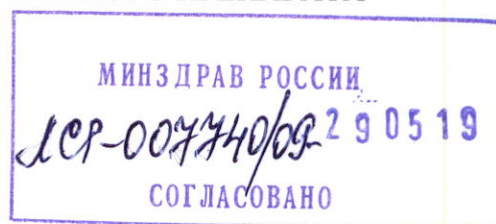


ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ВЕКТИБИКС



Регистрационный номер: ЛСР-007740/09

Торговое наименование препарата: Вектибикс

Международное непатентованное наименование: панитумумаб

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

СОСТАВ

1 мл концентрата содержит:

активное вещество: панитумумаб - 20 мг;

вспомогательные вещества: натрия ацетата тригидрат – 6,8 мг, натрия хлорид – 5,8 мг, уксусная кислота ледяная – до pH 5,8, вода для инъекций – достаточное количество.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная, бесцветная жидкость; может содержать полупрозрачные или белые аморфные белковые частицы.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство, моноклональные антитела.

Код АТХ: L01XC08

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Панитумумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к рецепторам эпителиального фактора роста человека (EGFR). Рецептор EGF – это трансмембранный гликопротеин из семейства рецепторов тирозинкиназ I типа, которое включает также EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 и HER4. Рецептор EGF стимулирует рост нормальных эпителиальных клеток, включая клетки кожи и волосяных фолликулов, и экспрессируется на различных типах опухолевых клеток.

Панитумумаб связывается с лиганд-связывающим доменом рецептора EGF и ингибирует процесс аутофосфорилирования, который индуцируется всеми известными лигандами

рецептора EGF. Связывание панитумумаба с рецептором EGF приводит к интернализации рецептора, ингибированию процессов клеточного роста, индукции апоптоза и уменьшению продукции интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов.

Гены *KRAS* (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2) и *NRAS* (гомолог нейробластомы вирусного онкогена *RAS*) относятся к семейству онкогенов *RAS*. Гены *KRAS* и *NRAS* кодируют небольшой гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который участвует в трансдукции сигнала. *KRAS* и *NRAS* активируется различными сигналами, в том числе и от рецептора EGF, и в свою очередь, стимулирует синтез других внутриклеточных белков, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, выживаемости и ангиогенеза.

Активирующие мутации генов *RAS* часто происходят в различных опухолевых клетках человека и играют определенную роль, как в процессе онкогенеза, так и в прогрессии опухоли.

Фармакодинамические эффекты

Исследования *in vitro* и *in vivo* на животных показали, что панитумумаб ингибирует рост и выживаемость опухолевых клеток, экспрессировавших EGFR. Не наблюдалось противоопухолевой активности панитумумаба в экспериментах с ксенотрансплантатами опухолей человека, не экспрессировавшими EGFR. Добавление панитумумаба к лучевой, химио- или другой таргетной терапии в исследованиях на животных приводило к усилению противоопухолевого эффекта по сравнению с только лучевой, химио- или таргетной терапией.

Кожные реакции (в том числе проявления на ногтях) отмечались у пациентов, получавших препарат Вектибикс или другие ингибиторы EGFR, и, как известно, ассоциированы с фармакологическими эффектами терапии (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Побочное действие»).

Иммуногенность

Как и все терапевтические протеины, панитумумаб обладает потенциальной иммуногенностью. Продукцию нейтрализующих антител к панитумумабу оценивали с помощью двух различных скрининговых систем иммуноанализа для определения связанных антител к панитумумабу.

Пациентам, чья сыворотка оказывалась положительной на наличие антител в любом скрининговом иммуноанализе, проводился также биологический тест *in vitro* для обнаружения нейтрализующих антител.

В качестве монотерапии:

- Выявляемость нейтрализующих антител (за исключением случаев выявления антител до введения препарата и временно положительных) составляла $< 1\%$.
- При сравнении с пациентами, у которых антитела не вырабатывались, взаимосвязь между наличием нейтрализующих антител к панитумумабу и изменениями фармакокинетических параметров, эффективности и безопасности препарата не отмечена.

В комбинации с режимами химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина:

- Выявляемость нейтрализующих антител (за исключением случаев выявления антител до введения препарата и временно положительных) составляла $< 1\%$.
- Не было обнаружено никаких доказательств изменения профиля безопасности с положительным результатом теста на антитела к панитумумабу.

Фармакокинетика

При применении препарата Вектибикс в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией фармакокинетика препарата носит нелинейный характер.

После однократного введения панитумумаба в виде 1-часовой инфузии площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастала в большей степени, чем это характерно при дозопропорциональной зависимости, а клиренс (CL) препарата снижался с 30,6 до 4,6 мл/сут/кг при увеличении дозы от 0,75 до 9 мг/кг. Однако при введении панитумумаба в дозах свыше 2 мг/кг характер увеличения AUC был близок к дозопропорциональной зависимости.

