тому ваш лікар

Андрейко 1-1
Результат

може вирішити продовжити обстеження функцій серця навіть після закінчення лікування.

Якщо у вас виникли додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби, Зерцепак може спричиняти побічні ефекти, хоча вони виникають не у всіх. Деякі з цих побічних ефектів можуть бути серйозними і призвести до госпіталізації.

Серйозні побічні реакції

Під час інфузії препарату Зерцепак може виникнути озноб, лихоманка та інші симптоми, схожі на грип. Вони дуже поширені (можуть впливати на більш ніж 1 з 10 людей). Інші симптоми, пов'язані з інфузією: нудота, блювання, біль, підвищена напруженість м'язів і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищений або знижений артеріальний тиск, порушення серцевого ритму (прискорене серцебиття, тріпотіння або нерегулярне серцебиття), набряк обличчя і губ, висипання і відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути серйозними, тому деякі пацієнти помирали (див. розділ 2 «Попередження та застереження»).

Ці реакції переважно виникають під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельниці» у вену) та впродовж перших кількох годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Протягом інфузії та щонайменше протягом шести годин після початку першої інфузії і протягом двох годин після початку інших інфузій ви перебуватимете під наглядом медичного працівника. Якщо у вас розвинеться реакція, вони сповільнять або припинять інфузію і можуть призначити вам лікування для усунення побічних ефектів. Інфузію можна продовжити після зникнення симптомів.

Іноді симптоми починаються пізніше, ніж через шість годин після початку інфузії. Якщо це сталося з вами, негайно зверніться до лікаря. Іноді симптоми можуть покращуватися, а потім погіршуватися.

Інші серйозні побічні реакції можуть виникнути в будь-який час під час лікування препаратом Зерцепак, не лише пов'язані з інфузією. **Негайно повідомте лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-який з наведених нижче побічних реакцій:**

- Проблеми з серцем можуть іноді виникати під час лікування, іноді після його припинення і можуть бути серйозними. Вони включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення (набряк, почервоніння, жар і біль) слизової оболонки навколо серця і порушення серцевого ритму. Це може призвести до появи таких симптомів, як задишка (включаючи задишку вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках, прискорене серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. розділ 2). Обстеження серця).

Ваш лікар буде регулярно здійснювати моніторинг вашого серця під час і після лікування, але вам слід негайно повідомити лікаря, якщо ви помітите будь-який з перерахованих вище симптомів.

- Синдром лізису пухлини (група метаболічних ускладнень, що виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію і фосфатів у крові та низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати проблеми з нирками (слабкість, задишка, втома та сплутаність свідомості), проблеми з серцем (тремтіння серця або прискорене або уповільнене серцебиття), судоми, блювоту або діарею та поколювання в роті, руках або ногах.

Якщо у вас виникли будь-які з наведених вище симптомів після завершення лікування препаратом Зерцепак, вам слід звернутися до лікаря та повідомити йому, що ви раніше отримували препаратом Зерцепак.

Андрейко Т.Б.
Венер

Інші побічні реакції

Дуже поширені побічні реакції: (можуть впливати на більш ніж 1 з 10 людей).

- інфекції
- діарея
- закреп
- печія (диспепсія)
- виснаження
- шкірний висип
- біль у грудній клітці
- біль у животі
- біль у суглобах
- низький рівень еритроцитів і лейкоцитів (які допомагають боротися з інфекцією), іноді супроводжується лихоманкою
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- слюзоточивість очей
- носова кровотеча
- нежить
- випадіння волосся
- тремор
- приливи
- запаморочення
- захворювання нігтів
- зниження ваги
- втрата апетиту
- неможливість заснути (безсоння)
- зміна смаку
- низький рівень тромбоцитів
- синці
- оніміння або поколювання пальців рук і ніг, яке іноді може поширюватися на решту кінцівок
- почервоніння, набряк або виразки в роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання рук та/або ніг
- утруднене дихання
- головний біль
- кашель
- рвота
- тошнота

Поширені побічні реакції: може вражати до 1 з 10 осіб

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- захворювання нирок
- підвищений м'язовий тонус або напруженість (гіпертонус)
- біль у руках та/або ногах
- сверблячий висип
- сонливість (дрімота)
- геморой

Лікар
Результат

- свербіж
- сухість у роті та шкірі
- сухість в очах
- пітливість
- слабкість і погане самопочуття
- тривожність
- депресія
- астма
- інфекція легень
- захворювання легень
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- акне
- судоми ніг

Непоширені побічні реакції: може вражати до 1 з 100 осіб:

- глухота
- горбистий висип
- хрипи
- запалення або рубцювання легень

Рідкісні побічні реакції: може вражати до 1 з 1000 осіб:

- жовтяниця
- анафілактична реакція

Побічні реакції з невідомою частотою: частота не може бути оцінена з наявних даних

- патологічне або порушене згортання крові
- високий рівень калію
- набряк або кровотеча на задній поверхні очей
- шок
- порушення серцевого ритму
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- аномально низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи на спині
- пошкодження печінки
- набряк обличчя, губ і горла
- ниркова недостатність
- аномально низький рівень рідини навколо дитини в утробі матері
- нездатність легень дитини розвиватися в утробі матері
- патологічний розвиток нирок дитини в утробі матері

Деякі з побічних ефектів, з якими ви стикаєтесь, можуть бути пов'язані з основним онкологічним захворюванням. Якщо ви приймаєте Зерцепак у комбінації з хіміотерапією, деякі з них також можуть бути пов'язані з хіміотерапією.

Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою.

Мисиско 1.5
Ресурс

Повідомлення про побічні реакції

Якщо у вас виникли будь-які небажані ефекти, проконсультуйтеся зі своїм лікарем, фармацевтом або медсестрою. Це стосується будь-яких можливих небажаних ефектів, не зазначених у цій брошурі. Ви також можете повідомити про побічні ефекти безпосередньо через національну систему повідомлень, зазначену в Додатку V. Повідомляючи про побічні ефекти, ви допоможете надати більше інформації про безпеку цього лікарського засобу.

5. Умови зберігання

Зерцепак зберігатиметься медичними працівниками в лікарні або клініці.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на зовнішній картонній упаковці та на етикетці флакона після позначки EXP. Дата закінчення терміну дії відноситься до останнього дня цього місяця.
- Невідкритий флакон слід зберігати в холодильнику (2°C–8°C).
- Не заморозувати відновлений розчин.
- Розчини для інфузій слід застосовувати одразу після розведення. Якщо препарат не використовується негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач.
- Не використовуйте Зерцепак, якщо ви помітили будь-які тверді частинки або зміну кольору перед введенням.
- Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не потрібні. Ці заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад:

- Діюча речовина — трастузумаб. У кожному флаконі міститься одна з перерахованих речовин:
 - 60 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій, або
 - 150 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій, або
 - 420 мг трастузумаба, який необхідно розчинити у 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій.

В отриманому розчині міститься приблизно 21 мг/мл трастузумаба.

- Інші інгредієнти: L-гістидину гідрохлориду моногідрат, L-гістидин, α, α -трегалози дигідрат, полісорбат 20.

Як виглядає Зерцепак та вміст упаковки

Зерцепак — це порошок для приготування концентрату для розчину для внутрішньовенних інфузій, який поставляється у скляному флаконі з гумовою пробкою, що містить 60 мг або 150 мг або 420 мг трастузумаба. Порошок являє собою гранули від білого до блідо-жовтого кольору. У кожній упаковці міститься 1 флакон з порошком.

