

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 № 5

Дата внесения Изменения « ____ » 020415 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	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)

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.

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/м^2 площади поверхности тела (первая инфузия) в виде 120 минутной инфузии. Все последующие еженедельные инфузии

в комбинации с лучевой терапией;

- рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- рецидивирующий и/или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

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 не менее чем за 1 час до введения цетуксимаба 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/м^2 площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин . Рекомендуемая

проводятся в дозе 250 мг/ м² площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Максимальная скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

См. далее по тексту, утвержденному ранее

Побочное действие

Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипомагниемия, 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 $\leq 1/10$), 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:

продолжительность инфузии составляет 120 минут. Все последующие еженедельные инфузии проводятся в дозе 250 мг/ м² площади поверхности тела при рекомендуемой длительности инфузии 60 минут. Скорость инфузии не должна превышать 10 мг/мин.

См. далее по тексту, утвержденному ранее

Побочное действие

Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются у >80 % пациентов; гипомагниемия, 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 $\leq 1/10$), 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.

Часто: конъюнктивит. Нечасто: блефарит, кератит (в т.ч. язвенный). <i>Нарушения со стороны дыхательной 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	Нечасто: блефарит, кератит (в т.ч. язвенный). <i>Нарушения со стороны дыхательной 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
--	---

суперинфекций, которые могут вызывать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожу или приводить к потенциально смертельно-опасным осложнениям таким, как стафилококковый токсический эпидермальный синдром, некротический фасциит или сепсис).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: гипомагниемия.

Часто: дегидратация, в том числе в результате диареи или мукозита, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела.

Нарушения со стороны сосудистой системы:

Нечасто: тромбоз глубоких вен.

Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата:

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

приводить к потенциально смертельно-опасным осложнениям таким, как стафилококковый токсический эпидермальный синдром, некротический фасциит или сепсис).

Нарушения со стороны обмена веществ и питания:

Очень часто: гипомагниемия.

Часто: дегидратация, в том числе в результате диареи или мукозита, гипокальциемия, анорексия, которая может приводить к снижению массы тела.

Нарушения со стороны сосудистой системы:

Нечасто: тромбоз глубоких вен.

Общие расстройства и нарушения, связанные с введением препарата:

Очень часто: инфузионно-зависимые реакции легкие и средней степени тяжести (см. раздел «Особые указания»), мукозиты, в некоторых случаях тяжелые. Мукозиты могут привести к носовому кровотечению.

Часто: тяжелые инфузионно-зависимые реакции, которые в некоторых случаях могут приводить к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»), утомляемость.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

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

Комбинированная терапия:

При применении цетуксимаба в комбинации с химиопрепаратами необходимо также

механизм развития этих реакций не установлен, возможно некоторые из них могут иметь анафилактическую 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

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, 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

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, 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.

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®

пациентов, получавших лучевую терапию в комбинации с цетуксимабом, чем у получавших только лучевую терапию.

Особые указания

Инфузионно-зависимые, в том числе анафилактические, реакции.

Часто могут возникать тяжелые

инфузионные, в том числе

анафилактические, реакции. В некоторых

случаях эти реакции могут приводить к

летальному исходу. При развитии тяжелой

инфузионно-зависимой реакции необходима немедленная и окончательная отмена

препарата Эрбитукс® и проведение неотложной терапии при необходимости.

Некоторые из этих реакций могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу либо представлять собой синдром высвобождения цитокинов (CRS). Симптомы могут возникать во время первой инфузии и в течение нескольких часов после нее, либо при выполнении последующих инфузий.

Рекомендуется предупредить пациентов о возможности инфузионных реакций с отсроченным началом и проинструктировать их о необходимости связаться с лечащим врачом в случае развития симптомов или признаков инфузионных реакций. Симптомы могут включать бронхоспазм, крапивницу, повышение или снижение артериального давления, потерю сознания или шок. В редких случаях наблюдаются приступы стенокардии, инфаркт миокарда и остановка сердца.

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 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.

См. далее по тексту, утвержденному ранее

Анафилактические реакции могут развиваться уже в течение нескольких минут после начала инфузии, например, в связи с уже имеющимися у пациента антителами IgE, перекрестно реагирующими с цетуксимабом. Эти реакции обычно сопровождаются бронхоспазмом и крапивницей. Они могут возникать несмотря на проведение премедикации. Риск анафилактических реакций значительно повышается у пациентов с аллергией к красному мясу или укусам клещей в анамнезе, либо с положительными результатами анализа на наличие антител IgE к цетуксимабу (α -1-3-галактоза). У таких пациентов цетуксимаб следует применять только после тщательной оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску, в том числе возможности использования альтернативных методов лечения, и под тщательным наблюдением хорошо обученного персонала и при наличии готового к использованию реанимационного оборудования.

Первую дозу следует вводить медленно; скорость инфузии не должна превышать 5 мг/мин. Тщательный мониторинг показателей жизненно важных функций следует проводить в течение не менее двух часов. Если при введении первой дозы инфузионные реакции возникнут в течение первых 15 минут, инфузию следует прекратить. Перед выполнением последующей инфузии необходимо тщательно оценить отношение ожидаемой

пользы к возможному риску, в том числе выяснить, имеются ли у пациента антитела IgE.

При развитии инфузионной реакции на более поздних этапах введения препарата либо в период последующих инфузий дальнейшее ведение пациента будет зависеть от степени тяжести реакций:

а) 1 степень: продолжение медленной инфузии под тщательным наблюдением.

б) 2 степень: продолжение медленной инфузии и незамедлительное купирование симптомов.

в) 3 и 4 степени: немедленное прекращение инфузии, интенсивное купирование симптомов; дальнейшее применение цетуксимаба противопоказано.

Синдром высвобождения цитокинов (CRS) обычно развивается в течение одного часа после завершения инфузии; бронхоспазм и крапивница при данном состоянии развиваются реже. Степень тяжести CRS, связанного с первой инфузией, обычно более выраженная.

Инфузионные реакции легкой или средней степени тяжести очень часто включают такие симптомы, как лихорадка, озноб, головокружение или одышка, которые как правило возникают при первой инфузии цетуксимаба.

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

Форма выпуска Раствор для инфузий 5 мг/мл по 50 мг/ 10 мл, 100 мг/20 мл, 250 мг/50 мл, 500 мг/100 мл во флакон бесцветного стекла 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.	Необходимо проведение тщательного мониторинга пациентов, особенно при первом введении препарата. Особое внимание следует уделять пациентам с тяжелым общим состоянием и сопутствующими заболеваниями сердца или легких. <i>См. далее по тексту, утвержденному ранее</i> Форма выпуска Раствор для инфузий 5 мг/мл. По 20 или 100 мл во флаконе бесцветного стекла с пробкой из бромбутиловой резины, обжатой аллюминиевым кольцом с отщелкивающейся пластмассовой крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке, запечатанной прозрачным стикером. Условия хранения Хранить при температуре 2-8 °С. Хранить в местах недоступных детям. Срок годности 4 года. Не применять по истечении срока годности.
---	---

Представитель фирмы



И.В.Голованова

Менеджер по регистрации