При соблюдении рекомендованного режима дозирования (6 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде 1-часовой инфузии) равновесная концентрация панитумумаба достигается к третьей инфузии при средних значениях максимальной ($\pm$ стандартное отклонение [SD]) и минимальной концентраций 213 ± 59 и 39 ± 14 мкг/мл, соответственно. Среднее значение ($\pm$ SD) AUC_{0-τ} и клиренса были равны 1306 ± 374 мкг•сут/мл и $4,9 \pm 1,4$ мл/кг/сут, соответственно. Период полувыведения препарата составил приблизительно 7,5 суток (разброс: от 3,6 до 10,9 суток).

Был выполнен популяционный анализ фармакокинетики с целью оценки потенциального влияния отдельных ковариат на параметры фармакокинетики панитумумаба. Результаты его показали, что возраст (в диапазоне 21-88 лет), пол, раса, функция печени и почек, применение сопутствующих химиотерапевтических препаратов и интенсивность окрашивания мембран EGFR (1+, 2+, 3+) в опухолевых клетках не оказывают явного

влияния на фармакокинетику панитумумаба.

Исследований фармакокинетики панитумумаба у пациентов с нарушением функций почек или печени не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение метастатического колоректального рака (мКРР) у взрослых пациентов с генами *RAS* дикого типа в опухоли:

- в качестве первой линии терапии в комбинации с режимами, содержащими фторурацил, кальция фолинат и оксалиплатин (FOLFOX) или фторурацил, кальция фолинат и иринотекан (FOLFIRI);
- в качестве второй линии терапии в комбинации с режимом, содержащим фторурацил, кальция фолинат и иринотекан (FOLFIRI) у пациентов, получавших ранее химиотерапию первой линии на основе фторпиримидина (исключая иринотекан);
- в качестве монотерапии при неэффективности режимов химиотерапии на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Пациенты с анамнезом тяжелых или угрожающих жизни реакций гиперчувствительности к любому из компонентов препарата;
- Пациенты с интерстициальным пневмонитом или фиброзом легких (см. раздел «Особые указания»);
- Комбинация препарата Вектибикс с оксалиплатин-содержащим режимом химиотерапии противопоказана пациентам с мКРР и мутациями в генах *RAS* или пациентам с мКРР с неуточненным статусом мутаций в генах *RAS* (см. раздел «Особые указания»);
- Пациенты с почечной и печеночной недостаточностью (эффективность и безопасность применения не установлены);
- Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены; см. раздел «Способ применения и дозы»);
- Беременность и период грудного вскармливания (эффективность и безопасность применения не установлены; см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»).

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- У пациентов с кератитом, язвенным кератитом или выраженной сухостью глаз (см. раздел «Особые указания»).

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Достоверные данные о применении препарата Вектибикс у беременных отсутствуют. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность препарата. Потенциальный риск ее у человека не известен. Рецептор EGF участвует в контроле пренатального развития плода и играет определенную роль в процессах нормального органогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток развивающегося эмбриона. Таким образом, препарат Вектибикс может оказывать потенциальный вред для плода при применении у беременных женщин.

Известно, что человеческие антитела IgG способны проникать через плацентарный барьер, поэтому панитумумаб может проникать из организма матери в развивающийся организм плода. Поэтому женщины с сохранной репродуктивной функцией во время лечения препаратом Вектибикс и в течение 2 месяцев после его окончания должны использовать адекватные меры контрацепции. Если препарат Вектибикс используется в процессе беременности, или беременность развилась на фоне терапии, необходимо разъяснить пациентке потенциальный риск прерывания беременности и потенциальный вред для плода.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли панитумумаб в грудное молоко. Так как человеческие антитела IgG проникают в грудное молоко, можно предположить, что панитумумаб может также проникать в грудное молоко. Возможность всасывания препарата и его потенциальный вред для ребенка не установлены. В период лечения препаратом Вектибикс и в течение 2 месяцев после его окончания кормление грудью не рекомендуется.

Влияние на фертильность

В экспериментах было показано обратимое действие препарата на менструальный цикл и снижение плодовитости самок обезьян. В связи с этим панитумумаб может оказывать влияние на возможность развития беременности у женщин.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Терапию препаратом Вектибикс необходимо проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевого лечения. Перед началом терапии препаратом Вектибикс необходимо подтверждение гена *RAS* дикого типа (*KRAS* и *NRAS*). Мутационный статус гена должен быть определен лабораторией, имеющей опыт соответствующих исследований, с использованием валидированных методик обнаружения мутаций *KRAS* (в экзонах 2, 3 и 4) и *NRAS* (в экзонах 2, 3 и 4).