Андрейко Т.Г.
Андрейко

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
 Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона,
 б.н, Едіфіці Ест 6 поверх,
 08039 Барселона, Іспанія/
 Accord Healthcare S.L.U.
 World Trade Center, Moll de Barcelona,
 s/n, Edifici Est 6ª planta,
 08039 Барселона, Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп.з.о.о
 вул. Лутомерська 50, 95-200 Паб'яніце, Польща /
 Accord Healthcare Polska Sp. z o.o
 ul Lutomierska 50, 95-200 Pabianice, Poland

За будь-якою інформацією про цей лікарський засіб звертайтеся до місцевого представника власника реєстраційного посвідчення:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT / NL
 / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES

Аккорд Хелскеа С.Л.У./Accord Healthcare S.L.U. Тел.: +34 93 301 00 64

EL
 Win Medica A.E.

Тел.: +30 210 7488 821

Дата останнього перегляду.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

Ця інструкція доступна всіма мовами ЄС/ЄЗ на вебсайті Європейського агентства з лікарських засобів.

Наведена нижче інформація призначена лише для медичних працівників або працівників сфери охорони здоров'я

Зерцепак випускається у стерильних, без консервантів, непірогенних, одноразових флаконах.

Щоб запобігти помилкам при лікуванні, важливо перевіряти етикетки на флаконах, щоб переконатися, що лікарський засіб, який готують і вводять, це Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Завжди зберігайте цей лікарський засіб у закритій оригінальній упаковці за температури від 2°C до 8°C у холодильнику.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, при відновленні та розведенні слід дотримуватися належної асептичної техніки. Необхідно подбати про стерильність приготованих розчинів.

Андрейко Т.В.
Левченко

Флакон із препаратом Зерцепак, розведений стерильною водою для ін'єкцій (не входить до комплекту) в асептичних умовах, є хімічно та фізично стабільним протягом 48 годин за температури 2°C–8°C після розчинення, тому його не можна заморозувати.

Після асептичного розведення в поліетиленових або поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9 %) розчин натрію хлориду для ін'єкцій, було продемонстровано хімічну та фізичну стабільність препарату Зерцепак протягом до 84 днів при 2°C–8°C, 7 днів при 23°C–27°C і 24 години при 30°C.

З мікробіологічної точки зору відновлений розчин і розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час і умови зберігання перед застосуванням несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення і розведення відбувалося в контрольованих і валідованих асептичних умовах.

Асептична підготовка, обробка та зберігання:

Інфузійна підготовка повинна:

- Інфузійна підготовка повинна: виконуватися навченим персоналом відповідно до правил належної практики, особливо щодо асептичної підготовки парентеральних препаратів.
- відбуватися в ламінарній витяжці або біологічній шафі з дотриманням стандартних запобіжних заходів для безпечного поводження з внутрішньовенними препаратами.
- забезпечувати належне зберігання приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій, щоб гарантувати дотримання асептичних умов.

Інструкція з асептичного відновлення:

- 1) За допомогою стерильного шприца повільно введіть відповідний об'єм (як зазначено нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплекту постачання) у флакон з ліофілізованим Зерцепак, спрямовуючи струмінь у ліофілізований осад. Слід уникати застосування інших розчинників для відновлення.
- 2) Обережно збовтайте флакон, щоб прискорити процес відновлення. НЕ ТРУСИТИ!

Невелике піноутворення препарату після розчинення не є незвичайним явищем. Залиште флакон у спокої приблизно на 5 хвилин. Відновлений препарат Зерцепак має вигляд безбарвного або блідо-жовтого прозорого розчину, в якому практично не повинно бути видимих часток.

Зерцепак 60 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 60 мг 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 3,1 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 8 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 150 мг 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій дає 7,5 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 150 мг.

Зерцепак 420 мг порошок для концентрату для розчину для інфузій

Розведення флакона 420 мг 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій дає 20,6 мл розчину для одноразового застосування, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумаба, з рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % означає, що з кожного флакона можна вилучити марковану дозу 420 мг.

Гришко 1.5
Василь

Під час відновлення слід обережно поводитися з препаратом Зерцепак. Надмірне піноутворення під час відновлення або збовтування препарату Зерцепак може призвести до проблем з кількістю препарату Зерцепак, яку можна вилучити з флакона.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину

Визначте необхідний об'єм розчину:

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 4 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній щотижневій дозі 2 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг підтримувальна доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

- ґрунтуючись на навантажувальній дозі 8 мг трастузумаба/кг маси тіла або на наступній тритижневій дозі 6 мг трастузумаба/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{Маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримувальна доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Відповідну кількість розчину слід набрати з флакона за допомогою стерильної голки та шприца та додати в поліетиленовий або поліпропіленовий інфузійний пакет, що містить 250 мл 9 мг/мл (0,9 %) розчину натрію хлориду. Не використовуйте з розчинами, що містять глюкозу. Пакет слід обережно перевернути, щоб перемішати розчин, щоб уникнути піноутворення. Перед введенням парентеральні розчини слід візуально перевірити на наявність часток і зміну кольору.

Андрейко Т.В.
Лесенко

**Переклад графічного зображення упаковки лікарського засобу, що
маркетується та планується до ввоза на територію України**

Етикетка – ПЕРВИННА УПАКОВКА

Зерцепак® 150 мг

Порошок для приготування концентрату

Трастузумаб

внутрішньовенне введення після відновлення та розведення

BVBB3297

7006643

Логотип «Аккорд»

85.00 мм x 25.00 мм

Підписано за допомогою електронного підпису: Людмила Новакова (Ludmila Novakova)

Дата: 06.12.2021, 15:01:54 + 01'00'

***На макет упаковки лікарського засобу також наносяться технічні
позначки та вказівки виробника, що стосуються зони для нанесення
номеру серії та терміну придатності***

Людмила Новакова
Генеральний директор

Переклад графічного зображення упаковки лікарського засобу, що маркетується та планується до ввозу на територію України

Пачка – ВТОРИННА УПАКОВКА

Зерцепак® 150 мг

Порошок для концентрату для розчину для інфузій

Трастузумаб

Логотип «Аккорд»

BVBB3298

Зерсепак® 150 мг

порошок для концентрата для розчину для інфузій

Трастузумаб

Для внутрішньовенного застосування тільки після відновлення та розведення

- 1 флакон містить трастузумабу 150 мг. Після розчинення 1 мл концентрату міститься 21 мг трастузумабу.
- Також містить моногідрат гістидину гідрохлориду, гістидин, полісорбат 20 і дигідрат трегалози.
- Перед застосуванням прочитайте листівку-вкладиш.
- Зберігати в недоступному для дітей місці.
- **Зберігати в холодильнику**

1 флакон для ін'єкцій Логотип «Аккорд»

40 x 40 x 75

7006684

Аккорд Хелскеа С.Л.У.
(Accord Healthcare S.L.U.)
Ворлд Трейд Центр,
Молл де Барселона, б/н,
Едіфіці Ест 6 поверх,
08039 Барселона, Іспанія
(World Trade Center, Moll
de Barcelona, s/n, Edifici Est
6a planta, 08039 Barcelona, Spain)
EU/1/20/1456/001

Чеська республіка

Відпуск лікарського засобу здійснюється за рецептом лікаря.

Невикористаний препарат здайте в аптеку.

Код SUKL: 0249784

[Штрихкод]

5 055565 766378

Мишко І.Т.

