

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
ЭРБИТУКС® (ERBITUX®)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Эрбитукс®

Международное непатентованное название: цетуксимаб (cetuximab)

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав

В 1мл раствора содержится:

активное вещество: цетуксимаб 5 мг.

вспомогательные вещества: глицин, полисорбат 80, натрия хлорид, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид 1М, вода для инъекций.

Описание

Прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство, антитела моноклональные

Код АТХ: L01XC06

Фармакологические свойства

Фармакодинамика. Эрбитукс® представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР). Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в развитие клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования. Эрбитукс® связывается с РЭФР с афинностью, которая примерно в 5-10 раз превышает таковую, характерную для эндогенных лигандов. Эрбитукс® блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, что приводит к ингибированию функций рецепторов. Далее он индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к отрицательной регуляции рецептора. Эрбитукс® также сенсibiliзирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих РЭФР опухолевых клеток. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* Эрбитукс® ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих РЭФР. *In vitro* Эрбитукс® ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и блокирует миграцию эндотелиальных клеток. *In vivo* Эрбитукс® ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей. Эрбитукс® не связывается с другими рецепторами, принадлежащими к семейству HER. Протоонкоген KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен) является нисходящим центральным преобразователем сигнала для РЭФР. В опухолях активация KRAS РЭФР приводит к усилению пролиферации, продукции про-ангиогенных факторов. KRAS один из наиболее часто встречающихся активированных онкогенов при раке. Мутации KRAS гена происходят в активном участке (кодоне 12 и 13) в результате активации KRAS протеина независимо от РЭФР сигнала. При метастатическом колоректальном раке KRAS мутация встречается в 30-50% случаев.

Появление анти-химерных антител у человека (АХАЧ) является результатом воздействия класса химерных антител. Современные данные по выработке АХАЧ ограничены. В целом, измеряемые титры АХАЧ выявляются у 3,4% изученных больных с частотами от 0% до 9,6 % в исследованиях с подобными показаниями. Появление АХАЧ не коррелировано с развитием реакций гиперчувствительности или любыми другими нежелательными эффектами препарата Эрбитукс®.

Фармакокинетика. Внутривенные инфузии препарата Эрбитукс® продемонстрировали дозо-зависимую фармакокинетическую при еженедельном введении препарата в дозах от 5 до 500 мг/м² площади поверхности тела.

При назначении препарата Эрбитукс® в исходной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела средний объем распределения был примерно эквивалентным области сосудов, кровоснабжающих пораженный участок (2,9 л/м² в диапазоне от 1,5 до 6,2 л/м²). Средние значения $C_{\max}$ находились в интервале 185 ± 55 мкг/мл. Средний клиренс соответствовал 0,022 л/ч/м² площади поверхности тела. Эрбитукс® имеет продолжительный период полувыведения с варьированием значений в диапазоне от 70 до 100 часов в указанной дозе. Сывороточные концентрации препарата Эрбитукс® достигали стабильных значений через три недели применения препарата Эрбитукс® в режиме монотерапии. Среднее значение максимальной концентрации препарата Эрбитукс® составляло 155,8 мкг/мл через 3 недели и 151,6 мкг/мл через 8 недель, в тоже время, соответствующее среднее значение сниженных концентраций составляло 41,3 и 55,4 мкг/мл, соответственно. В исследовании по комбинированному назначению препарата Эрбитукс® с иринотеканом среднее значение снижения концентраций соответствовало 50,0 мкг/мл через 12 недель и 49,4 мкг/мл через 36 недель.

Описаны несколько путей, которые могут вносить свой вклад в метаболизм антител. Все эти пути включают биodeградацию антител до более мелких молекул, то есть малых пептидов или аминокислот.

Фармакокинетика в специальных популяциях.

Фармакокинетические характеристики препарата Эрбитукс® не зависят от расы, пола, возраста, функции почек и печени.

Показания к применению

- метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией;
- монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана;
- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Противопоказания

- выраженная (3 или 4 степени) гиперчувствительность к цетуксимабу;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: при нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению

препарата Эрбитукс® при показателях билирубина превышающих верхнюю границу нормы (ВГН) более чем в 1,5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1,5 превышающих ВГН в настоящее время нет), угнетении костно-мозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте. Рекомендован контроль и электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии препаратом Эрбитукс® и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипокальциемии (вследствие диареи), гипомagneмии, гипокалиемии.