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата Вектибикс составляет 6 мг/кг массы тела и вводится 1 раз в 2 недели. Перед инфузией препарат Вектибикс необходимо развести в 9 мг/мл (0,9 %) растворе натрия хлорида для инъекций до получения концентрации не более 10 мг/мл (инструкции по приготовлению инфузионного раствора приведены в разделе «Особые меры предосторожности при применении и утилизации»).

При развитии тяжелых (≥ 3 степени) дерматологических реакций может потребоваться модификация дозы препарата Вектибикс (см. раздел «Особые указания»).

Применение у отдельных популяций пациентов

Безопасность и эффективность препарата Вектибикс не оценивались у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Отсутствуют клинические данные, позволяющие обосновать необходимость коррекции дозы препарата в пожилом возрасте.

Кожные реакции и реакции со стороны мягких тканей

При развитии у пациента кожных реакций степени 3 или более выраженной степени (СТСАЕ версии 4.0) или расцененных как непереносимые рекомендуется следующий режим модификации дозы препарата:

Возникновение кожных симптомов: $\geq$ степени 3 ¹	Введение препарата Вектибикс	Результат	Регулировка дозы
Первый случай возникновения	Отмена 1 или 2 доз	Снижение интенсивности реакции (< 3 степени)	Возобновление инфузии в дозе, составляющей 100% от первоначальной дозы
		Улучшения не наступило	Прекращение

Возникновение кожных симптомов: $\geq$ степени 3 ¹	Введение препарата Вектибикс	Результат	Регулировка дозы
Второй случай возникновения	Отмена 1 или 2 доз	Снижение интенсивности реакции (< 3 степени)	Возобновление инфузии в дозе, составляющей 80% от первоначальной дозы
		Улучшения не наступило	Прекращение
Третий случай возникновения	Отмена 1 или 2 доз	Снижение интенсивности реакции (< 3 степени)	Возобновление инфузии в дозе, составляющей 60% от первоначальной дозы
		Улучшения не наступило	Прекращение
Четвертый случай возникновения	Прекращение	-	-

¹ Реакции 3 степени и выше считаются тяжелыми или жизнеугрожающими

Дети

Опыт применения препарата Вектибикс у детей отсутствует.

Способ введения

Препарат Вектибикс следует вводить в виде внутривенной инфузии с помощью инфузионного насоса в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр с размером ячеек 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. Рекомендованная длительность инфузии составляет приблизительно 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30-60 минут. Длительность введения препарата в дозах свыше 1000 мг должна составлять приблизительно 90 минут (инструкции по обращению приведены в разделе «Особые меры предосторожности при применении и утилизации»).

До и после введения препарата Вектибикс, инфузионную систему необходимо промыть раствором натрия хлорида, чтобы избежать смешивания препарата Вектибикс с другими лекарственными препаратами или растворами для внутривенного введения.

В случае возникновения инфузионных реакций может потребоваться снижение скорости инфузии препарата Вектибикс (см. раздел «Особые указания»).

Препарат Вектибикс не должен вводиться струйно или болюсно.

Инструкции по разведению препарата перед его введением приведены в разделе «Особые меры предосторожности при применении и утилизации».

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Обзор профиля безопасности препарата

Согласно результатам анализа данных всех пациентов с мКРР, принимавших участие в клинических исследованиях и получавших препарат Вектибикс в режиме монотерапии и в комбинации с химиотерапией (n = 2224) наиболее частыми нежелательными реакциями были кожные реакции, наблюдавшиеся приблизительно в 94% случаев. Эти реакции обусловлены фармакологическими свойствами препарата Вектибикс и обычно имеют легкую или среднюю степень тяжести; только в 23% случаев дерматологические реакции носят тяжелый характер (степень тяжести 3, по классификации NCI-CTC) и < 1% жизнеугрожающие (степень 4 по NCI-CTC). Медицинские меры в случае кожных реакций, включая рекомендации по коррекции дозы, приведены в разделе «Особые указания».

Наиболее частыми нежелательными реакциями, возникавшими у $\geq 20\%$ пациентов, были расстройства желудочно-кишечного тракта [диарея (46%), тошнота (39%), рвота (26%), запор (23%) и боль в животе (23%)]; общие реакции [повышенная утомляемость (35%), пирексия (21%)]; нарушения обмена веществ и питания [снижение аппетита (30%)]; инфекции и инвазии [паронихия (20%)]; и патология кожи и подкожной ткани [сыпь (47%), акнеформный дерматит (39%), зуд (36%), эритема (33%) и сухость кожи (21%)].

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов с мКРР, получавших панитумумаб в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией в клинических исследованиях (n = 2224), а также в спонтанных сообщениях, приведены ниже. Нежелательные эффекты представлены по степени убывания серьезности.

