

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Вектибикс

концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл

Амджен Европа Б.В., Нидерланды

Изменение № 3

Дата внесения изменения « ____ » 20 ____ г.



27 05 22

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

146565

Старая редакция	Новая редакция
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 ≥ 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	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 ≥ 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

Старая редакция				Новая редакция			
патология кожи и подкожной ткани [сыпь (47%), акнеформный дерматит (39%), зуд (36%), эритема (33%) и сухость кожи (21%)].				патология кожи и подкожной ткани [сыпь (47%), акнеформный дерматит (39%), зуд (36%), эритема (33%) и сухость кожи (21%)].			
Табличный 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.				Табличный 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				Нежелательные реакции			
Класс систем органов по классификации MedDRA	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 - < 1/10)	Нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100)	Класс систем органов по классификации MedDRA	Очень часто (≥ 1/10)	Часто (≥ 1/100 - < 1/10)	Нечасто (≥ 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	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 крови и лимфатической системы	Анемия	Лейкопения	

Старая редакция				Новая редакция			
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность ¹	Анафилактическая реакция ²	Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность ¹	Анафилактическая реакция ²
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемиия, гипомагниемия, снижение аппетита	Гипокальциемия, дегидратация, гипергликемия, гипофосфатемия		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Гипокалиемиия, гипомагниемия, снижение аппетита	Гипокальциемия, дегидратация, гипергликемия, гипофосфатемия	
Психические нарушения	Бессонница	Тревожность		Психические нарушения	Бессонница	Тревожность	
Нарушения со стороны нервной системы		Головная боль, головокружение		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	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	Кардиологические нарушения		Тахикардия	Цианоз
Нарушения со стороны сосудистой системы		Тромбоз глубоких вен, гипотензия, гипертензия, гиперемия		Нарушения со стороны сосудистой системы		Тромбоз глубоких вен, гипотензия, гипертензия, гиперемия	
Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Диспноэ, кашель	Тромбоз легочной артерии, носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких ³ , бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости носа	Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения	Диспноэ, кашель	Тромбоз легочной артерии, носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких ³ , бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости носа

Старая редакция				Новая редакция			
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	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
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,	Токсический эпидермальный некролиз ⁴ , синдром Стивенса-Джонсона ⁴ , некроз кожи ⁴ , ангионевротический отек ¹ , гирсутизм, вросший ноготь, онихолиз	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,	Токсический эпидермальный некролиз ^{1,4} , синдром Стивенса-Джонсона ^{1,4} , некроз кожи ^{1,4} , ангионевротический отек ¹ , гирсутизм, вросший ноготь, онихолиз

Старая редакция				Новая редакция			
		кожная токсичность, корки, гипертрихоз, онихоклазия, нарушение со стороны ногтей, гипергидроз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии				кожная токсичность, корки, гипертрихоз, онихоклазия, нарушение со стороны ногтей, гипергидроз, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Боль в спине	Боли в конечности		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, периферическое отеки	Боли в грудной клетке, боль, озноб		Системные нарушения и осложнения в месте введения	Утомляемость, пирексия, астения, воспаление слизистых, периферическое отеки	Боли в грудной клетке, боль, озноб	
Травмы, отравления и осложнения процедур			Инфузионная реакция ¹	Травмы, отравления и осложнения процедур			Инфузионная реакция ¹
Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований	Снижение массы тела	Снижение концентрации магния в крови		Изменения результатов лабораторных и инструментальных исследований	Снижение массы тела	Снижение концентрации магния в крови	

¹ См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

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

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

Старая редакция	Новая редакция
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 3/2224 (или 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 отмечавшимся нежелательным реакциям у пациентов, получавших панитумумаб, в комбинации с химиотерапией. Другими проявлениями токсичности, отмечавшимися с большей частотой по сравнению с использованием препарата в монотерапии, являлись гипомегниемия, диарея и стоматит. Эти проявления токсичности	⁴ Некроз кожи, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и язвенный кератит 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 3/2224 (или 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 отмечавшимся нежелательным реакциям у пациентов, получавших панитумумаб, в комбинации с химиотерапией. Другими проявлениями токсичности, отмечавшимися с большей частотой по сравнению с использованием препарата в монотерапии, являлись гипомегниемия, диарея и стоматит. Эти проявления токсичности

