

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Арцетукс, 5 мг/мл, раствор для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общие описание**

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело IgG₁, продуцируемое в линии клеток млекопитающих (CHO-K1) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: цетуксимаб.

Каждый мл раствора содержит 5 мг цетуксимаба.

Каждый флакон 20 мл содержит 100 мг цетуксимаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для инфузий.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Арцетукс применяется у взрослых по показаниям:

- метастатический колоректальный рак (мКРР) с экспрессией EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) и «диким» типом генов RAS в комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или продолжительной инфузии фторурацил/кальция фолината с оксалиплатином;
- 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;
- местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (ПРГШ) в комбинации с лучевой терапией;
- рецидивирующий и/или метастатический ПРГШ в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины;
- рецидивирующий и/или метастатический ПРГШ в качестве монотерапии при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Арцетукс необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных препаратов.

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.

Режим дозирования

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 препарат Арцетукс вводится 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела. Первую дозу следует вводить медленно, со скоростью, не превышающей 5 мг/мин. Рекомендуемая 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.

Колоректальный рак

У пациентов с мКРР препарат Арцетукс применяется в комбинации с химиотерапией или в режиме монотерапии.

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

При комбинированной терапии следует придерживаться рекомендаций по модификации доз совместно назначаемых химиотерапевтических препаратов, приведенных в инструкциях по их применению. В любом случае данные препараты не должны вводиться ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Арцетукс.

Терапию препаратом Арцетукс рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Плоскоклеточный рак головы и шеи

У пациентов с местно-распространенным ПРГШ препарат Арцетукс применяется совместно с лучевой терапией. Рекомендуется начинать лечение препаратом Арцетукс за 7 дней до начала лучевой терапии и продолжать его до окончания лучевой терапии.

У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ препарат Арцетукс применяется в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины. Препарат Арцетукс используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапевтические препараты не должны вводиться ранее чем через 1 час после окончания инфузии препарата Арцетукс.

У пациентов с рецидивирующим и/или метастатическим ПРГШ, у которых химиотерапия не дала результатов, препарат Арцетукс применяется в режиме монотерапии. Терапию препаратом Арцетукс рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Рекомендации по коррекции режима дозирования

При развитии тяжелой кожной реакции (3-й или 4-й степени по шкале токсичности Национального Института рака США) применение препарата Арцетукс необходимо прервать. Лечение может быть возобновлено после разрешения реакции до уровня,

соответствующего 2-й степени. Если тяжелая кожная реакция возникла впервые, лечение можно продолжить в прежней дозе. В случае повторного развития тяжелой кожной реакции препарат Арцетукс снова должен быть временно отменен. Лечение может быть возобновлено только в сниженной дозе (200 мг/м² – после второй реакции и 150 мг/м² – после третьей реакции) после разрешения реакции до уровня, соответствующего 2-й степени. Если тяжелая кожная реакция возникла в четвертый раз или не разрешилась до уровня, соответствующего 2-й степени, на фоне перерыва в лечении, дальнейшее применение препарата Арцетукс противопоказано.

Дети

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

Способ применения

Внутривенно.

Инструкции по приготовлению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Выраженная (3-я или 4-я степень по шкале токсичности Национального института рака США) гиперчувствительность к цетуксимабу и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период кормления грудью.
- Применение препарата Арцетукс в комбинации с оксалиплатинсодержащей терапией у пациентов с мКРР с мутантным I типом генов RAS или с неизвестным статусом генов RAS.

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Инфузионные, 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 инфузионной реакции необходима немедленная и окончательная отмена препарата Арцетукс 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.

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, а также 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 не менее чем в течение двух часов. Если при введении первой дозы инфузионные реакции возникнут в течение первых 15 минут, инфузию следует прекратить. Перед выполнением следующей инфузии необходимо тщательно оценить отношение ожидаемой пользы к возможному риску, в частности 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:

- 1-я степень – продолжение медленной инфузии под тщательным наблюдением;
- 2-я степень – продолжение медленной инфузии и незамедлительное купирование симптомов;
- 3-я и 4-я степени – немедленное прекращение инфузии, интенсивное купирование симптомов с дальнейшим запретом на применение цетуксимаба.