Нежелательные реакции			
Класс систем органов по классификации MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Инфекции и инвазии	Конъюнктивит Паронихия ¹	Кожные высыпания пустулезные, воспаление подкожной клетчатки ¹ , инфекция мочевыводящих путей, фолликулит, локализованная инфекция	Инфекция глаза, инфекция века
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Лейкопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность ¹	Анафилактическая реакция ²

Нежелательные реакции			
Класс систем органов по классификации MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемия, гипомagnesия, снижение аппетита	Гипокальциемия, дегидратация, гипергликемия, гипофосфатемия	
Психические нарушения	Бессонница	Тревожность	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение	
Нарушения со стороны органа зрения		Блефарит, рост ресниц, усиление слезотечения, гиперемия глаза, сухость глаз, зуд глаз, раздражение глаза	Язвенный кератит ^{1,4} , кератит ¹ , раздражение века
Кардиологические нарушения		Тахикардия	Цианоз
Нарушения со стороны сосудистой системы		Тромбоз глубоких вен, гипотензия, гипертензия, гиперемия	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Диспноэ, кашель	Тромбоэмболия легочной артерии, носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких ³ , бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости носа
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Диарея ¹ , тошнота, рвота, боли в животе, стоматит, запор	Ректальное кровотечение, сухость во рту, диспепсия, афтозные язвы, хейлит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Обветренность губ, сухость губ

Нежелательные реакции			
Класс систем органов по классификации MedDRA	Очень часто ($\geq 1/10$)	Часто ($\geq 1/100 - < 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки ¹	Акнеформный дерматит, кожная сыпь, эритема, кожный зуд, сухость кожи, трещины кожи, акне, алопеция	Язва кожи, эксфолиации кожи, эксфолиативные кожные высыпания, дерматит, папулезные кожные высыпания, зудящие кожные высыпания, эритематозные кожные высыпания, генерализованные кожные высыпания, макулезные кожные высыпания, макулопапулезные кожные высыпания, повреждения кожи, кожная токсичность, корки, гипертрихоз, онихоклазия, нарушение со стороны ногтей, гипергидроз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Токсический эпидермальный некролиз ⁴ , синдром Стивенса-Джонсона ⁴ , некроз кожи ⁴ , антионевротический отек ¹ , гирсутизм, вросший ноготь, онихолиз
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в спине	Боли в конечности	
Системные нарушения и осложнения в месте введения	Утомляемость, пирексия, астения, воспаление слизистых, периферические отеки	Боли в грудной клетке, боль, озноб	
Травмы, отравления и осложнения процедур			Инфузионная реакция ¹
Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований	Снижение массы тела	Снижение концентрации магния в крови	

¹ См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² См. раздел «Особые указания» (инфузионные реакции).

³ См. раздел «Особые указания» (осложнения со стороны легких).

⁴ Язвенный кератит, некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз являются нежелательными реакциями панитумумаба, отмечавшимися в процессе его применения после регистрации. Максимальная частота

этих нежелательных реакций оценивалась на основе верхней границы 95 % доверительного интервала для точечной оценки с учетом рекомендаций регуляторных органов для оценки частоты нежелательных реакций в спонтанных сообщениях. Максимальное значение частоты, рассчитанное на основе верхней границы 95 % доверительного интервала для точечной оценки, составило 3/2244 (0,13 %).

Профиль безопасности препарата Вектибикс в комбинации с химиотерапией согласуется с зарегистрированными нежелательными реакциями препарата Вектибикс (используемого в монотерапии) и проявлениями фоновой токсичности химиотерапии. Новых проявлений токсичности или усугубления ранее известных проявлений токсичности помимо ожидаемых аддитивных эффектов не наблюдалось. Кожные реакции соответствовали наиболее часто отмечающимся нежелательным реакциям у пациентов, получавших панитумумаб, в комбинации с химиотерапией. Другими проявлениями токсичности, отмечающимися с большей частотой по сравнению с использованием препарата в монотерапии, являлись гипомегниемия, диарея и стоматит. Эти проявления токсичности нечасто приводили к досрочному завершению терапии препаратом Вектибикс или химиотерапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны пищеварительной системы

В большинстве случаев диарея имела легкую или умеренную степень тяжести. Сообщалось о тяжелых случаях диареи (степень 3 и 4 по NCI-CTC) у 2% пациентов, принимавших препарат Вектибикс в качестве монотерапии, и у 16% пациентов, принимавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией.

Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности на фоне диареи тяжелой степени и обезвоживания (см. раздел «Особые указания»).

