

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Эрбитукс®

наименование лекарственного препарата

раствор для инфузий 5 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

Мерк КГаА, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 4

Дата внесения Изменения « ____ » 040814 20__ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологические свойства Фармакодинамика. Эрбитукс® представляет собой химерное моноклональное антитело IgG1направленное 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	Фармакологические свойства Фармакодинамика Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG1, специфично связывающееся с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR). Сигнальные пути EGFR вовлечены в контроль процессов выживания клетки, клеточного цикла, ангиогенеза, миграции клеток и клеточной инвазии/метастазирования. Аффинность связывания цетуксимаба с EGFR приблизительно в 5 – 10 раз выше, чем у эндогенных лигандов, что приводит к блокированию функции последнего. Цетуксимаб индуцирует интернализацию EGFR, что может приводить к ингибированию

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 с 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

функции рецептора. Цетуксимаб также сенсibiliзирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих EGFR опухолевых клеток (антитело-опосредованная клеточная цитотоксичность, ADCC).

Цетуксимаб не связывается с другими рецепторами семейства HER.

Белок, являющийся продуктом экспрессии протонкогенов RAS (саркомы крыс), играет центральную роль в передаче сигнала от EGFR. В опухолях, характеризующихся активацией генов RAS посредством EGFR, отмечается повышение пролиферации, выживаемости клеток и продукции про-ангиогенных факторов.

RAS является одним из наиболее часто активированных семейств онкогенов в опухолях человека. Мутации генов RAS, в частности в экзонах 2, 3 и 4 генов KRAS и NRAS, приводят к конституциональной активации белков RAS, не зависящей от сигнального пути EGFR.

В экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* цетуксимаб ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих EGFR. В экспериментах *in vitro* цетуксимаб ингибирует продукцию факторов ангиогенеза опухолевыми клетками и блокирует миграцию клеток эндотелия. В экспериментах *in vivo* цетуксимаб ингибирует экспрессию ангиогенных факторов опухолевыми клетками и вызывает снижение неоваскуляризации и метастазирования опухоли.

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 фармакокинетику 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_{тах} находились в интервале 185±55 мкг/мл. Средний клиренс соответствовал 0,022 л/ч/м²

Иммуногенность.

Продукция антихимерных антител человека (АХАЧ) является эффектом моноклональных химерных антител, свойственных данному фармакотерапевтическому классу. В настоящее время данные о продукции АХАЧ ограничены. В целом, поддающиеся измерению титры АХАЧ обнаруживаются у 3,4 % включенных в исследование пациентов; в исследованиях препарата при применении по целевому показанию данное значение варьирует от 0 % до 9,6 %. Окончательных данных о нейтрализующем эффекте АХАЧ в отношении цетуксимаба в настоящее время не получено. Продукция АХАЧ не коррелирует с частотой реакций гиперчувствительности, а также любых других нежелательных эффектов цетуксимаба.

Фармакокинетика

Внутривенные инфузии цетуксимаба продемонстрировали дозо-зависимость параметров фармакокинетики цетуксимаба при еженедельном введении в дозах от 5 мг/м² до 500 мг/м² площади поверхности тела. При введении цетуксимаба в исходной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела средний объем распределения цетуксимаба был примерно эквивалентен области сосудов, кровоснабжающих пораженный участок (2,9 л/м², в диапазоне от 1,5 л/м² до 6,2 л/м²). Среднее значение максимальной концентрации цетуксимаба в плазме крови (C_{тах}) составило 185 мкг/мл ±55 мкг/мл. Среднее значение клиренса соответствовало

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.

0,022 л/час на м² площади поверхности тела.

При введении препарата в расчетной дозе цетуксимаб обладает длительным периодом полувыведения в диапазоне от 70 до 100 часов. Концентрации цетуксимаба в плазме крови достигали стабильных значений на неделе 3 применения препарата в режиме монотерапии. C_{max} цетуксимаба составляло 155,8 мкг/мл на неделе 3 и 151,6 мкг/мл – на неделе 8, при этом средние значения минимальной концентрации (C_{min}) составляли 41,3 мкг/мл и 55,4 мкг/мл, соответственно. В исследовании по комбинированному применению препарата Эрбитукс® с иринотеканом C_{min} цетуксимаба соответствовали 50,0 мкг/мл на неделе 12 и 49,4 мкг/мл – на неделе 36.