На макет упаковки лікарського засобу також наносяться технічні позначки та вказівки виробника, що стосуються зони для нанесення номеру серії та терміну придатності

Григорук 7.1
Резерв

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

Аккорд

Зерцепак 60 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 150 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 420 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ, ЯКИЙ ДОДАЄТЬСЯ ДО УПАКОВКИ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Зерцепак 60 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 150 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 420 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

трастузумаб

Цей лікарський засіб підлягає подальшому моніторингу. Це дозволить швидко отримувати нову інформацію про безпечність. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції. Детальніше про повідомлення про побічні реакції див. у пункті 4.8.

Перш ніж застосовувати цей препарат, слід уважно ознайомитись зі змістом листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію

- Слід зберегти цей листок-вкладиш, щоб, у разі необхідності, прочитати його ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до лікаря, медсестри або фармацевта
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, у тому числі побічні ефекти, не вказані у листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Дивіться розділ 4

Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке Зерцепак і для чого його застосовується
2. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Зерцепак
3. Як застосовувати Зерцепак
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати препарат Зерцепак
6. Вміст упаковки та інша інформація

1. Що таке Зерцепак і для чого його застосовується

Зерцепак містить препарат трастузумаб, який є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла зв'язуються зі специфічними білками або антигенами. Трастузумаб призначений для вибіркового зв'язування з антигеном, який називається рецептор епідермального фактору росту людини 2 (HER2). HER2 у великій кількості міститься на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їхній ріст. Коли Зерцепак зв'язується з HER2, ріст цих клітин зупиняється і вони гинуть. Ваш лікар може призначити Зерцепак для лікування раку (злоякісної пухлини) молочної залози або шлунка, якщо

- У вас рання стадія раку молочної залози з високим рівнем білка HER2.
- У вас метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, який поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем білка HER2. Зерцепак може бути призначений у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами паклітаксел або доцетаксел як перше лікування метастатичного раку молочної залози, або може бути призначений окремо, якщо попереднє лікування не було успішним. Його також застосовують у комбінації з препаратами, що називаються інгібіторами ароматази, у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з високим рівнем HER2 і позитивними гормональними рецепторами (рак, чутливий до жіночих статевих гормонів).
- У вас метастатичний рак шлунка з високим рівнем HER2, препарат призначають у комбінації з іншими протираковими препаратами - капецитабіном або фторурацилом і цисплатином.

Ваш лікар
Зерцепак

2. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Зерцепак

Не приймайте Зерцепак, якщо

- у вас алергія на трастузумаб, мишачі білки або будь-який інший інгредієнт, що входить до складу цього лікарського засобу (перелічені в пункті 6)
- у вас серйозні проблеми з диханням навіть у стані спокою через рак або якщо ви потребуєте підтримуючої кисневої терапії.

Застереження та запобіжні заходи

Ваш лікар буде ретельно контролювати ваше лікування.

Обстеження серця

Лікування препаратом Зерцепак окремо або в комбінації з таксанами може вплинути на роботу серця, особливо якщо ви лікувалися антрациклінами в минулому (таксани та антрацикліни - це дві групи лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку). Ці ефекти можуть бути від помірних до тяжких і можуть призвести до смерті. Тому перед початком лікування Зерцепак, під час лікування (кожні три місяці) та після припинення лікування (протягом двох-п'яти років) слід перевіряти функцію серця. Якщо у вас з'являться будь-які ознаки серцевої недостатності (недостатнє перекачування крові через серце), ваше серце можуть перевіряти частіше (кожні шість-вісім тижнів), розпочати лікування серцевої недостатності або припинити лікування препаратом Зерцепак.

Перед тим, як вам буде введено Зерцепак, повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо:

- у вас серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевих клапанів (шуми в серці) або високий кров'яний тиск, або якщо ви приймали чи приймаєте ліки від високого кров'яного тиску.

- Ви проходили або проходите лікування доксорубіцином або епірубіцином (ліки, що використовуються для лікування раку).

Ці ліки (або інші ліки з групи антрациклінів) можуть пошкодити серцевий м'яз і підвищити ризик серцевих ускладнень під час лікування Зерцепак.

- Ви відчуваєте задишку, особливо якщо зараз приймаєте таксан.

Зерцепак може викликати утруднення дихання, особливо при першому застосуванні. Ці труднощі можуть бути серйознішими, якщо у Вас вже була задишка до його прийому. Дуже рідко пацієнти, які вже мали серйозні труднощі з диханням до початку лікування, помирали після прийому Зерцепак.

- Ви коли-небудь отримували будь-яке інше лікування від раку.

Якщо Ви застосовуєте Зерцепак разом з іншим лікарським засобом для лікування раку, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, фторурацил або цисплатин, Вам також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих препаратів.

Діти та підлітки

Лікування препаратом Зерцепак не рекомендується особам віком до 18 років.

Зерцепак та інші лікарські засоби

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру про всі ліки, які ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати.

Для виведення Зерцепак з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру про те, що ви лікувалися Зерцепак, якщо ви починаєте лікування новими ліками протягом 7 місяців після припинення терапії Зерцепак.

Вагітність

- Якщо ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітною, або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою перед застосуванням цього препарату.

- Використовуйте ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Зерцепак та протягом щонайменше 7 місяців після припинення лікування.

- Ваш лікар пояснить вам переваги лікування та можливі ризики, пов'язані з лікуванням Зерцепак під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Зерцепак, спостерігалася

Лішико Т.В.
Медсестра

зменшення кількості (амніотичної) рідини, яка оточує дитину в матці. Цей стан може бути шкідливим для дитини в утробі матері і може призвести до неповного розвитку легенів, що може призвести до смерті плода.

Годування груддю

Не годуйте дитину груддю під час лікування та протягом 7 місяців після припинення лікування Зерцепак, оскільки Зерцепак може потрапити до дитини через молоко.

Порадьтеся з лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати будь-які ліки.

Керування транспортними засобами та обслуговування механізмів

Зерцепак може впливати на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування у вас з'являються такі симптоми, як запаморочення, сонливість, тремор або лихоманка, вам не слід керувати автомобілем або працювати з механізмами, доки симптоми не зникнуть.

Натрій

Зерцепак містить менше 1 ммоль натрію на одну дозу, тобто, практично не містить натрію.

3. Як застосовувати Зерцепак

Перед початком лікування лікар визначить кількість білка HER2 в пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю HER2 будуть лікуватися Зерцепак. Зерцепак може вводити лише лікар або медсестра. Ваш лікар визначить дозу та схему лікування, яка **підходить саме вам**. Доза Зерцепак залежить від маси вашого тіла.

Зерцепак для внутрішньовенного введення вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії («крапельниці») безпосередньо у вену. Перша доза вводиться протягом 90 хвилин, і під час інфузії медичний працівник буде уважно спостерігати за вами на предмет будь-яких побічних ефектів. Якщо ви добре переносите першу дозу, наступні дози можна вводити протягом 30 хвилин (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»). Кількість інфузій Зерцепак залежить від вашої реакції на лікування. Ваш лікуючий лікар проконсультує Вас з цих питань.

Щоб уникнути заміни, важливо перевіряти етикетку флакона, щоб переконатися, що готується і вводиться саме Зерцепак (трастузумаб), а не інший лікарський засіб, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

При ранньому раку молочної залози, метастатичному раку молочної залози та метастатичному раку шлунка Зерцепак призначають один раз на три тижні. При метастатичному раку молочної залози Зерцепак також можна давати один раз на тиждень.

Якщо ви припинили приймати Зерцепак

Не припиняйте прийом цього лікарського засобу без попередньої консультації з лікарем. Усі дози слід приймати через рівні проміжки часу щотижня або кожні 3 тижні (залежно від дозування). Це допомагає лікам працювати належним чином.