Инфузионные реакции

Во всех клинических исследованиях моно- и комбинированной терапии мКРР (n = 2224) реакции на инфузию (развивающиеся в течение 24 ч с момента первого введения препарата), симптомами/признаками которых могли являться озноб, повышение температуры тела или диспноэ, отмечались приблизительно у 5% пациентов, получавших препарат Вектибикс, из которых 1% были тяжелыми (3 и 4 степени NCI-CTC).

Сообщалось о развитии случая летального ангионевротического отека у пациента с рецидивирующим метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, леченого

препаратом Вектибикс. Фатальное осложнение развилось при возобновлении терапии после предшествующего эпизода развития ангионевротического отека. Обе реакции зафиксированы спустя более 24 часов после введения препарата (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»). О реакциях гиперчувствительности, развившихся более чем через 24 часа после инфузии, также сообщалось и в пост-маркетинговый период.

Данные клинического ведения реакций на инфузию приведены в разделе «Особые указания».

Нарушения со стороны кожи и подкожно жировой клетчатки

Кожная сыпь, наиболее часто локализованная на лице, верхней части грудной клетки и спине, однако в некоторых случаях распространялась и на конечности. Как следствие тяжелых дерматологических реакций отмечали также развитие инфекционных осложнений, таких как сепсис, в редких случаях с летальным исходом, воспаление подкожной клетчатки и местные абсцессы, требующие хирургического вмешательства и дренирования. Медиана времени до развития первых проявлений дерматологических реакций составила 10 дней, а медиана времени до их разрешения с момента последнего введения препарата Вектибикс – 31 день.

Паронихиальное воспаление сопровождалось припухлостью латеральных ногтевых валиков пальцев рук и ног.

Дерматологические реакции (включая воздействие на ногти), наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Вектибикс или другие ингибиторы EGFR, являются известными фармакологическими эффектами данных препаратов.

Во всех клинических исследованиях кожные реакции наблюдались приблизительно у 94% пациентов, получавших препарат Вектибикс в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией (n = 2224). В основном это были сыпь и угревидный дерматит почти всегда легкого или умеренного характера. О тяжелых кожных реакциях (степень 3 по NCI-CTC) сообщалось у 32% пациентов, а о жизнеугрожающих кожных реакциях (степень 4 по NCI-CTC) - у <1% пациентов, принимавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией (n = 1172). У пациентов, получавших препарат Вектибикс, регистрировались жизнеугрожающие и летальные инфекционные осложнения, включавшие некротизирующий фасциит и сепсис (см. раздел «Особые указания»).

Данные клинического ведения дерматологических реакций, включая рекомендации по изменению дозы, см. раздел «Особые указания».

В пост-маркетинговый период применения сообщалось о редких случаях развития некрозов кожи, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (см. раздел «Особые указания»).

Офтальмологическая токсичность

Несерьезные случаи кератита отмечались у 0,3% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях. В пост-маркетинговый период применения редко сообщалось о серьезных случаях кератитов и язвенных кератитов (см. раздел «Особые указания»).

Другие особые популяции

Не наблюдалось различий в безопасности и эффективности у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), получавших монотерапию препаратом Вектибикс. Однако было зарегистрировано увеличение числа серьезных нежелательных реакций у пожилых пациентов, получавших терапию препаратом Вектибикс в комбинации с режимами химиотерапии FOLFIRI (45% по сравнению с 32%) или FOLFOX (52% по сравнению с 37%), по сравнению с получавшими только химиотерапию (см. раздел «Особые указания»). Наиболее частыми серьезными нежелательными явлениями были диарея у пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с режимами FOLFOX или FOLFIRI, дегидратация и тромбоэмболия легочной артерии - у пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с режимом FOLFIRI.

Нет данных, касающихся безопасности применения препарата Вектибикс пациентами с почечной и печеночной недостаточностью.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях препарат использовался в дозах до 9 мг/кг. Были зарегистрированы случаи превышения рекомендованной терапевтической дозы (12 мг/кг) приблизительно в 2 раза. Наблюдались нежелательные эффекты, такие как токсические реакции со стороны кожи, диарея, дегидратация и повышенная утомляемость, что соответствовало профилю безопасности препарата в рекомендованной дозе.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Данные исследования о взаимодействии препарата Вектибикс и иринотекана у пациентов с мКРП показали, что фармакокинетические свойства иринотекана и его активного

метаболита, SN-38, не меняются при одновременном введении препаратов. Результаты перекрестного сравнительного исследования показали, что схемы, включающие в себя иринотекан (IFL или FOLFIRI), не влияют на фармакокинетические свойства панитумумаба.

Не рекомендуется сочетанное назначение препарата Вектибикс с режимом химиотерапии IFL или режимами химиотерапии, включающими бевацизумаб. При назначении панитумумаба в комбинации с IFL, наблюдалась высокая частота возникновения диареи тяжелой степени (см. раздел «Особые указания») и увеличивалась частота токсичности и летальных исходов при назначении панитумумаба в комбинации с режимом химиотерапии, включавшей бевацизумаб (см. раздел «Особые указания»).