Описаны несколько путей, благодаря которым осуществляется метаболизм антител. Все эти пути включают этап деградации антител до более мелких молекул.

Фармакокинетика в специальных популяциях.

Фармакокинетические характеристики цетуксимаба не зависят от расы, пола, возраста.

Фармакокинетика у детей.

В исследовании I фазы, в которое включались дети (в возрасте от 1 до 18 лет) с рефрактерными солидными опухолями, цетуксимаб вводился в комбинации с иринотеканом. Полученные значения параметров фармакокинетики цетуксимаба были сравнимы с аналогичными у взрослых.

Показания

- метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией;
- монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности прешествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также 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

Показания к применению

- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолинат с оксалиплатином;
- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR и «диким» типом генов RAS в качестве монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе иринотекана и оксалиплатина а также при непереносимости иринотекана;
- местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Противопоказания

- выраженная (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу;
- беременность;
- период кормления грудью;
- детский возраст до 18 лет (эффективность и

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 костномозгового 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 диарреи), гипомегниемии, гипокалиемии.

Раздел отсутствует

безопасность применения не установлены);

- применение препарата Эрбитукс® в комбинации с оксалиплатин-содержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS.

Перед началом комбинированной терапии необходимо оценить противопоказания к применению сопутствующих химиопрепаратов и лучевой терапии

С осторожностью

При нарушениях функции печени и/или почек, угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, пожилом возрасте.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

EGFR вовлечен в процесс эмбрионального развития. Ограниченные наблюдения у животных свидетельствуют о проникновении цетуксимаба и других антител класса IgG₁ через плацентарный барьер. Тератогенное действие препарата не обнаружено. Однако наблюдалось дозозависимое увеличение частоты выкидышей. Данные по применению препарата в период беременности у человека ограничены, поэтому применение препарата Эрбитукс® в период беременности противопоказано.

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 работы лабораторией, используя валидационные тест-методы.

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

Грудное вскармливание в период лечения препаратом Эрбитукс® и в течение 2 месяцев после введения последней дозы препарата противопоказано, так как неизвестно проникает ли препарат Эрбитукс® в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Терапию препаратом Эрбитукс® необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Во время инфузии и в течение не менее 1 часа после ее окончания необходим тщательный мониторинг состояния пациента. Должно быть подготовлено оборудование для проведения реанимационных мероприятий.

Перед первой инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами. Премедикацию рекомендуется проводить также перед всеми последующими инфузиями.

При всех показаниях Эрбитукс® вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/м² площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

Колоректальный рак

У пациентов с мКРР препарат Эрбитукс®

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 с рецидивирующим и/или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, у которых химиотерапия не дала результатов, Эрбитукс® также используется в качестве монотерапии, с дальнейшим продолжением лечения до появления признаков прогрессирования

применяется в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии.

Перед первым применением препарата Эрбитукс® следует определить статус мутаций генов RAS (KRAS и NRAS). Данное исследование должно проводиться в лаборатории, имеющей опыт проведения таких тестов, с использованием валидированных методов определения статуса мутаций генов KRAS и NRAS в экзонах 2, 3 и 4.

При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз совместно назначаемых химиотерапевтических препаратов, приведенных в инструкциях по их применению. В любом случае, данные препараты не должны вводиться 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

У пациентов с местнораспространенным ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется совместно с лучевой терапией. Рекомендуется начинать лечение препаратом Эрбитукс® за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать его до окончания лучевой терапии.