Для повного виведення Зерцепак з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому ваш лікар може продовжувати перевіряти роботу вашого серця після припинення лікування.

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі ліки, Зерцепак може мати побічні реакції, але вони можуть виникати не у всіх.

Деякі з цих побічних реакцій можуть бути серйозними і призвести до необхідності госпіталізації.

Серйозні побічні реакції

Під час інфузії Зерцепак можуть виникати озноб, лихоманка та інші гриппоподібні симптоми. Ці побічні ефекти є дуже поширеними (можуть виникати у більш ніж 1 з 10 пацієнтів).

Інші побічні реакції, пов'язані з введенням інфузії, включають: нудоту (відчуття нудоти), блювання, біль, підвищену м'язову напругу і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищення або зниження артеріального тиску, порушення серцевого ритму (прискорене серцебиття, тріпотіння серця або нерегулярне серцебиття), набряк обличчя і губ, висип і відчуття

Григоренко Т.І.
Віщук

втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути тяжкими, і кілька пацієнтів померли (див. пункт 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

Ці ефекти можуть виникати особливо під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельниці» у вену) та протягом перших кількох годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Ви перебуватимете під наглядом лікаря або медсестри під час інфузії, а також протягом щонайменше 6 годин після першої інфузії та 2 годин після початку наступних інфузій. Якщо виникне реакція, вони сповільнять або зупинять інфузію і можуть дати вам ліки для протидії побічним ефектам. Коли симптоми покращаться, інфузію можна буде продовжити.

Іноді симптоми можуть з'явитися більш ніж через 6 годин після початку інфузії. У такому випадку негайно зверніться до лікаря. Іноді симптоми можуть полегшитися, а потім знову погіршитися.

Інші серйозні побічні реакції можуть виникнути в будь-який час в період лікування Зерцпаком, а не тільки безпосередньо під час інфузії. **Негайно повідомте свого лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-який з наведених нижче побічних ефектів:**

- Іноді під час, а іноді і після лікування виникають проблеми з серцем, які можуть бути серйозними. Ці проблеми включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення (набряк, почервоніння, тепло і біль) перикарда та порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів, як утруднене дихання (у тому числі вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках, прискорене серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. пункт 2 «Обстеження серця»).

Ваш лікар буде регулярно контролювати роботу вашого серця під час і після лікування, але вам слід негайно повідомити лікаря, якщо ви помітите будь-який з вищезазначених симптомів.

- Синдром розпаду пухлини (група метаболічних ускладнень, які виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію і фосфатів та низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати проблеми з нирками (слабкість, задишку, втому і сплутаність свідомості), проблеми з серцем (тріпотіння серця, прискорене або уповільнене серцебиття), епілептичні напади, блювоту або діарею, а також поколювання в роті, руках або ногах.

Якщо після припинення прийому Зерцпаку ви спостерігаєте будь-який з вищезазначених симптомів, вам слід звернутися до лікаря і повідомити йому про те, що ви лікувалися Зерцпаком.

Інші побічні реакції

Дуже часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 пацієнта з 10)

- інфекції
- діарея
- запор
- печія (нетравлення)
- втома
- висип на шкірі
- біль у грудях
- біль у животі
- біль у суглобах
- зменшення кількості еритроцитів та лейкоцитів (вони допомагають боротися з інфекціями), іноді з підвищенням температури
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- підвищена сльозотеча
- носові кровотечі
- нежить
- випадіння волосся
- тремор
- припливи
- запаморочення

Ліщенко 1.5
Василь

- порушення нігтів
- втрата ваги
- відсутність апетиту
- інсомнія (безсоння)
- зміна смакового сприйняття
- зменшення кількості тромбоцитів
- синці
- оніміння або поколювання в пальцях рук і ніг, яке у виняткових випадках може поширюватися на решту кінцівки
- почервоніння, набряк або біль у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках та/або ногах
- задишка
- головний біль
- кашель
- блювота
- відчуття блювоти

Часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як у 1 з 10 пацієнтів)

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- порушення роботи нирок
- збільшення м'язового напруження або перенапруження (гіпертонія)
- біль у руках та/або ногах
- свербіж та висип на шкірі
- сонливість (сонливість)
- геморой
- свербіж
- сухість у роті та сухість шкіри
- сухість очей
- пітливість
- відчуття слабкості та загального нездужання
- тривога
- депресія
- астма
- легеневі інфекції
- легеневі розлади
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- прищі
- судоми в нижніх кінцівках

Нечасті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як у 1 з 100 пацієнтів)

- глухота
- шкірний висип з кропив'янкою
- хрипи
- запалення або рубцювання легенів

Рідкісні побічні ефекти (спостерігаються у 1 пацієнта з 1000)

- жовтяниця
- анафілактичні реакції

Побічні реакції з невідомою частотою: частота не може бути визначена на основі наявних даних

- аномальне згортання крові або порушення згортання крові

Андрей І.І.
Василь

- високий рівень калію
- набряк або кровотеча в задній частині ока
- шок
- порушення серцевого ритму
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- аномально низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи
- ураження печінки
- набряк обличчя, губ, горла
- ниркова недостатність
- аномально низька кількість рідини, що оточує дитину в утробі матері
- неспроможність легень дитини розвиватися в утробі матері
- неправильний розвиток нирок дитини в утробі матері.

Деякі з цих побічних реакцій можуть бути спричинені раком. Якщо ви приймаєте Зерцепак у поєднанні з хіміотерапією, деякі побічні реакції також можуть бути спричинені хіміотерапією.

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про це лікаря, фармацевта або медсестру.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про них лікаря, фармацевта або медсестру. Побічні реакції можна повідомляти безпосередньо до Відділу моніторингу побічних реакцій лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних продуктів.

Ал. Єрусалимські 181С

02-222 Варшава

тел.: +48 22 49 21 301

факс: +48 22 49 21 309

вебсайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Завдяки повідомленню про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки використання лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат Зерцепак

Зерцепак буде зберігатися медичними працівниками у медичному закладі.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на коробці та флаконі після напису «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.
- Зберігати невідкритий флакон у холодильнику (2 °C - 8 °C).
- Відновлений розчин не заморожувати.
- Розчини для інфузій слід використовувати одразу після розведення. Якщо лікарський засіб не було використано негайно, за час та умови зберігання після відкриття до застосування несе відповідальність користувач.
- Не застосовуйте Зерцепак, якщо ви помітили будь-які тверді частинки або зміну кольору розчину перед введенням.
- Не викидайте лікарські засоби у каналізацію або разом з побутовими відходами. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати продукти, які ви більше не використовуєте. Ці запобіжні заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

Аннотация 7.6
Аннотация

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад лікарського засобу Зерцепак

- Діюча речовина - трастузумаб. Один флакон містить або
- 60 мг трастузумабу для розведення у 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій, або
- 150 мг трастузумабу для розведення у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій, або
- 420 мг трастузумабу для розведення у 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій.
- Отриманий розчин містить приблизно 21 мг трастузумабу на мілілітр.
- Інші складові: гістидину гідрохлориду моногідрат, гістидин, трегалози дигідрат та полісорбат 20.

Як виглядає Зерцепак і що міститься в упаковці

Зерцепак - це порошок для приготування концентрату для внутрішньовенних інфузій, який постачається у скляному флаконі з гумовою пробкою, що містить 60 мг, 150 мг або 420 мг трастузумабу.

Порошок являє собою гранули від білого до блідо-жовтого кольору. Упаковка містить 1 флакон з порошком.