Комбинация препарата Вектибикс с химиотерапией на основе оксалиплатина противопоказана пациентам с мКРР и мутациями *RAS*, а также пациентам с мКРР с неизвестным статусом *RAS*. В клиническом исследовании у пациентов с мутациями *RAS* в опухоли, которые получали панитумумаб и химиотерапию FOLFOX, отмечалось укорочение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости (см. раздел «Особые указания»).

Фармацевтическая несовместимость

Данный препарат не следует применять с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Особые меры предосторожности при применении и утилизации».

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Нежелательные реакции со стороны мягких тканей и кожи

Дерматологические реакции - фармакологический эффект, характерный для ингибиторов EGFR, регистрировался практически у всех пациентов (приблизительно 94%), получавших препарат Вектибикс. Тяжелые кожные реакции (3 степени согласно классификации NCI-CTC) отмечались у 32 % пациентов, жизнеугрожающие кожные реакции (4 степени NCI-CTC) – у < 1 % пациентов, принимавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией (n = 1172) (см. раздел «Побочное действие»).

В клинических исследованиях после развития тяжелых кожных реакций (в том числе стоматита) имели место инфекционные осложнения, в том числе сепсис и некротизирующий фасциит, которые в редких случаях приводили к смерти, а также к образованию абсцессов, требовавших вскрытия и дренирования. Пациенты, у которых отмечались тяжелые кожные реакции или проявления токсичности со стороны мягких тканей, либо демонстрировавшие усугубление данных реакций на фоне терапии

препаратом Вектибикс, должны наблюдаться на предмет развития воспалительных или инфекционных последствий (в том числе воспаление подкожной клетчатки и некротизирующего фасциита), а при наличии соответствующих клинических показаний должна быть начата соответствующая терапия. Жизнеугрожающими и летальными инфекционными осложнениями являлись некротизирующий фасциит и сепсис, которые отмечались у пациентов, получавших препарат Вектибикс.

Редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза отмечались у пациентов в пост-маркетинговом периоде, принимавших препарат Вектибикс. Временная отмена или отмена препарата Вектибикс при развитии кожной токсичности или токсичности мягких тканей ассоциировались с развитием тяжелых или жизнеугрожающих воспалительных или инфекционных осложнений.

Лечение дерматологических реакций должно быть основано на тяжести проявлений и может включать в себя увлажняющие, солнцезащитные средства (солнцезащитный фильтр > 15 UVA и UVB), а также кремы с глюкокортикостероидами (не выше 1% гидрокортизона) для применения на пораженных участках и/или пероральные антибиотики. Также пациентам с признаками сыпи/дерматологической токсичности рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.

Профилактический уход за кожей, включающий в себя увлажняющие, солнцезащитные средства (солнцезащитный фильтр > 15 UVA и UVB), крема с глюкокортикостероидами (не выше 1% гидрокортизона) и пероральные антибиотики (например, доксициклин), могут быть использованы для коррекции дерматологических реакций. Пациентам следует наносить увлажняющие, солнцезащитные средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро, а на ночь наносить крем, содержащий глюкокортикостероид, на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь во время проведения лечения.

Осложнения со стороны легких

Пациенты с наличием в анамнезе или имеющие признаки интерстициального пневмонита или фиброза легких исключались из клинических исследований. Случаи интерстициальных заболеваний легких с летальными исходами и без, возникали, преимущественно, в японской популяции. Поэтому при остром возникновении или ухудшении легочных симптомов лечение препаратом Вектибикс должно быть приостановлено и незамедлительно начато изучение возникших симптомов. При обнаружении интерстициальных заболеваний легких препарат Вектибикс следует

временно отменить и назначить соответствующее лечение. У пациентов с интерстициальным пневмонитом или легочным фиброзом в анамнезе необходимо оценить отношение вероятной пользы применения препарата к риску осложнений со стороны легких.

Нарушения водно-электролитного баланса

У некоторых пациентов отмечалось прогрессивное снижение сывороточных концентраций магния, приводившее к тяжелой (степень 4) гипомагниемии. Необходим периодический мониторинг состояния пациентов на предмет развития гипомагниемии и сопутствующей гипокальциемии перед началом лечения препаратом Вектибикс, и после лечения до 8 недель после его окончания (см. раздел «Побочное действие»). При необходимости, рекомендован прием препаратов магния.

Также отмечались нарушения баланса других электролитов, включая гипокалиемию. Рекомендуется мониторинг и соответствующий адекватный прием данных электролитов.