У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ препарат Эрбитукс® применяется в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Препарат

заболевания. <u>Рекомендации по коррективке дозового режима.</u> 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/м² поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м² – 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. <u>Рекомендации по использованию препарата Эрбитукс®.</u> Эрбитукс® вводится внутривенно с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса.	Эрбитукс® используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапевтические препараты не должны вводиться ранее, чем через 1 час после окончания инфузии препарата Эрбитукс®. У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, у которых химиотерапия не дала результатов, препарат Эрбитукс® применяется в режиме монотерапии. Терапию препаратом Эрбитукс® рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания. <u>Рекомендации по коррекции режима дозирования.</u> При развитии тяжелой кожной реакции (3 или 4 степени по шкале токсичности Национального института рака США) применение препарата Эрбитукс® необходимо прервать. Лечение может быть возобновлено после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2 степени. Если тяжелая кожная реакция возникла впервые, лечение можно продолжить в прежней дозе. В случае повторного развития тяжелой кожной реакции препарат Эрбитукс® снова должен быть временно отменен. Лечение может быть возобновлено только в сниженной дозе (200 мг/м² – после второй реакции и 150 мг/м² – после третьей реакции) после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2 степени. Если тяжелая кожная реакция возникла в четвертый раз или не разрешилась до уровня, соответствующего 2 степени, на фоне
--	---

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, поливинилхлоридными, 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

перерыва в лечении, дальнейшее применение препарата Эрбитукс® противопоказано.

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и способам введения.

Препарат Эрбитукс® 5 мг/мл вводится внутривенно с помощью инфузионной помпы, гравитационной капельной системы или шприцевой помпы. Препарат Эрбитукс® совместим только со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. Препарат Эрбитукс® не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Для инфузии следует использовать отдельную инфузионную систему, в конце инфузии систему следует промыть стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида для инъекций. Эрбитукс® 5 мг/мл совместим с:

- полиэтиленовыми (ПЭ), этилвинилацетатными (ЭВА) или поливинилхлоридными (ПВХ) пакетами для инфузионных растворов;
- полиэтиленовыми (ПЭ), полиуретановыми (ПУ), этилвинилацетатными (ЭВА), поливинилхлоридными (ПВХ) или полиолефиновыми (ПТП) инфузионными системами;
- полипропиленовыми (ПП) шприцами для шприцевой помпы.

Необходимо соблюдать осторожность, обеспечивая асептические условия при приготовлении раствора для инфузий.

Эрбитукс® 5 мг/мл следует разводить следующим способом:

Для введения в системе с инфузионной помпой

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°C.

При употреблении препарат сохраняет свои химические и биохимические свойства в течение 48 часов при +25°C.

или гравитационной капельной системой (в стерильном растворе 0,9 % натрия хлорида):

возьмите пакет со стерильным раствором 0,9 % натрия хлорида для инфузионных растворов *подходящего* объема. Рассчитайте необходимый объем препарата Эрбитукс®. Удалите с помощью стерильного шприца и подходящей иглы лишний объем раствора натрия хлорида из пакета. Возьмите подходящий стерильный шприц и присоедините соответствующую иглу. Наберите требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона и перенесите в пакет для инфузионных растворов. Повторите эту процедуру до достижения расчетного объема препарата. Подсоедините инфузионную систему и заполните ее разведенным препаратом Эрбитукс® перед началом инфузии. Для введения препарата используйте гравитационную капельную систему или инфузионную помпу. Установите и контролируйте скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными выше.

Для введения в системе с инфузионной помпой или гравитационной капельной системой (без разведения): рассчитайте необходимый объем препарата Эрбитукс®. Возьмите подходящий стерильный шприц (объемом не менее 50 мл) и присоедините к нему соответствующую иглу. Наберите требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона. Перенесите набранный объем препарата Эрбитукс® в стерильный вакуумный контейнер или пакет для инфузионных растворов. Повторите эту

процедуру до достижения расчетного объема препарата. Подсоедините инфузионную систему и заполните ее препаратом Эрбитукс® перед началом инфузии. Для введения препарата используйте гравитационную капельную систему или инфузионную помпу. Установите и контролируйте скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными выше..

Для введения в системе с шприцевой помпой:

рассчитайте необходимый объем препарата Эрбитукс®. Возьмите подходящий стерильный шприц и присоедините к нему соответствующую иглу. Наберите требуемый объем препарата Эрбитукс® из флакона. Отсоедините иглу и вставьте шприц в шприцевую помпу. Подсоедините инфузионную систему к шприцу, установите и контролируйте скорость введения в соответствии с рекомендациями. Перед началом инфузии заполните инфузионную систему препаратом Эрбитукс® или стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. При необходимости, повторите эту процедуру до достижения расчетного объема.