Власник реєстраційного посвідчення

Акорд Хелскеа С.Л.У
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

Акорд Хелскеа Полска Сп.з.о.о.
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце,
Польща

Дата останнього перегляду листка 11.2021 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

На інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів ця інструкція для медичного застосування доступна всіма офіційними мовами ЄС/ ЕНР.

Наступна інформація призначена виключно для медичних працівників або працівників служби охорони здоров'я.

Зерцепак постачається у стерильних, непірогенних флаконах, що не містять консервантів, для одноразового застосування.

Щоб уникнути помилок при введенні препарату, важливо перевіряти маркування на флаконі, щоб переконатися, що готується і вводиться саме Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

Завжди зберігайте цей препарат в оригінальній герметичній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С у холодильнику.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, для відновлення та розведення слід застосовувати відповідну асептичну техніку. Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованих розчинів.

Вміст флакона Зерцепак, асептично відновлений у стерильній воді для ін'єкцій (не входить до комплексу), є хімічно та фізично стабільним протягом 48 годин після розчинення при зберіганні при температурі 2 °С - 8 °С і не повинен замерзати.

Після асептичного розведення в поліетиленових та поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9%) розчину натрію хлориду для ін'єкцій була продемонстрована хімічна та фізична стабільність

Александр 1.В
Василь

препарату Зерцепак протягом 84 днів при температурі від 2 °С до 8 °С, 7 днів при температурі від 23 °С до 27 °С та 24 годин при температурі 30 °С.

З мікробіологічної точки зору, відновлений розчин та розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час та умови зберігання після відкриття до застосування несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення та розведення були проведені у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Асептичне приготування, застосування та зберігання:

Приготування інфузії повинно

- виконуватися навченим персоналом відповідно до належної практики, особливо у випадку асептичного приготування парентеральних препаратів
- проводитися у ламінарному боксі або біобезпечній шафі з дотриманням звичайних запобіжних заходів для безпечного поводження з препаратами для внутрішньовенних ін'єкцій
- з подальшим відповідним зберіганням приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій для забезпечення дотримання асептичних умов.

Інструкції з асептичного відновлення:

1) За допомогою стерильного шприца повільно ввести відповідний об'єм (див. нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплекту) у флакон з ліофілізованим Зерцепак; спрямувати струмінь розчину безпосередньо на ліофілізований корж. Інші розчини для відновлення не слід використовувати.

2) Обережно по колу збовтайте флакон, щоб сприяти відновленню.

НЕ СТРУШУВАТИ!

Незначне спінювання продукту під час відновлення не є рідкістю.

Дайте флакону відстоятися приблизно 5 хвилин.

Відновлений Зерцепак є безбарвним або жовтуватим прозорим розчином і не повинен містити видимих часток.

Зерцепак 60 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 60 мг у флаконі з 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 3,1 мл розчину для разової дози, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишковий об'єм на 8 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 150 мг у флаконі з 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 7,5 мл разового розчину, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 150 мг.

Зерцепак 420 ма, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 420 мг у флаконі з 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 20,6 мл розчину для одноразового введення, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 420 мг.

З Зерцепаком слід поводитися з особливою обережністю під час відновлення. Значне піноутворення під час відновлення або збовтування відновленого розчину може призвести до труднощів в отриманні відповідної кількості Зерцепак, яку необхідно набрати з флакона.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину:

Визначення об'єму розчину:

- Необхідна початкова доза насичення 4 мг трастузумабу/кг маси тіла або підтримуюча щотижнева доза 2 мг трастузумабу/кг маси тіла:

Об'єм (мл) = маса тіла (кг) × необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг для підтримувальна доза)
21 (мг/мл, концентрація відновленого розчину)

Андрейко Т.І.
Результат

- Необхідна початкова доза насичення становить 8 мг трастузумабу/кг маси тіла або тритижнева підтримуюча доза 6 мг трастузумабу/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \frac{\text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримувальна доза)}}{21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}}$$

Наберіть відповідну кількість розчину зі стерильного флакона з голкою та шприцом і додайте до поліетиленового та поліпропіленового мішка для інфузій обсягом 250 мл (9 мг/мл) 0,9 % розчину натрію хлориду. Не використовуйте розчини, що містять глюкозу.

Обережно переверніть мішок, щоб достатньо перемішати розчин, але уникнути утворення піни. Перед введенням парентеральні розчини слід візуально перевірити на наявність видимих часток або зміни кольору.

Андрейко Т.В.
Лесенко

Переклад листка-вкладиша: Інформація для пацієнта

Аккорд

Зерцепак 60 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 150 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 420 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

ЛИСТОК-ВКЛАДИШ, ЯКИЙ ДОДАЄТЬСЯ ДО УПАКОВКИ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПАЦІЄНТА

Зерцепак 60 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 150 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій

Зерцепак 420 мг порошок для приготування концентрату для розчину для інфузій
трастузумаб

Цей лікарський засіб підлягає подальшому моніторингу. Це дозволить швидко отримувати нову інформацію про безпечність. Просимо медичних працівників повідомляти про будь-які підозри на побічні реакції. Детальніше про повідомлення про побічні реакції див. у пункті 4.8.

Перш ніж застосовувати цей препарат, слід уважно ознайомитись зі змістом листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію

- Слід зберегти цей листок-вкладиш, щоб, у разі необхідності, прочитати його ще раз.
- У разі виникнення додаткових запитань слід звернутися до лікаря, медсестри або фармацевта
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні ефекти, у тому числі побічні ефекти, не вказані у листку-вкладиші, слід повідомити про це лікаря, фармацевта або медичну сестру. Дивіться розділ 4

Зміст листка-вкладиша:

1. Що таке Зерцепак і для чого його застосовується
2. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Зерцепак
3. Як застосовувати Зерцепак
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати препарат Зерцепак
6. Вміст упаковки та інша інформація

3. Що таке Зерцепак і для чого його застосовується

Зерцепак містить препарат трастузумаб, який є моноклональним антитілом. Моноклональні антитіла зв'язуються зі специфічними білками або антигенами. Трастузумаб призначений для вибіркового зв'язування з антигеном, який називається рецептор епідермального фактору росту людини 2 (HER2). HER2 у великій кількості міститься на поверхні деяких ракових клітин, де він стимулює їхній ріст. Коли Зерцепак зв'язується з HER2, ріст цих клітин зупиняється і вони гинуть. Ваш лікар може призначити Зерцепак для лікування раку (злоякісної пухлини) молочної залози або шлунка, якщо

- У вас рання стадія раку молочної залози з високим рівнем білка HER2.
- У вас метастатичний рак молочної залози (рак молочної залози, який поширився за межі первинної пухлини) з високим рівнем білка HER2. Зерцепак може бути призначений у комбінації з хіміотерапевтичними препаратами паклітаксел або доцетаксел як перше лікування метастатичного раку молочної залози, або може бути призначений окремо, якщо попереднє лікування не було успішним. Його також застосовують у комбінації з препаратами, що називаються інгібіторами ароматази, у пацієнтів з метастатичним раком молочної залози з високим рівнем HER2 і позитивними гормональними рецепторами (рак, чутливий до жіночих статевих гормонів).
- У вас метастатичний рак шлунка з високим рівнем HER2, препарат призначають у комбінації з іншими протираковими препаратами - капецитабіном або фторурацилом і цисплатином.

Андрейко Т.І.
Василь

4. Важлива інформація, яку треба знати перед застосуванням препарату Зерцепак

Не приймайте Зерцепак, якщо

- у вас алергія на трастузумаб, мишачі білки або будь-який інший інгредієнт, що входить до складу цього лікарського засобу (перелічені в пункті 6)
- у вас серйозні проблеми з диханням навіть у стані спокою через рак або якщо ви потребуєте підтримуючої кисневої терапії.