Способ применения и дозы

Эрбитукс® вводится в виде внутривенной инфузии со скоростью не более чем 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном.

При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60 минутной инфузии.

Колоректальный рак

У пациентов с метастатическим колоректальным раком Эрбитукс® используется в комбинации с химиотерапией или в виде монотерапии. Рекомендовано, чтобы определение мутационного статуса KRAS проводилось имеющий опыт лабораторией, используя валидационные тест-методы.

При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз, изложенных в информации о данном лекарственном препарате

Химиотерапевтический препарат вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Плоскоклеточный рак головы и шеи

При применении препарата Эрбитукс® в сочетании с лучевой терапией, лечение препаратом Эрбитукс® рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®.

У пациентов при рецидивирующем и/или метастатическом плоскоклеточном раке головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования заболевания.

Рекомендации по корректировке дозового режима.

При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI-CTC) применение препарата Эрбитукс® необходимо прервать. Возобновление терапии допускается только в случае разрешения реакции до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения уровня дозы.

При вторичном или третичном развитии тяжелых кожных реакций, применение препарата Эрбитукс® снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить на более низком

дозовом уровне (200 мг/м^2 поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м^2 – после третьего), если реакция разрешилась до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию препаратом Эрбитукс® следует прекратить.

Рекомендации по использованию препарата Эрбитукс®.

Эрбитукс® вводится внутривенно с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса.

Для вливания необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9% раствором натрия хлорида.

Эрбитукс® совместим с:

- ⇒ полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов,
- ⇒ полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, полиолефиновыми или полиуретановыми инфузионными системами,
- ⇒ полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.

Эрбитукс® нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Введение в системе с инфузионным насосом или гравитационной капельницей. Перед введением необходимое количество препарата с помощью стерильного шприца (минимальный объем 50 мл) переносится из флаконов в стерильный контейнер или мешок для инфузионных растворов. Используя гравитационную капельницу или инфузионный насос установить скорость введения в соответствии с рекомендациями.

Введение в системе со шприцевым насосом. Перед введением необходимое количество препарата из флакона набирается в стерильный шприц. Шприц с раствором препарата устанавливается в шприцевой насос, затем инфузионная система подсоединяется к шприцу. Установить скорость введения в соответствии с указаниями и начать инфузию. Повторить процедуру до полного вливания рассчитанного объема препарата.

Раствор препарата Эрбитукс® не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических компонентов в связи с чем, при обращении с ним следует строго соблюдать правила асептики. Препарат рекомендуется использовать как можно быстрее после вскрытия флакона.

Если препарат не был использован сразу, время и условия хранения готового к применению препарата перед использованием зависят от пользователя и, в норме, не должны превышать 24 часа при температуре $+2 - +8^\circ\text{C}$.

При употреблении препарат сохраняет свои химические и биохимические свойства в течение 48 часов при $+25^\circ\text{C}$.

Побочное действие

Основные побочные действия препарата Эрбитукс® – кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомагнемия - у 10% пациентов и инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов - более чем в 10% случаев, инфузионные реакции с выраженными симптомами - примерно 1% случаев.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Эрбитукс®, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), крайне редко ($< 1/10000$).

Со стороны нервной системы:

часто- головная боль;

Со стороны органов зрения: часто- конъюнктивиты, нечасто – блефариты, кератиты;

Со стороны дыхательной системы: нечасто- легочная эмболия;

Со стороны пищеварительной системы: часто- диарея, тошнота, рвота;

Со стороны кожи и подкожных структур:

очень часто - кожные реакции (акне-подобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например, паронихия). В 15% кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима);

суперинфекции кожных повреждений с установленной частотой (нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях могут привести к развитию суперинфекций, которые могут привести к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки, рожиному воспалению или к потенциально смертельно-опасным осложнениям таким как, стафилококковый эпидермальный некролиз - синдром Лайелла, или сепсису);

Со стороны метаболизма и питания:

очень часто - гипомagnesемия, часто - дегидратация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса;

Со стороны сосудистой системы:

нечасто - тромбоз глубоких вен

Общие нарушения и условия изменения назначения:

очень часто - легкие или средней тяжести инфузионные реакции (слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, головокружение, одышка);

мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению;

часто - выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий, основной механизм развития этих реакций не установлен, возможно, некоторые из них могут носить анафилактикоидную/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок), в редких случаях - стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца, апатия;

Со стороны гепато-билиарной системы: очень часто повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.