Химическая и физическая стабильность препарата Эрбитукс® в процессе его использования была продемонстрирована в течение 48 часов при температуре 25 °С, если раствор готовят как описано выше.

Препарат Эрбитукс® не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических веществ, поэтому при обращении с ним и при подготовке инфузии

Побочное действие

Основные побочные действия препарата Эрбитукс® – кожные реакции, отмечаемые у 80% пациентов, гипомегнемия - 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;

следует строго соблюдать правила асептики. Настоятельно рекомендуется использовать препарат непосредственно после вскрытия флакона. Если раствор не используется немедленно, ответственность за его хранение и дальнейшее использование несет пользователь. Срок хранения не должен превышать 24 часов при температуре 2-8 °С.

Побочное действие

Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у $>80\%$ пациентов; гипомегнемия, отмечающаяся у $>10\%$ пациентов; и инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности у $>10\%$ пациентов выраженной степени – у $>1\%$ пациентов.

Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Эрбитукс®. Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: 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 $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: головная боль.

Частота неизвестна: асептический менингит.

Нарушения со стороны органа зрения:

Часто: конъюнктивит.

Нечасто: блефарит, кератит (в т.ч. язвенный).

Нарушения со стороны дыхательной

<i>Со стороны пищеварительной системы:</i> часто- диарея, тошнота, рвота; <i>Со стороны кожи и подкожных структур:</i> 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 коррективке дозового режима); суперинфекции кожных повреждений с неуставленной частотой (нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях могут привести к развитию суперинфекций, которые могут привести к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки, рожистому воспалению или к потенциально смертельно-опасным осложнениям таким как, стафилококковый эпидермальный некролиз - синдром Лайелла, или сепсису); <i>Со стороны метаболизма и питания:</i> очень часто- гипомагниемия, часто- дегидротация, гипокальциемия, анорексия со снижением веса; <i>Со стороны сосудистой системы:</i>	<i>системы, органов грудной клетки и средостения:</i> Нечасто: легочная эмболия. Редко: интерстициальная болезнь легких. <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:</i> Часто: диарея, тошнота, рвота. <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:</i> Очень часто: кожные реакции. Кожные реакции могут развиваться более, чем у 80% пациентов (главным образом, акнеподобная сыпь и/или менее часто кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз или поражение ногтей, например, паронихия). Приблизительно 15 % кожных реакций носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз. Большинство кожных реакций развиваются в течение первых трех недель терапии и обычно разрешаются без последствий после отмены препарата, при соблюдении рекомендаций по коррективке режима дозирования. Очень редко: синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз. Частота неизвестна: суперинфекция кожных поражений (поражения кожи, индуцированные применением препарата, могут привести к развитию суперинфекций, которые могут вызывать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожу или приводить к потенциально смертельно-опасным осложнениям таким, как стафилококковый токсический эпидермальный синдром,
---	---

нечасто- тромбоз глубоких вен <i>Общие нарушения и условия изменения назначения:</i> 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 анафилактоидную/анафилактическую природу, включающие в себя бронхоспазм, крапивницу, снижение или повышение артериального давления, потерю сознания или шок, в редких случаях отмечается, стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца; <i>Со стороны гепато-билиарной системы:</i> очень часто повышение уровня АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы.	некротический фасциит или сепсис). <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания:</i> Очень часто: гипомагниемия. Часто: дегидратация, в том числе в результате диареи или мукозита, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела. <i>Нарушения со стороны сосудистой системы:</i> Нечасто: тромбоз глубоких вен. <i>Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата:</i> Очень часто: инфузионно-зависимые реакции легкие и средней степени тяжести (встречаются преимущественно в связи с первым введением препарата Эрбитукс® и сопровождаются повышением температуры тела, ознобом, головокружением или одышкой); мукозиты, в некоторых случаях тяжелые. Мукозиты могут привести к носовому кровотечению. Часто: тяжелые инфузионно-зависимые реакции (в редких случаях могут приводить к летальному исходу, обычно развиваются в течение 1-ого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий). Хотя механизм развития этих реакций не установлен, возможно некоторые из них могут иметь анафилактоидную или анафилактическую природу и могут проявляться бронхоспазмом, крапивницей, повышением или снижением артериального давления, потерей сознания или шоком, в редких случаях наблюдается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка
--	--

сердца; утомляемость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Очень часто: повышение уровня аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ).