Застереження та запобіжні заходи

Ваш лікар буде ретельно контролювати ваше лікування.

Обстеження серця

Лікування препаратом Зерцепак окремо або в комбінації з таксанами може вплинути на роботу серця, особливо якщо ви лікувалися антрациклінами в минулому (таксани та антрацикліни - це дві групи лікарських засобів, що застосовуються для лікування раку). Ці ефекти можуть бути від помірних до тяжких і можуть призвести до смерті. Тому перед початком лікування Зерцепак, під час лікування (кожні три місяці) та після припинення лікування (протягом двох-п'яти років) слід перевіряти функцію серця. Якщо у вас з'являться будь-які ознаки серцевої недостатності (недостатнє перекачування крові через серце), ваше серце можуть перевіряти частіше (кожні шість-вісім тижнів), розпочати лікування серцевої недостатності або припинити лікування препаратом Зерцепак.

Перед тим, як вам буде введено Зерцепак, повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру, якщо:

- у вас серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, захворювання серцевих клапанів (шуми в серці) або високий кров'яний тиск, або якщо ви приймали чи приймаєте ліки від високого кров'яного тиску.

- Ви проходили або проходите лікування доксорубіцином або епірубіцином (ліки, що використовуються для лікування раку).

Ці ліки (або інші ліки з групи антрациклінів) можуть пошкодити серцевий м'яз і підвищити ризик серцевих ускладнень під час лікування Зерцепак.

- Ви відчуваєте задишку, особливо якщо зараз приймаєте таксан.

Зерцепак може викликати утруднення дихання, особливо при першому застосуванні. Ці труднощі можуть бути серйознішими, якщо у Вас вже була задишка до його прийому. Дуже рідко пацієнти, які вже мали серйозні труднощі з диханням до початку лікування, помирали після прийому Зерцепак.

- Ви коли-небудь отримували будь-яке інше лікування від раку.

Якщо Ви застосовуєте Зерцепак разом з іншим лікарським засобом для лікування раку, таким як паклітаксел, доцетаксел, інгібітор ароматази, капецитабін, фторурацил або цисплатин, Вам також слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування цих препаратів.

Діти та підлітки

Лікування препаратом Зерцепак не рекомендується особам віком до 18 років.

Зерцепак та інші лікарські засоби

Повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру про всі ліки, які ви приймаєте, нещодавно приймали або плануєте приймати.

Для виведення Зерцепак з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому повідомте свого лікаря, фармацевта або медсестру про те, що ви лікувалися Зерцепак, якщо ви починаєте лікування новими ліками протягом 7 місяців після припинення терапії Зерцепак.

Вагітність

- Якщо ви вагітні, вважаєте, що можете бути вагітною, або плануєте завагітніти, проконсультуйтеся з лікарем, фармацевтом або медсестрою перед застосуванням цього препарату.

- Використовуйте ефективні засоби контрацепції під час лікування препаратом Зерцепак та протягом щонайменше 7 місяців після припинення лікування.

Михайло Т.І.
Василь

- Ваш лікар пояснить вам переваги лікування та можливі ризики, пов'язані з лікуванням Зерцераком під час вагітності. У рідкісних випадках у вагітних жінок, які приймали Зерцерак, спостерігалось зменшення кількості (амніотичної) рідини, яка оточує дитину в матці. Цей стан може бути шкідливим для дитини в утробі матері і може призвести до неповного розвитку легенів, що може призвести до смерті плода.

Годування груддю

Не годуйте дитину груддю під час лікування та протягом 7 місяців після припинення лікування Зерцераком, оскільки Зерцерак може потрапити до дитини через молоко. Порадьтеся з лікарем або фармацевтом, перш ніж приймати будь-які ліки.

Керування транспортними засобами та обслуговування механізмів

Зерцерак може впливати на вашу здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Якщо під час лікування у вас з'являються такі симптоми, як запаморочення, сонливість, тремор або лихоманка, вам не слід керувати автомобілем або працювати з механізмами, доки симптоми не зникнуть.

Натрій

Зерцерак містить менше 1 ммоль натрію на одну дозу, тобто, практично не містить натрію.

3. Як застосовувати Зерцерак

Перед початком лікування лікар визначить кількість білка HER2 в пухлині. Тільки пацієнти з великою кількістю HER2 будуть лікуватися Зерцераком. Зерцерак може вводити лише лікар або медсестра. Ваш лікар визначить дозу та схему лікування, яка **підходить саме вам**. Доза Зерцераку залежить від маси вашого тіла.

Зерцерак для внутрішньовенного введення вводять у вигляді внутрішньовенної інфузії («крапельниці») безпосередньо у вену. Перша доза вводиться протягом 90 хвилин, і під час інфузії медичний працівник буде уважно спостерігати за вами на предмет будь-яких побічних ефектів. Якщо ви добре переносите першу дозу, наступні дози можна вводити протягом 30 хвилин (див. розділ 2 «Застереження та запобіжні заходи»). Кількість інфузій Зерцераку залежить від вашої реакції на лікування. Ваш лікуючий лікар проконсультує Вас з цих питань.

Щоб уникнути заміни, важливо перевіряти етикетку флакона, щоб переконатися, що готується і вводиться саме Зерцерак (трастузумаб), а не інший лікарський засіб, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекал).

При ранньому раку молочної залози, метастатичному раку молочної залози та метастатичному раку шлунка Зерцерак призначають один раз на три тижні. При метастатичному раку молочної залози Зерцерак також можна давати один раз на тиждень.

Якщо ви припинили приймати Зерцерак

Не припиняйте прийом цього лікарського засобу без попередньої консультації з лікарем. Усі дози слід приймати через рівні проміжки часу щотижня або кожні 3 тижні (залежно від дозування). Це допомагає лікам працювати належним чином.

Для повного виведення Зерцераку з організму може знадобитися до 7 місяців. Тому ваш лікар може продовжувати перевіряти роботу вашого серця після припинення лікування.

Якщо у вас виникнуть додаткові запитання щодо застосування цього лікарського засобу, зверніться до свого лікаря, фармацевта або медсестри.

4. Можливі побічні ефекти

Як і всі ліки, Зерцерак може мати побічні реакції, але вони можуть виникати не у всіх. Деякі з цих побічних реакцій можуть бути серйозними і призвести до необхідності госпіталізації.

Серйозні побічні реакції

Під час інфузії Зерцераку можуть виникати озноб, лихоманка та інші грипоподібні симптоми. Ці побічні ефекти є дуже поширеними (можуть виникати у більш ніж 1 з 10 пацієнтів).

Інші побічні реакції, пов'язані з введенням інфузії, включають: нудоту (відчуття нудоти), блювання, біль, підвищену м'язову напругу і тремтіння, головний біль, запаморочення, утруднене дихання, підвищення або зниження артеріального тиску, порушення серцевого ритму (прискорене

Андрей 7.5
Весь

серцебиття, тріпотіння серця або нерегулярне серцебиття), набряк обличчя і губ, висип і відчуття втоми. Деякі з цих симптомів можуть бути тяжкими, і кілька пацієнтів померли (див. пункт 2 «Застереження та запобіжні заходи»).