Старая редакция	Новая редакция
нечасто приводили к досрочному завершению терапии препаратом Вектибикс или химиотерапии.	нечасто приводили к досрочному завершению терапии препаратом Вектибикс или химиотерапии.
Описание отдельных нежелательных реакций	Описание отдельных нежелательных реакций
<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>	<i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i>
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.	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»).	Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности на фоне диареи тяжелой степени и обезвоживания (см. раздел «Особые указания»).
<i>Инфузионные реакции</i>	<i>Инфузионные реакции</i>
Во всех клинических исследованиях моно- и комбинированной терапии мКРР (n = 2224) реакции на инфузию (развивающиеся в течение 24 часов с момента первого введения препарата), симптомами/признаками которых могли являться озноб, повышение температуры тела или диспноэ, отмечались приблизительно у 5%	Во всех клинических исследованиях моно- и комбинированной терапии мКРР (n = 2224) реакции на инфузию (развивающиеся в течение 24 часов с момента первого введения препарата), симптомами/признаками которых могли являться озноб, повышение температуры тела или диспноэ, отмечались приблизительно у 5%

Старая редакция	Новая редакция
пациентов, получавших препарат Вектибикс, из которых 1% были тяжелыми (3 и 4 степени NCI-CTC). Сообщалось о случае развития 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 пострегистрационный период. Данные клинического ведения реакций на инфузию приведены в разделе «Особые указания».	пациентов, получавших препарат Вектибикс, из которых 1% были тяжелыми (3 и 4 степени NCI-CTC). Сообщалось о случае развития 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 пострегистрационный период. Данные клинического ведения реакций на инфузию приведены в разделе «Особые указания».
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i> 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	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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.	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).	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 23% пациентов, а о жизнеугрожающих кожных реакциях (степень 4 по NCI-CTC) - у < 1% пациентов. У пациентов, получавших препарат Вектибикс,	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 23% пациентов, а о жизнеугрожающих кожных реакциях (степень 4 по NCI-CTC) - у < 1% пациентов. У пациентов, получавших препарат Вектибикс,

Старая редакция	Новая редакция
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, приведены в разделе «Особые указания». В пострегистрационный период применения сообщалось о редких случаях развития некрозов кожи, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (см. раздел «Особые указания»). <i>Офтальмологическая токсичность</i> Несерьезные случаи кератита отмечались у 0,3% пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях. В пострегистрационный период применения редко сообщалось о серьезных случаях кератитов и язвенных кератитов (см. раздел «Особые указания»). <i>Другие особые популяции</i>	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, приведены в разделе «Особые указания». В пострегистрационный период применения сообщалось о редких случаях развития некрозов кожи, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (см. раздел «Особые указания»). <i>Офтальмологическая токсичность</i> Сообщалось о серьезных случаях кератитов и язвенных кератитов, которые могут приводить к перфорации роговицы (см. раздел «Особые указания»). <i>Другие особые популяции</i> Не наблюдалось различий в безопасности и эффективности у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет), получавших монотерапию

Старая редакция	Новая редакция
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 тромбозмболия 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.	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 тромбозмболия 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.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Отслеживаемость</i> С целью улучшения отслеживаемости биологических лекарственных	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ <i>Отслеживаемость</i> С целью улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует точно записывать название и номер серии вводимого препарата.

Старая редакция	Новая редакция
препаратов следует точно записывать название и номер серии вводимого препарата. <i>Нежелательные реакции со стороны мягких тканей и кожи</i> Дерматологические реакции - фармакологический эффект, характерный для ингибиторов EGFR, регистрируются практически у всех пациентов (приблизительно 94%), получающих препарат Вектибикс. Тяжелые кожные реакции (3 степени согласно классификации NCI-CTC) отмечались у 23% пациентов, жизнеугрожающие кожные реакции (4 степени NCI-CTC) – у < 1% пациентов, принимавших препарат Вектибикс в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией (n = 2224) (см. раздел «Побочное действие»). При развитии у пациента кожных реакций степени 3 (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений СТСАЕ, версия 4.0) или более выраженной степени, либо расцененных как непереносимые, см. рекомендации по модификации дозы в разделе «Способ применения и дозы». В клинических исследованиях после развития тяжелых кожных реакций (в том числе стоматита) имели место инфекционные осложнения, в том числе сепсис и некротизирующий фасциит,	<i>Нежелательные реакции со стороны мягких тканей и кожи</i> Дерматологические реакции - фармакологический эффект, характерный для ингибиторов EGFR, регистрируются практически у всех пациентов (приблизительно 94%), получающих препарат Вектибикс. Тяжелые кожные реакции (3 степени согласно классификации NCI-CTC) отмечались у 23% пациентов, жизнеугрожающие кожные реакции (4 степени NCI-CTC) – у < 1% пациентов, принимавших препарат Вектибикс в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией (n = 2224) (см. раздел «Побочное действие»). При развитии у пациента кожных реакций степени 3 (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений СТСАЕ, версия 4.0) или более выраженной степени, либо расцененных как непереносимые, см. рекомендации по модификации дозы в разделе «Способ применения и дозы». 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