Комбинированная терапия:

При применении цетуксимаба в комбинации с химиопрепаратами необходимо также изучить инструкцию по применению данных препаратов.

При применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины возможно повышение частоты выраженной лейкопении или выраженной нейтропении и, в связи с этим, повышение частоты инфекционных осложнений, таких как фебрильная нейтропения, пневмония и сепсис, по сравнению с монотерапией на основе препаратов платины.

При применении цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами отмечалось повышение частоты ишемии миокарда, в том числе инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также ладонно-подошвенного синдрома (ладонно-подошвенной эритродизестезии) по сравнению с монотерапией фторпиримидинами.

При применении цетуксимаба в комбинации с местной лучевой терапией на область головы и шеи отмечалось развитие дополнительных нежелательных эффектов, типичных для лучевой терапии, таких как мукозит, лучевой дерматит, дисфагия или лейкопения,

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 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

преимущественно проявляющаяся в виде лимфоцитопении. В рамках рандомизированного контролируемого клинического исследования, в которое было включено 424 пациента, частота выраженного острого лучевого дерматита и мукозита, а также отсроченных нежелательных эффектов лучевой терапии, была несколько выше у пациентов, получавших лучевую терапию в комбинации с цетуксимабом, чем у получавших только лучевую терапию.

Передозировка

В настоящее время существует ограниченный опыт применения однократных доз выше чем 400 мг/м² площади поверхности тела или еженедельного применения доз выше, чем 250 мг/м² площади поверхности тела.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

При применении препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапевтическими средствами следует изучить инструкции по применению соответствующих препаратов.

Цетуксимаб в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины в сравнении с применением только препаратов платины увеличивает частоту выраженной лейкопении или выраженной нейтропении, которые могут сопровождаться сопутствующими инфекционными осложнениями, в частности фибрильной нейтропенией, пневмонией и

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

сепсисом (см. также раздел «Особые указания»).

Применение цетуксимаба в комбинации с фторпиримидинами по сравнению с применением только фторпиримидинов вызывало повышение частоты возникновения ишемии миокарда, в том числе инфаркта миокарда и застойной сердечной недостаточности, а также частоты ладонно-подошвенного синдрома.

При совместном применении цетуксимаба и иринотекана изменений фармакокинетических параметров обоих лекарственных препаратов не наблюдалось.

При совместном применении цетуксимаба с капецитабином и оксаплатином (XELOX) может увеличиваться частота возникновения тяжелой диареи.

Особые указания

Инфузионно-зависимые реакции

При инфузионно-зависимой реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

При развитии тяжелой инфузионно-зависимой реакции необходимо немедленно отменить препарат Эрбитукс® и провести неотложную терапию при необходимости. Повторное применение препарата Эрбитукс® в данном случае противопоказано.

При введении препарата Эрбитукс® инфузионные реакции обычно развиваются во время первой инфузии или в течение 1 часа

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

после ее завершения, однако в некоторых случаях они могут возникнуть и спустя несколько часов после инфузии, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и необходимости обратиться к врачу в случае их возникновения. Развитие тяжелой инфузионной реакции требует немедленной и полной отмены цетуксимаба, а также может потребовать проведения экстренной терапии.

Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым общим состоянием и сопутствующими заболеваниями сердца или легких.

Кожные реакции

Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или отмена (см. раздел «Рекомендации по коррекции режима дозирования»). В соответствии с рекомендациями клинической практики для профилактики кожных реакций предлагается пероральный прием (6-8 недель) препаратов тетрациклина и местное применение 1% крема гидрокортизона с увлажняющим кремом. Для лечения кожных реакций применялись местно глюкокортикостероиды от умеренно до высокоактивных или пероральные тетрациклины.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких, в большинстве случаев у пациентов из японской популяции. В случае постановки

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 < 1500/мкл и числе тромбоцитов < 100000/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

диагноза интерстициального заболевания легких Эрбитукс® должен быть отменен и назначено соответствующее лечение.