CRS обычно развивается в течение одного часа после завершения инфузии; бронхоспазм и крапивница в 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 инфузионной реакции легкой или средней степени тяжести рекомендуется снизить скорость введения препарата. При последующих инфузиях следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

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.

Кожные реакции

Кожные реакции наблюдаются очень часто, в результате чего может потребоваться приостановка лечения или его отмена (см. раздел 4.2, пункт «Рекомендации по коррекции режима дозирования»). В соответствии с рекомендациями клинической практики для профилактики кожных реакций предлагается пероральный прием (6–8 недель) препаратов тетрациклина и местное применение 1% крема гидрокортизона с увлажняющим кремом. Для лечения кожных реакций местно применялись глюкокортикостероиды от умеренно- до высокоактивных или пероральные тетрациклины.

Нарушения со стороны дыхательной системы

Были зарегистрированы случаи интерстициальных заболеваний легких (ИЗЛ), в том числе с летальным исходом в большинстве случаев у пациентов из японской популяции. В случае постановки диагноза ИЗЛ препарат Арцетукс должен быть отменен и должно быть назначено соответствующее лечение.

Случаи с летальным исходом часто сопровождалисьотягощающими факторами, такими как: химиотерапия, связанная с ИЗЛ, и ранее существовавшие легочные заболевания. Необходимо тщательно контролировать состояние данных пациентов. В случае появления таких симптомов, как одышка, кашель, повышение температуры, или данных рентгенологического обследования, позволяющих предположить наличие ИЗЛ, необходимо провести оперативное диагностическое исследование.

Нарушения электролитного состава сыворотки крови

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

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

Нейтропения и связанные с ней инфекционные осложнения

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

Сердечно-сосудистые нарушения

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

Нарушение со стороны органа зрения

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

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

Рекомендуется уделять особое внимание пациентам с кератитом (в том числе язвенным) или выраженной сухостью глаз в анамнезе. Использование контактных линз является фактором риска развития кератита и изъязвления роговицы.

Колоректальный рак с мутантным типом генов RAS

Препарат Арцетукс не должен применяться при лечении колоректального рака с мутантным типом генов RAS или с неопределенным статусом мутации генов RAS. Результаты клинических исследований свидетельствуют об отрицательном соотношении польза/риск при использовании препарата при опухолях с мутантным типом генов RAS, в частности при применении цетуксимаба в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина.

Особые группы пациентов

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

Цетуксимаб не исследовался у пациентов с хотя бы одним из следующих лабораторных показателей:

- концентрация гемоглобина – <9 г/дл;
- количество лейкоцитов – <300 мм³;
- абсолютное количество нейтрофилов – <1500 /мм³;
- количество тромбоцитов – $<100\,000$ /мм³.

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

Пациенты пожилого возраста

Коррекция дозы препарата лицам пожилого возраста не требуется, однако опыт его применения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет ограничен.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит предполагаемый максимум 596,8 мг натрия на 1 дозу (для начальной дозы 400 мг/м²) или предполагаемый максимум 373 мг натрия на 1 дозу (для дозы 250 мг/м²). Это необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

При применении препарата Арцетукс в комбинации с химиотерапевтическими препаратами следует изучить инструкции по применению соответствующих препаратов.

Цетуксимаб в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины в сравнении с применением только препаратов платины увеличивает частоту выраженной лейкопении или выраженной нейтропении, которые могут сопровождаться сопутствующими инфекционными осложнениями, в частности фебрильной нейтропенией, пневмонией и сепсисом (см. раздел 4.4).

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

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

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

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

Лактация

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

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность управлять автомобилем и другими механизмами не проводилось. При наличии у пациента связанных с лечением симптомов, влияющих на способность к концентрации внимания и быстроту реакции, не рекомендуется управлять автомобилем или работать с механизмами до разрешения симптоматики.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Основными нежелательными эффектами цетуксимаба являются кожные реакции, которые отмечаются более чем у 80% пациентов, гипомагниемия, отмечающаяся более чем у 10% пациентов, и инфузионные реакции легкой или средней степени выраженности более чем у 10% пациентов, выраженной степени – более чем у 1% пациентов.