Передозировка

Случаи передозировки не описаны. В настоящее время ограничен опыт применения разовых доз, которые бы превышали 400 мг/м² площади поверхности тела или последующего еженедельного применения доз выше, чем 250 мг/м² площади поверхности тела.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Применение препарата Эрбитукс® в комбинации с инфузией фторурацила по сравнению с применением только фторурацила может вызвать повышение частоты возникновения коронарной ишемии и тромбоза вплоть до инфаркта миокарда, а также ладонно-подошвенного синдрома.

При совместном назначении препарата Эрбитукс® и иринотекана изменений фармакокинетических параметров обоих препаратов не наблюдалось.

Других исследований по взаимодействию препарата Эрбитукс® у человека не проводилось.

Из-за отсутствия данных исследований по совместимости смешивать Эрбитукс® с другими лекарственными препаратами запрещается. Применение препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе платины в сравнении с применением только препаратов платины увеличивает частоту выраженной нейтропении, которая может сопровождаться сопутствующими инфекционными осложнениями как фебрильная нейтропения, пневмония или сепсис.

Особые указания

Терапию препаратом Эрбитукс® следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов.

При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 часа после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения. Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения препаратом Эрбитукс® и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

Особое внимание следует уделять пациентам с заболеваниями сердца и легких в анамнезе.

Описаны отдельные случаи интерстициальных легочных нарушений, для которых не было выявлено причинной взаимосвязи с применением препарата Эрбитукс®. В случае развития интерстициальных нарушений легких на фоне терапии препаратом Эрбитукс®, лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

Грудное вскармливание на фоне терапии препаратом Эрбитукс® и в течение 2 месяцев после приема последней дозы препарата противопоказано.

При возникновении кожных реакций 3-4 степени доза и режим введения препарата Эрбитукс® должны быть скорректированы в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

При использовании препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению химиотерапевтического препарата.

К настоящему времени накоплен опыт применения препарата только у больных с адекватным уровнем функционирования почек и печени (уровни креатинина сыворотки и билирубина не превышали верхнюю границу нормы более чем в 1,5 раза, а уровень трансаминаз более чем в 5 раз).

Применение цетуксимаба не было изучено также у больных с угнетением костно-мозгового кроветворения, т.е. при уровне гемоглобина < 9 г/дл, содержании лейкоцитов $< 3\,000$ /мкл, абсолютном числе нейтрофилов $< 1\,500$ /мкл и числе тромбоцитов $< 100\,000$ /мкл.

Безопасность и эффективность препарата Эрбитукс® у детей не изучена.

Во время лечения препаратом Эрбитукс® а также на протяжении как минимум 2 месяцев после необходимо использовать надежные методы контрацепции.

При применении препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе платины частота и выраженность гипокальциемии может усиливаться.

Пациенты, получающие Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе платины, имеют больший риск выраженной нейтропении, которая может сопровождаться сопутствующими инфекционными осложнениями как фебрильная нейтропения, пневмония или сепсис. Тщательный мониторинг рекомендован у таких пациентов, в особенности тех, которые имели опыт кожных повреждений, мукозита, диареи, которые могут способствовать возникновению инфекций.

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, влияющие на его способность к концентрации и быстроту реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/10 мл, 100 мг/ 20 мл, 250 мг/ 50мл, 500мг/ 100 мл во флакон бесцветного стекла тип I с пробкой из бромбутиловой резины, покрытой тефлоном; по 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в местах недоступных детям.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Мерк КГаА, 64293 Дармштадт, Франкфуртерштрассе 250, Германия

Адрес для предъявления претензий:

Представительство

Фармоникс Лимитед, Великобритания

Московская область, Рублево-Успенское ш.,

село Усово, стр.100

Тел/факс (495) 234 20 90

Представитель компании



Е.П.Петрова