Нарушения электролитного состава сыворотки крови

Прогрессирующее снижение концентрации магния в сыворотке крови может приводить к тяжелой гипомагниемии, обратимой после отмены препарата. Кроме этого, может наблюдаться гипокалиемия как осложнение диареи. Возможно также развитие гипокальциемии. При применении препарата Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины частота тяжелой гипокальциемии может возрастать.

Рекомендуется определение электролитного состава сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала лечения и периодически во время лечения препаратом Эрбитукс®. При необходимости проводится соответствующая заместительная терапия.

Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения

Пациенты, получающие препарат Эрбитукс® в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины, имеют повышенный риск развития тяжелой нейтропии, которая может приводить к инфекционным осложнениям, в частности фебрильной нейтропии, пневмонии или сепсису. У таких пациентов рекомендуется тщательный мониторинг, особенно при наличии повреждений кожи, мукозита или диареи, которые могут увеличивать риск развития инфекций.

Сердечно-сосудистые нарушения

платины, имеют большой 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.

При лечении ПРГШ и колоректального рака отмечалось повышение частоты выраженных и в некоторых случаях фатальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. В ряде исследований отмечалась связь между возрастом пациента ≥ 65 лет или его общим состоянием и риском возникновения данных нежелательных явлений. При назначении цетуксимаба пациентам следует учитывать наличие у них сердечно-сосудистых заболеваний, тяжелых состояний, а также сопутствующий прием кардиотоксичных средств, например фторпиримидинов.

Нарушение со стороны органа зрения

При применении цетуксимаба наблюдались случаи кератита (в т.ч. язвенного). Пациентам с симптомами или признаками кератита рекомендуется консультация офтальмолога.

В случае кератита следует тщательно оценить пользу/ риск и целесообразность продолжения лечения препаратом Эрбитукс®. В случае язвенного кератита лечение препаратом Эрбитукс® следует приостановить или прекратить.

Рекомендуется уделять особое внимание пациентам с указанием в анамнезе на кератит (в т.ч. язвенный) или выраженную сухость глаз. Использование контактных линз является фактором риска развития кератита и изъязвления роговицы.

Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS

Препарат Эрбитукс® не должен применяться при лечении колоректального рака с

мутантным типом генов RAS или если статус мутации генов RAS не определен. Результаты клинических исследований свидетельствуют об отрицательном соотношении польза/риск при использовании препарата при опухолях с мутантным типом генов RAS, в частности, при применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина.

Особые группы пациентов

В клинические исследования до настоящего времени включались только пациенты, имевшие нормальную функцию почек и печени (т. е. концентрация креатинина в сыворотке крови в $\leq 1,5$ раза, активность трансаминаз – в ≤ 5 раз, концентрация билирубина – в $\leq 1,5$ раза выше верхней границы нормы).

Цетуксимаб не исследовался у пациентов, имевших одно или несколько из следующих изменений лабораторных показателей:

- концентрация гемоглобина < 9 г/дл;
- количество лейкоцитов < 300 мм³;
- абсолютное количество нейтрофилов < 1500 /мм³;
- количество тромбоцитов < 100000 /мм³.

Опыт применения цетуксимаба в комбинации с лучевой терапией у пациентов с колоректальным раком ограничен.

Применение у детей

Эффективность цетуксимаба у детей в возрасте младше 18 лет не установлена. Никаких новых данных по безопасности у этих пациентов по сравнению с уже имеющейся информацией, полученной в процессе I фазы клинических исследований, не

	поступало. <u>Применение у лиц пожилого возраста</u> Коррекция дозы препарата у лиц пожилого возраста не требуется, однако опыт его применения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен. Влияние на способность управлять автомобилем и другими механизмами Исследований по влиянию препарата на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. При наличии у пациента связанных с лечением симптомов, влияющих на способность к концентрации внимания и быстроту реакции, не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами до разрешения симптоматики.
--	--

Менеджер по регистрации



И.В. Голованова