Резюме нежелательных реакций

Ниже приведен перечень нежелательных явлений, которые наблюдаются при применении препарата Арцетукс. Для обозначения частоты нежелательных явлений используется следующая классификация: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10\ 000$), *частота неизвестна* (не может быть оценена на основании имеющихся данных).

Нарушение питания и метаболизма

Очень часто: гипомагниемия.

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

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль.

Частота неизвестна: асептический менингит.

Нарушения со стороны органов зрения

Часто: конъюнктивит.

Нечасто: блефарит, кератит (в том числе язвенный).

Нарушения со стороны сосудов

Нечасто: тромбоз глубоких вен.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: легочная эмболия.

Редко: ИЗЛ (с возможным летальным исходом).

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: диарея, тошнота, рвота.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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 корректировке режима дозирования.

Очень редко: синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Частота неизвестна: суперинфекция кожных поражений (поражения кожи, индуцированные применением препарата, могут привести к развитию суперинфекций, которые могут вызывать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожу или приводить к потенциально смертельно опасным осложнениям, таким как стафилококковый токсический эпидермальный синдром, некротический фасциит или сепсис).

Общие нарушения и реакции в месте введения

Очень часто: инфузионные реакции легкой и средней степени тяжести (см. раздел 4.4), мукозиты, в некоторых случаях тяжелые. Мукозиты могут привести к носовому кровотечению.

Часто: тяжелые инфузионные реакции, которые в некоторых случаях могут приводить к летальному исходу (см. раздел 4.4), утомляемость.

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 со 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 области 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.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы EGFR (рецептор эпидермального фактора роста).

Код АТХ: L01FE01

Арцетукс является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Цетуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело, относящееся к классу иммуноглобулинов IgG₁, специфично связывающееся с EGFR. Сигнальные пути EGFR вовлечены в контроль процессов выживания клетки, клеточного цикла, ангиогенеза,

миграции клеток и клеточной инвазии/метастазирования. Аффинность связывания цетуксимаба с EGFR приблизительно в 5–10 раз выше, чем у эндогенных лигандов, что приводит к блокированию функции последнего. Цетуксимаб индуцирует интернализацию EGFR, что может приводить к ингибированию функции рецептора. Цетуксимаб также сенсibiliзирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении экспрессирующих EGFR опухолевых клеток (антитело-опосредованная клеточная цитотоксичность, ADCC).

Цетуксимаб не связывается с другими рецепторами семейства HER.

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

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

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

Иммуногенность

Продукция антихимерных антител человека (АХАЧ) является эффектом моноклональных химерных антител, свойственных данному фармакотерапевтическому классу. В настоящее время данные о продукции АХАЧ ограничены.

В целом поддающиеся измерению титры АХАЧ обнаруживаются у 3,4% включенных в исследование пациентов; в исследованиях препарата при применении по целевому показанию данное значение варьирует от 0 до 9,6%. Окончательных данных о нейтрализующем эффекте АХАЧ в отношении цетуксимаба в настоящее время не получено. Продукция АХАЧ не коррелирует с частотой реакций гиперчувствительности, а также любых других нежелательных эффектов цетуксимаба.

5.2. Фармакокинетические свойства

Распределение

Внутривенные инфузии цетуксимаба продемонстрировали дозозависимость параметров фармакокинетики цетуксимаба при еженедельном введении в дозах от 5 мг/м² до 500 мг/м² площади поверхности тела. При введении цетуксимаба в исходной дозе 400 мг/м² площади поверхности тела средний объем распределения цетуксимаба был примерно эквивалентен области сосудов, кровоснабжающих пораженный участок (2,9 л/м², в диапазоне от 1,5 л/м² до 6,2 л/м²). Среднее значение максимальной концентрации цетуксимаба в плазме крови (C_{max}) составило 185±55 мкг/мл. Среднее значение клиренса соответствовало 0,022 л/ч/м² площади поверхности тела.