Старая редакция	Новая редакция
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 пострегистрационном периоде, принимавших препарат Вектибикс. Временная отмена или прекращение применения препарата Вектибикс необходимы при развитии кожной токсичности или токсичности мягких тканей, ассоциированных с развитием тяжелых или жизнеугрожающих воспалительных или инфекционных осложнений.	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 пострегистрационном периоде, принимавших препарат Вектибикс. Временная отмена или прекращение применения препарата Вектибикс необходимы при развитии кожной токсичности или токсичности мягких тканей, ассоциированных с развитием тяжелых или жизнеугрожающих воспалительных или инфекционных осложнений. Лечение и ведение дерматологических реакций должно быть основано на тяжести проявлений и может включать в себя увлажняющие, солнцезащитные средства (солнцезащитный фильтр

Старая редакция	Новая редакция
Лечение и ведение 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 (например, доксициклин). 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. Пациентам может быть рекомендовано 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.	> 15 UVA и UVB), а также кремы с глюкокортикостероидами (не выше 1% гидрокортизона) для применения на пораженных участках и/или пероральные антибиотики (например, доксициклин). 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. Пациентам может быть рекомендовано 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.
<i>Осложнения со стороны легких</i> Пациенты с наличием в анамнезе или имеющие признаки интерстициального пневмонита или фиброза легких исключались из клинических исследований. Случаи интерстициальных заболеваний	<i>Осложнения со стороны легких</i> 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<i>Нарушения водно-электролитного баланса</i> 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.	<i>Нарушения водно-электролитного баланса</i> 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.

Старая редакция	Новая редакция
Также отмечались нарушения баланса других электролитов, включая гипокалиемию. Рекомендуется мониторинг и соответствующий адекватный прием данных электролитов.	<i>Инфузионные реакции</i>
<i>Инфузионные реакции</i>	В клинических исследованиях монотерапии и комбинированной терапии мКРР (n = 2224), инфузионные реакции, в том числе тяжелые инфузионные реакции (возникавшие в течение 24 часов после инфузии), отмечались у пациентов, получавших препарат Вектибикс (степень 3 и 4 по NCI-CTC).
В клинических исследованиях монотерапии и комбинированной терапии мКРР (n = 2224), инфузионные реакции, в том числе тяжелые инфузионные реакции (возникавшие в течение 24 часов после инфузии), отмечались у пациентов, получавших препарат Вектибикс (степень 3 и 4 по NCI-CTC).	В пострегистрационных исследованиях сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, включая редкие пострегистрационные 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»).
В пострегистрационных исследованиях сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, включая редкие пострегистрационные 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 СТСАЕ версии 4.0) инфузионными реакциями следует уменьшить скорость

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов с легкими или умеренными (степень 1 и 2 по СТСАЕ версии 4.0) инфузионными реакциями следует уменьшить скорость инфузии на протяжении 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. <i>Острая почечная недостаточность</i> 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. <i>Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана, фторурацила болюсно и кальция фолината (режим IFL)</i>	инфузии на протяжении 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. <i>Острая почечная недостаточность</i> 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. <i>Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана, фторурацила болюсно и кальция фолината (режим IFL)</i>

Старая редакция	Новая редакция
<i>иринотекана, фторурацила болюсно и кальция фолината (режим IFL)</i> 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»). <i>Препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и режимами химиотерапии</i> 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 тромбозмболии легочной артерии, инфекций (преимущественно кожных), диареи, электролитных нарушений, тошноты, рвоты и дегидратации.	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»). <i>Препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и режимами химиотерапии</i> 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 тромбозмболии легочной артерии, инфекций (преимущественно кожных), диареи, электролитных нарушений, тошноты, рвоты и дегидратации. Препарат Вектибикс не должен применяться в комбинации с химиотерапией, включающей бевацизумаб (см. раздел