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях монотерапии и комбинированной терапии мКРР (n = 2224), инфузионные реакции (возникавшие в течение 24 часов после инфузии) отмечались примерно у 5% пациентов, получавших препарат Вектибикс, из которых 1% были тяжелыми (степень 3 и 4 по NCI-CTC).

В пост-маркетинговых исследованиях сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, включая редкие пост-маркетинговые сообщения о летальных исходах. В случае возникновения тяжелой или жизнеугрожающей реакции в процессе инфузии или в любое время после ее завершения [например, при возникновении бронхоспазма, ангионевротического отека, гипотензии, потребности в парентеральной терапии или анафилаксии], необходимо полностью отменить препарат Вектибикс (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»).

У пациентов с легкими или умеренными (степень 1 и 2 по СТCAE версии 4.0) инфузионными реакциями следует уменьшить скорость инфузии в течение всей инфузии. Рекомендуется сохранять сниженную скорость инфузии в ходе всех последующих инфузий.

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, возникавших более чем через 24 часа после инфузии, включая ангионевротический отек со смертельным исходом, развившийся более чем через 24 часа после инфузии. Следует предупредить пациентов о возможности

позднего развития реакции и проинструктировать обращаться к своему лечащему врачу в случае возникновения симптомов реакции гиперчувствительности.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность отмечена у пациентов с тяжелой диареей и дегидратацией. Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при развитии тяжелой диареи.

Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана, фторурацила болюсно и кальция фолината (режим IFL)

У пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с режимом IFL [болюсное введение фторурацила (500 мг/м²), кальция фолината (20 мг/м²) и иринотекана (125 мг/м²)], отмечалась высокая частота тяжелой диареи (см. раздел «Побочное действие»). Поэтому следует избегать использования препарата Вектибикс в комбинации с режимом IFL (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и режимами химиотерапии

В рамках рандомизированного, открытого, многоцентрового исследования, в которое было включено 1053 пациента, производилась оценка эффективности бевацизумаба с режимами химиотерапии на основе оксалиплатина или иринотекана в комбинации с препаратом Вектибикс или без него в качестве первой линии терапии метастатического колоректального рака. У пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией, отмечалось укорочение выживаемости без прогрессирования заболевания и повышение частоты летальных исходов. Кроме того, в группах терапии препаратом Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией отмечалось повышение частоты тромбозов легочной артерии, инфекций (преимущественно кожных), диареи, электролитных нарушений, тошноты, рвоты и дегидратации. Дополнительный анализ эффективности в зависимости от статуса *KRAS* не выявил подгрупп пациентов, которые получали бы пользу от комбинации препарата Вектибикс с химиотерапией на основе оксалиплатина или иринотекана и бевацизумабом. Была отмечена тенденция к ухудшению выживаемости при применении препарата Вектибикс у пациентов с *KRAS* дикого типа в комбинации с бевацизумабом и оксалиплатином, и аналогичная тенденция у пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и иринотеканом, вне зависимости от мутационного статуса *KRAS*. Поэтому препарат Вектибикс не должен применяться в комбинации с

химиотерапией, включающей бевацизумаб (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина у пациентов с мКРР и мутациями RAS, а также с неуточненным статусом RAS

Комбинация препарата Вектибикс с химиотерапией на основе оксалиплатина противопоказана пациентам с мКРР и мутациями RAS, а также пациентам с мКРР с неуточненным статусом мутаций генов RAS (см. раздел «Противопоказания»).

В первичном анализе исследования (n = 1183 пациента; 656 пациентов с KRAS дикого типа (в экзоне 2) и 440 пациентов с мутациями KRAS) по оценке эффективности панитумумаба в комбинации с химиотерапией в режиме FOLFOX (инфузионное введение фторурацила, кальция фолината и оксалиплатина) по сравнению с FOLFOX в первой линии терапии мКРР, отмечалось сокращение выживаемости без прогрессирования заболевания (БВП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мутациями KRAS в опухоли, получавших панитумумаб в комбинации с FOLFOX (n = 221) по сравнению с пациентами, получавшими только FOLFOX (n = 219).

В предварительно запланированном ретроспективном анализе данных 641 из 656 пациентов с диким типом KRAS (в экзоне 2) в опухоли, были идентифицированы дополнительные мутации RAS (KRAS [в экзонах 3 и 4] или NRAS [в экзонах 2, 3, 4]) у 16 % (n = 108) пациентов. Сокращение БВП и ОВ наблюдалось у пациентов с мКРР и мутантным типом генов RAS, получающих панитумумаб в комбинации с FOLFOX (n = 51) по сравнению с монотерапией FOLFOX (n = 57).

Оценка мутационного статуса RAS должна определяться с использованием валидированного метода в лаборатории, имеющей опыт выполнения подобных исследований (см. раздел «Способ применения и дозы»). Если препарат Вектибикс должен использоваться в комбинации с режимом FOLFOX, рекомендуется определение мутационного статуса в лаборатории, принимающей участие в программе внешнего обеспечения качества оценки статуса RAS, либо дикий тип должен быть подтвержден результатами двукратного анализа.