Концентрации цетуксимаба в плазме крови достигали стабильных значений на 3-й неделе применения препарата в режиме монотерапии. C_{max} цетуксимаба составляло 155,8 мкг/мл на 3-й неделе и 151,6 мкг/мл – на 8-й неделе, при этом средние значения минимальной концентрации (C_{min}) составляли 41,3 мкг/мл и 55,4 мкг/мл соответственно. В исследовании по комбинированному применению цетуксимаба с иринотеканом C_{min} цетуксимаба соответствовали 50,0 мкг/мл на 12-й неделе и 49,4 мкг/мл – на 36-й неделе.

Биотрансформация

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

Элиминация

При введении препарата в расчетной дозе цетуксимаб обладает длительным периодом полувыведения в диапазоне от 70 до 100 часов.

Особые группы пациентов

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

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Динатрия гидрофосфат дигидрат
Натрия дигидрофосфат дигидрат
Полисорбат 80
Натрия хлорид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года 6 месяцев.

Химическая и физическая стабильность препарата Арцетукс в процессе его использования была продемонстрирована при температуре $(5 \pm 3) ^\circ\text{C}$ и температуре $(25 \pm 2) ^\circ\text{C}$ в течение 48 часов (если раствор готовят так, как описано в разделе 6.6).

Препарат Арцетукс не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических веществ, поэтому при обращении с ним и при подготовке инфузии следует строго соблюдать правила асептики. Настоятельно рекомендуется использовать препарат непосредственно после вскрытия флакона. Если раствор не используется немедленно, ответственность за его хранение и дальнейшее использование несет пользователь. Срок хранения вскрытого флакона не должен превышать 24 часа при температуре 2–8 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С.

Не замораживать.

Условия хранения после разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 20 мл лекарственного препарата во флаконы из прозрачного боросиликатного стекла I типа, герметично укупоренные пробками из бутылкаучука и герметизированные колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовой отщелкивающейся крышкой. На каждый флакон наклеивают этикетку самоклеящуюся.

По 1 флакону вместе с листком-вкладышем в пачке из картона с вкладышем/держателем или без него.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Рекомендации по приготовлению инфузионного раствора и способам введения

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

Препарат Арцетукс 5 мг/мл совместим с:

- полиэтиленовыми (ПЭ), этиленвинилацетатными (ЭВА) пакетами для инфузионных растворов;
- полиэтиленовыми (ПЭ), этиленвинилацетатными (ЭВА) инфузионными системами;
- полипропиленовыми (ПП) шприцами для шприцевой помпы.

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

Способы разведения препарата Арцетукс 5 мг/мл

Введение с использованием системы с инфузионной помпой или гравитационной капельной системы (в стерильном растворе 0,9% натрия хлорида)

1. Возьмите пакет со стерильным раствором 0,9% натрия хлорида для инфузионных растворов подходящего объема.
2. Рассчитайте необходимый объем препарата Арцетукс.
3. Удалите с помощью стерильного шприца и подходящей иглы лишний объем раствора натрия хлорида из пакета.
4. Возьмите подходящий стерильный шприц и присоедините к нему соответствующую иглу.
5. Наберите требуемый объем препарата Арцетукс из флакона и перенесите в пакет для инфузионных растворов.
6. Повторите эту процедуру до достижения расчетного объема препарата.
7. Присоедините инфузионную систему и заполните ее разведенным препаратом Арцетукс перед началом инфузии. Для введения препарата используйте гравитационную капельную систему или инфузионную помпу.
8. Установите и контролируйте скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе 4.2.

Введение с использованием системы с инфузионной помпой или гравитационной капельной системы (без разведения)

1. Рассчитайте необходимый объем препарата Арцетукс.
2. Возьмите подходящий стерильный шприц и присоедините к нему соответствующую иглу.
3. Наберите требуемый объем препарата Арцетукс из флакона.
4. Перенесите набранный объем препарата Арцетукс в стерильный вакуумный контейнер или пакет для инфузионных растворов.
5. Повторите эту процедуру до достижения расчетного объема препарата.
6. Подсоедините инфузионную систему и заполните ее препаратом Арцетукс перед началом инфузии. Для введения препарата используйте гравитационную капельную систему или инфузионную помпу.
7. Установите и контролируйте скорость инфузии в соответствии с рекомендациями, описанными в разделе 4.2.

Введение с использованием системы со шприцевой помпой

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

Особые требования к утилизации отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Арцетукс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://ees.eaeunion.org/>.