Старая редакция	Новая редакция
Препарат Вектибикс не должен применяться в комбинации с химиотерапией, включающей бевацизумаб (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина у пациентов с мКРР и мутациями RAS, а также с неуточненным статусом RAS</i> 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»). Отмечалось сокращение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мутациями KRAS (в экзоне 2) в опухоли и дополнительными мутациями RAS (KRAS [в экзонах 3 и 4] или NRAS [в экзонах 2, 3, 4]), получавших панитумумаб в комбинации с инфузионным режимом, содержащим фторурацил, кальция фолинат и оксалиплатин (FOLFOX) по сравнению с пациентами, получавшими только FOLFOX. Оценка мутационного статуса RAS должна определяться с	«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). <i>Препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина у пациентов с мКРР и мутациями RAS, а также с неуточненным статусом RAS</i> 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»). Отмечалось сокращение выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) у пациентов с мутациями KRAS (в экзоне 2) в опухоли и дополнительными мутациями RAS (KRAS [в экзонах 3 и 4] или NRAS [в экзонах 2, 3, 4]), получавших панитумумаб в комбинации с инфузионным режимом, содержащим фторурацил, кальция фолинат и оксалиплатин (FOLFOX) по сравнению с пациентами, получавшими только FOLFOX. Оценка мутационного статуса RAS должна определяться с использованием валидированного метода в лаборатории, имеющей опыт выполнения подобных исследований (см. раздел «Способ

Старая редакция	Новая редакция
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 <i>RAS</i>, либо дикий тип должен быть подтвержден результатами двукратного анализа. <i>Офтальмологическая токсичность</i> В редких случаях в процессе пострегистрационного 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	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 <i>RAS</i>, либо дикий тип должен быть подтвержден результатами двукратного анализа. <i>Офтальмологическая токсичность</i> Отмечались серьезные случаи кератита и язвенного кератита, которые могут приводить к перфорации роговицы. 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	пациентов, имевших в анамнезе кератит, язвенный кератит или выраженную сухость глаза. Использование контактных линз также является фактором риска развития кератита и изъязвлений.
<i>Пациенты с показателем общего состояния 2 по шкале ECOG, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией</i> 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.	<i>Пациенты с показателем общего состояния 2 по шкале ECOG, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией</i> 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.
<i>Пожилые пациенты</i> Различий безопасности или эффективности препарата Вектибикс в монотерапии у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не наблюдалось. Однако отмечалось увеличение количества серьезных нежелательных реакций у пожилых пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией FOLFIRI или FOLFOX, по	<i>Пожилые пациенты</i> Различий безопасности или эффективности препарата Вектибикс в монотерапии у пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) не наблюдалось. Однако отмечалось увеличение количества серьезных нежелательных реакций у пожилых пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с химиотерапией FOLFIRI или FOLFOX, по сравнению с применением только режимов химиотерапии (см. раздел «Побочное действие»).

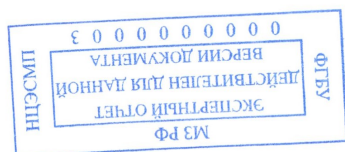
Старая редакция	Новая редакция
сравнению с применением только режимов химиотерапии (см. раздел «Побочное действие»). Предупреждение о вспомогательных веществах Данный препарат содержит 3,45 мг натрия в 1 мл, что соответствует 0,017% от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия для взрослого человека, составляющего 2 г. Особые меры предосторожности при применении и утилизации <i>Разведенный раствор</i> 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 часов при температуре 2°C - 8°C). <u>Не замораживать разведенный раствор.</u> Препарат Вектибикс предназначен только для однократного использования. Флакон и оставшийся в нем раствор лекарственного препарата	Предупреждение о вспомогательных веществах Данный препарат содержит 3,45 мг натрия в 1 мл, что соответствует 0,17% от рекомендованного ВОЗ максимального суточного потребления натрия для взрослого человека, составляющего 2 г. Особые меры предосторожности при применении и утилизации Препарат Вектибикс следует вводить в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр с размером пор 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. <i>Разведенный раствор</i> 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 часов при температуре 2 °C - 8 °C). <u>Не замораживать разведенный раствор.</u> Препарат Вектибикс предназначен только для однократного

Старая редакция	Новая редакция
необходимо утилизировать после однократного применения. Весь неиспользованный остаток препарата и расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с надлежащими требованиями.	использования. Флакон и оставшийся в нем раствор лекарственного препарата необходимо утилизировать после однократного применения. Весь неиспользованный остаток препарата и расходные материалы должны утилизироваться в соответствии с надлежащими требованиями.

Менеджер отдела регуляторных отношений
ООО «Амджен»



Буданова Ю. А.



146565