Офтальмологическая токсичность

В редких случаях в процессе пост-маркетингового применения препарата отмечались серьезные случаи кератита и язвенного кератита. Пациенты, у которых отмечаются признаки и симптомы, свидетельствующие о наличии кератита, в том числе острые или усугубляющиеся: воспалительные изменения глаза, слезотечение, светобоязнь, снижение

четкости зрения, боли в глазу и/или покраснения глаза, должны быть немедленно направлены к офтальмологу.

При подтверждении диагноза язвенного кератита терапию препаратом Вектибикс необходимо временно или полностью прекратить. При постановке диагноза кератита необходимо тщательно соотнести пользу и риски продолжения терапии.

Препарат Вектибикс должен использоваться с осторожностью у пациентов, имевших в анамнезе кератит, язвенный кератит или выраженную сухость глаза. Использование контактных линз также является фактором риска развития кератита и изъязвлений.

Пациенты с показателем общего состояния 2 по шкале ECOG, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией

Для пациентов с мКРР, имеющих показатель 2 по шкале ECOG, рекомендуется проведение оценки соотношения польза-риск до начала применения препарата Вектибикс в комбинации с химиотерапией. У пациентов со статусом ECOG 2 не выявлено положительное соотношение польза-риск.

Пожилые пациенты

Различий безопасности или эффективности препарата Вектибикс в монотерапии у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не наблюдалось. Однако отмечалось увеличение количества серьезных нежелательных явлений у пожилых пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией FOLFIRI или FOLFOX, по сравнению с применением только режимов химиотерапии (см. раздел «Побочное действие»).

Прочие меры предосторожности

Данный препарат содержит 0,150 ммоль натрия (что соответствует 3,45 мг натрия) в 1 мл концентрата. Это необходимо учитывать у пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия.

Разведенный раствор

Препарат Вектибикс не содержит антимикробных консервантов или бактериостатических агентов. Препарат должен быть использован непосредственно после разведения. Если препарат не был использован сразу после разведения, пользователь несет ответственность за время и условия его хранения до следующего введения (не более 24 ч при температуре от 2°C до 8°C). Не замораживать разведенный раствор.

Особые меры предосторожности при применении и утилизации

Препарат Вектибикс предназначен только для однократного использования. Перед проведением инфузии препарат разводится специалистом здравоохранения в 9 мг/мл (0,9%) растворе натрия хлорида для инъекций в асептических условиях. Не встряхивать или не взбалтывать сильно флакон. Флакон с препаратом Вектибикс следует визуально оценить перед применением. Раствор должен быть бесцветным и может содержать полупрозрачные или белые аморфные белковые частицы (которые удаляются фильтром инфузионной системы). Не следует вводить препарат Вектибикс, описание которого отличается от приведенного выше. При помощи гиподермальной иглы размера 21G или меньше из флакона с препаратом забирается необходимое количество препарата Вектибикс для получения дозы 6 мг/кг, которое затем растворяют в общем объеме 100 мл. Не использовать безыгольные приспособления (например, переходники для флаконов) для извлечения препарата из флакона. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Дозы выше, чем 1000 мг следует растворить в 150 мл 9 мг/мл (0,9%) раствора натрия хлорида для инъекций (см. раздел «Способ применения и дозы»). Полученный раствор перемешивают осторожным переворачиванием флакона, не встряхивать.

Флакон и оставшийся в нем раствор лекарственного препарата необходимо утилизировать после однократного применения.

Не наблюдалось несовместимости между препаратом Вектибикс и 9 мг/мл (0,9%) раствором натрия хлорида для инъекций в инфузионных пакетах из поливинилхлорида или полиолефина.

Весь неиспользованный остаток препарата и расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с надлежащими требованиями.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

В случае развития нежелательных реакций со стороны органов зрения и/или снижения способности к концентрации внимания и скорости реакции, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или работы со сложным оборудованием до разрешения указанных нежелательных реакций препарата.

ФОРМА ВЫПУСКА

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

Флакон для однократного применения содержит 5 мл (100 мг/5 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) концентрата.

Флакон для однократного применения из прозрачного стекла гидролитического класса I с эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком.

По 1 флакону помещают в контурную ячейковую упаковку и затем в пачку картонную вместе с инструкцией по применению. На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки - контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2°C – 8°C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

Нидерланды

Упаковано: ООО «Добролек», 115446, Москва, Коломенский проезд, 13А.

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

ООО «Амджен»

123112, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж

Тел: +7 (495) 745 0478

Факс: +7 (499) 995 1965