Ці ефекти можуть виникати особливо під час першої внутрішньовенної інфузії («крапельниці» у вену) та протягом перших кількох годин після початку інфузії. Зазвичай вони є тимчасовими. Ви перебуватимете під наглядом лікаря або медсестри під час інфузії, а також протягом щонайменше 6 годин після першої інфузії та 2 годин після початку наступних інфузій. Якщо виникне реакція, вони сповільнять або зупинять інфузію і можуть дати вам ліки для протидії побічним ефектам. Коли симптоми покращаться, інфузію можна буде продовжити.

Іноді симптоми можуть з'явитися більш ніж через 6 годин після початку інфузії. У такому випадку негайно зверніться до лікаря. Іноді симптоми можуть полегшитися, а потім знову погіршитися.

Інші серйозні побічні реакції можуть виникнути в будь-який час в період лікування Зерцепаком, а не тільки безпосередньо під час інфузії. **Негайно повідомте свого лікаря або медсестру, якщо ви помітили будь-який з наведених нижче побічних ефектів:**

- Іноді під час, а іноді і після лікування виникають проблеми з серцем, які можуть бути серйозними. Ці проблеми включають ослаблення серцевого м'яза, що може призвести до серцевої недостатності, запалення (набряк, почервоніння, тепло і біль) перикарда та порушення серцевого ритму. Це може призвести до таких симптомів, як утруднене дихання (у тому числі вночі), кашель, затримка рідини (набряки) в ногах або руках, прискорене серцебиття (тріпотіння або нерегулярне серцебиття) (див. пункт 2 «Обстеження серця»).

Ваш лікар буде регулярно контролювати роботу вашого серця під час і після лікування, але вам слід негайно повідомити лікаря, якщо ви помітите будь-який з вищезазначених симптомів.

- Синдром розпаду пухлини (група метаболічних ускладнень, які виникають після лікування раку і характеризуються високим рівнем калію і фосфатів та низьким рівнем кальцію в крові). Симптоми можуть включати проблеми з нирками (слабкість, задишку, втому і сплутаність свідомості), проблеми з серцем (тріпотіння серця, прискорене або уповільнене серцебиття), епілептичні напади, блювоту або діарею, а також поколювання в роті, руках або ногах.

Якщо після припинення прийому Зерцепаку ви спостерігаєте будь-який з вищезазначених симптомів, вам слід звернутися до лікаря і повідомити йому про те, що ви лікувалися Зерцепаком.

Інші побічні реакції

Дуже часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як в 1 пацієнта з 10)

- інфекції
- діарея
- запор
- печія (нетравлення)
- втома
- висип на шкірі
- біль у грудях
- біль у животі
- біль у суглобах
- зменшення кількості еритроцитів та лейкоцитів (вони допомагають боротися з інфекціями), іноді з підвищенням температури
- біль у м'язах
- кон'юнктивіт
- підвищена сльозотеча
- носові кровотечі
- нежить
- випадіння волосся
- тремор
- припливи

Лікар
Василь

- запаморочення
- порушення нігтів
- втрата ваги
- відсутність апетиту
- інсомнія (безсоння)
- зміна смакового сприйняття
- зменшення кількості тромбоцитів
- синці
- оніміння або поколювання в пальцях рук і ніг, яке у виняткових випадках може поширюватися на решту кінцівки
- почервоніння, набряк або біль у роті та/або горлі
- біль, набряк, почервоніння або поколювання в руках та/або ногах
- задишка
- головний біль
- кашель
- блювота
- відчуття блювоти

Часті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як у 1 з 10 пацієнтів)

- алергічні реакції
- інфекції горла
- інфекції сечового міхура та шкіри
- запалення молочної залози
- запалення печінки
- порушення роботи нирок
- збільшення м'язового напруження або перенапруження (гіпертонія)
- біль у руках та/або ногах
- свербіж та висип на шкірі
- сонливість (сонливість)
- геморой
- свербіж
- сухість у роті та сухість шкіри
- сухість очей
- пітливість
- відчуття слабкості та загального нездужання
- тривога
- депресія
- астма
- легеневі інфекції
- легеневі розлади
- біль у спині
- біль у шиї
- біль у кістках
- прищі
- судоми в нижніх кінцівках

Нечасті побічні ефекти (можуть траплятися частіше як у 1 з 100 пацієнтів)

- глухота
- шкірний висип з кропив'янкою
- хрипи
- запалення або рубцювання легенів

Рідкісні побічні ефекти (спостерігаються у 1 пацієнта з 1000)

- жовтяниця
- анафілактичні реакції

Побічні реакції з невідомою частотою: частота не може бути визначена на основі наявних даних

Андрейко Г.Б.
Делег.

- аномальне згортання крові або порушення згортання крові
- високий рівень калію
- набряк або кровотеча в задній частині ока
- шок
- порушення серцевого ритму
- респіраторний дистрес
- дихальна недостатність
- гостре накопичення рідини в легенях
- гостре звуження дихальних шляхів
- аномально низький рівень кисню в крові
- утруднене дихання в положенні лежачи
- ураження печінки
- набряк обличчя, губ, горла
- ниркова недостатність
- аномально низька кількість рідини, що оточує дитину в утробі матері
- неспроможність легень дитини розвиватися в утробі матері
- неправильний розвиток нирок дитини в утробі матері.

Деякі з цих побічних реакцій можуть бути спричинені раком. Якщо ви приймаєте Зерцепак у поєднанні з хіміотерапією, деякі побічні реакції також можуть бути спричинені хіміотерапією.

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про це лікаря, фармацевта або медсестру.

Повідомлення про побічні ефекти

Якщо у вас виникли будь-які побічні реакції, повідомте про них лікаря, фармацевта або медсестру. Так само робіть у випадку будь-яких побічних реакцій, не зазначених у цьому вкладиші. Ви також можете повідомити про побічні реакції безпосередньо у

Державний інститут з контролю за лікарськими засобами, вул. Шробарова, буд. 48

100 41 Прага 10 веб-сайт:

<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Завдяки повідомленню про побічні реакції можна зібрати більше інформації щодо безпеки використання лікарського засобу.

5. Як зберігати препарат Зерцепак

Зерцепак буде зберігатися медичними працівниками у медичному закладі.

- Зберігайте цей лікарський засіб у недоступному для дітей місці.
- Не застосовуйте цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на коробці та флаконі після напису «EXP». Термін придатності відноситься до останнього дня зазначеного місяця.
- Зберігати невідкритий флакон у холодильнику (2 °C - 8 °C).
- Відновлений розчин не заморожувати.
- Розчини для інфузій слід використовувати одразу після розведення. Якщо лікарський засіб не було використано негайно, за час та умови зберігання після відкриття до застосування несе відповідальність користувач.
- Не застосовуйте Зерцепак, якщо ви помітили будь-які тверді частинки або зміну кольору розчину перед введенням.
- Не викидайте лікарські засоби у каналізацію або разом з побутовими відходами. Запитайте свого фармацевта, як утилізувати продукти, які ви більше не використовуєте. Ці запобіжні заходи допоможуть захистити навколишнє середовище.

6. Вміст упаковки та інша інформація

Склад лікарського засобу Зерцепак

- Діюча речовина - трастузумаб. Один флакон містить або
- 60 мг трастузумабу для розведення у 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій, або

Діюча речовина 7.5
Вміст

- 150 мг трастузумабу для розведення у 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій, або
- 420 мг трастузумабу для розведення у 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій.
- Отриманий розчин містить приблизно 21 мг трастузумабу на мілілітр.
- Інші складові: гістидину гідрохлориду моногідрат, гістидин, трегалози дигідрат та полісорбат 20.

Як виглядає Зерцепак і що міститься в упаковці

Зерцепак - це порошок для приготування концентрату для внутрішньовенних інфузій, який постачається у скляному флаконі з гумовою пробкою, що містить 60 мг, 150 мг або 420 мг трастузумабу.

Порошок являє собою гранули від білого до блідо-жовтого кольору. Упаковка містить 1 флакон з порошком.

Власник реєстраційного посвідчення

Аккорд Хелскеа С.Л.У
Ворлд Трейд Сентр,
Молл де Барселона,
б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,
08039 Барселона,
Іспанія

Виробник

Аккорд Хелскеа Полска Сп.з.о.о.
вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце,
Польща

Дата останнього перегляду листка 11.11.2021 р.

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів: <http://www.ema.europa.eu>

На інтернет-сторінці Європейського агентства з лікарських засобів ця інструкція для медичного застосування доступна всіма офіційними мовами ЄС/ ЕНП.

Наступна інформація призначена виключно для медичних рпацівників або працівників служби охорони здоров'я.

Зерцепак постачається у стерильних, непірогенних флаконах, що не містять консервантів, для одноразового застосування.

Щоб уникнути помилок при введенні препарату, важливо перевіряти маркування на флаконі, щоб переконатися, що готується і вводиться саме Зерцепак (трастузумаб), а не інший препарат, що містить трастузумаб (наприклад, трастузумаб емтанзин або трастузумаб дерукстекан).

Завжди зберігайте цей препарат в оригінальній герметичній упаковці при температурі від 2 °С до 8 °С у холодильнику.

Оскільки лікарський засіб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатиків, для відновлення та розведення слід застосовувати відповідну асептичну техніку. Необхідно дотримуватися обережності для забезпечення стерильності приготованих розчинів.

Вміст флакона Зерцепак, асептично відновлений у стерильній воді для ін'єкцій (не входить до комплексу), є хімічно та фізично стабільним протягом 48 годин після розчинення при зберіганні при температурі 2 °С - 8 °С і не повинен замерзати.

Після асептичного розведення в поліетиленових та поліпропіленових пакетах, що містять 9 мг/мл (0,9%) розчину натрію хлориду для ін'єкцій була продемонстрована хімічна та фізична стабільність препарату Зерцепак протягом 84 днів при температурі від 2 °С до 8 °С, 7 днів при температурі від 23 °С до 27 °С та 24 годин при температурі 30 °С.

Андрейко Т. І.
Векер

З мікробіологічної точки зору, відновлений розчин та розчин для інфузій Зерцепак слід використовувати негайно. Якщо препарат не було використано негайно, відповідальність за час та умови зберігання після відкриття до застосування несе користувач, за винятком випадків, коли відновлення та розведення були проведені у контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Асептичне приготування, застосування та зберігання:

Приготування інфузії повинно

- виконуватися навченим персоналом відповідно до належної практики, особливо у випадку асептичного приготування парентеральних препаратів
- проводитися у ламінарному боксі або біобезпечній шафі з дотриманням звичайних запобіжних заходів для безпечного поводження з препаратами для внутрішньовенних ін'єкцій
- з подальшим відповідним зберіганням приготованого розчину для внутрішньовенних інфузій для забезпечення дотримання асептичних умов.

Інструкції з асептичного відновлення:

1) За допомогою стерильного шприца повільно ввести відповідний об'єм (див. нижче) стерильної води для ін'єкцій (не входить до комплекту) у флакон з ліофілізованим Зерцепак; спрямувати струмінь розчину безпосередньо на ліофілізований корж. Інші розчини для відновлення не слід використовувати.

2) Обережно по колу збавтайте флакон, щоб сприяти відновленню.

НЕ СТРУШУВАТИ!

Незначне спінювання продукту під час відновлення не є рідкістю.

Дайте флакону відстоятися приблизно 5 хвилин.

Відновлений Зерцепак є безбарвним або жовтуватим прозорим розчином і не повинен містити видимих часток.

Зерцепак 60 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 60 мг у флаконі з 3,0 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 3,1 мл розчину для разової дози, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишковий об'єм на 8 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 60 мг.

Зерцепак 150 мг, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 150 мг у флаконі з 7,2 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 7,5 мл разового розчину, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 5 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 150 мг.

Зерцепак 420 ма, порошок для концентрату для розчину для інфузій

Відновлення 420 мг у флаконі з 20,0 мл стерильної води для ін'єкцій забезпечить отримання 20,6 мл розчину для одноразового введення, що містить приблизно 21 мг/мл трастузумабу при рН приблизно 6,0. Надлишок об'єму на 3 % гарантує, що з кожного флакона можна отримати заявлену дозу 420 мг.

З Зерцепак слід поводитися з особливою обережністю під час відновлення. Значне піноутворення під час відновлення або збавтування відновленого розчину може призвести до труднощів в отриманні відповідної кількості Зерцепак, яку необхідно набрати з флакона.

Інструкція з асептичного розведення відновленого розчину:

Визначення об'єму розчину:

- Необхідна початкова доза насичення 4 мг трастузумабу/кг маси тіла або підтримуюча щотижнева доза 2 мг трастузумабу/кг маси тіла:

$$\text{Об'єм (мл)} = \text{маса тіла (кг)} \times \text{необхідна доза (4 мг/кг навантажувальна або 2 мг/кг для підтримувальна доза)} \\ 21 \text{ (мг/мл, концентрація відновленого розчину)}$$

- Необхідна початкова доза насичення становить 8 мг трастузумабу/кг маси тіла або тритижнева підтримуюча доза 6 мг трастузумабу/кг маси тіла:

*Використовувати тільки
Зерцепак*

$0.6 \text{ см (мл)} = \text{маса тіла (кг)} \times \text{доза (8 мг/кг навантажувальна або 6 мг/кг підтримувальна доза)}$
21 (мг/мл, концентрація відновленого розчину)

Наберіть відповідну кількість розчину зі стерильного флакона з голкою та шприцом і додайте до поліетиленового та поліпропіленового мішка для інфузій обсягом 250 мл (9 мг/мл) 0,9 % розчину натрію хлориду. Не використовуйте розчини, що містять глюкозу.

Обережно переверніть мішок, щоб достатньо перемішати розчин, але уникнути утворення піни. Перед введенням парентеральні розчини слід візуально перевірити на наявність видимих часток або зміни кольору.

BBBB3687

<u>/Logomun/</u> Mayr-Melnhof Packaging Ireland Limited IDA Industrial Estate, Овенс, Корк, Ірландія P31 CA55 Тел.: +353 21 4850 600		КЛІЄНТ: ACCORD ПОВНИЙ ЗРАЗОК № 1 ДАТА: 14 березня 2023	
Схвалено Клієнтом		Код виробу: BBBB3687	Кольори: 1 ЧОРНИЙ
ДАТА	Підписав: Збігнєв Бриска (Zbigniew Bryska) Дата: 24 березня 2023, 11:29	Робочий номер: 165640	
ACCORD		Фармацевтичний код: не визначено	
ПДПИС		Габарити: 400 x 700 мм	
		Розмір у складеному вигляді: 35 x 70 мм	

УВАГА: Кольори, продемонстровані у цьому пробному зразку – лише в цілях електронної презентації. Для точного співпадиння кольорів – дивіться палітру кольорів компанії Pantone.

ХОЧА компанія «MM Packaging Cork» докладе усіх зусиль, щоб забезпечити точність тексту та фармакодів, головну відповідальність за те, що текст (включаючи текст шрифтом Брайля) та коди є вірними, несуть департамент регулювання та виробничі цехи клієнта. Схвалюючи цей файл, ви підтверджуєте повне затвердження тексту та дизайну.

Збігнєв Бриска
15