ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Вектибикс, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Панитумумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), полученное из клеточной линии млекопитающих (яичники китайского хомячка) с использованием технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: панитумумаб.
1 мл концентрата содержит 20 мг панитумумаба.
Каждый флакон содержит 100 мг панитумумаба в 5 мл.
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

Концентрат для приготовления раствора для инфузий.
Прозрачная или опалесцирующая бесцветная жидкость; может содержать полупрозрачные или белые аморфные белковые частицы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом Вектибикс необходимо проводить под контролем врача, имеющего опыт проведения противоопухолевого лечения. Перед началом терапии препаратом Вектибикс необходимо подтверждение наличия 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.

При развитии тяжелых (≥ 3 степени) дерматологических реакций может потребоваться следующий режим модификации дозы препарата Вектибикс:

Таблица 1. Модификация дозы.

Возникновение кожных симптомов: ≥ 3 степени[1]	**Введение препарата Вектибикс**	**Результат**	**Коррекция 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
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 степени 3 и выше считаются тяжелыми или жизнеугрожающими.

Особые группы 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.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Вектибикс у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Вектибикс необходимо вводить в виде внутривенной инфузии с помощью инфузионного насоса.

Перед проведением инфузии препарат Вектибикс должен быть разведен в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций до получения конечной концентрации не более 10 мг/мл (инструкции по приготовлению см. в разделе 6.6).

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. Рекомендованная длительность инфузии составляет приблизительно 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, последующие инфузии могут производиться в течение 30–60 минут. Продолжительность введения препарата в дозах свыше 1000 мг должна составлять приблизительно 90 минут (инструкции по обращению см. в разделе 6.6).

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 4.4).

Препарат Вектибикс не должен вводиться струйно или болюсно.

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

4.3. Противопоказания

- Пациенты с тяжелыми или угрожающими жизни реакциями гиперчувствительности к панитумумабу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1, в анамнезе (см. раздел 4.4).
- Пациенты с интерстициальным пневмонитом или фиброзом легких (см. раздел 4.4).
- 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 4.4).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Отслеживаемость

С целью улучшения отслеживаемости биологических лекарственных препаратов следует точно записывать название и номер серии вводимого препарата.

Дерматологические реакции и токсичность со стороны мягких тканей

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 4.8). При развитии у пациента дерматологических реакций степени 3 (Общие терминологические критерии оценки нежелательных явлений CTCAE, версия 4.0) или более выраженной степени, либо расцененных как непереносимые, см. рекомендации по модификации дозы в разделе 4.2.

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, получавших препарат Вектибикс в пострегистрационном периоде. 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 > 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.

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, а затем периодически в течение 8 недель после завершения лечения. (см. раздел 4.8). 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, 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 анафилактической реакции), необходимо полностью отменить препарат Вектибикс (см. разделы 4.3 и 4.8).

У пациентов с легкими или умеренными (степень 1 и 2 по CTCAE 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 случай ангионевротического отека с летальным исходом, развившийся более чем через 24 часа после инфузии. Следует предупредить пациентов о возможности позднего развития реакции и проинструктировать о необходимости 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/м^2), кальция фолината (20 мг/м^2) и иринотекана (125 мг/м^2)], отмечалась высокая частота тяжелой диареи (см. раздел 4.8). Поэтому следует избегать использования препарата Вектибикс в комбинации с химиотерапией IFL (см. раздел 4.5).

Препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и режимами химиотерапии

У пациентов, получавших препарат Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией, отмечалось уменьшение времени 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 тромбоэмболии легочной артерии, инфекций (преимущественно кожных), диареи, электролитных нарушений, тошноты, рвоты и дегидратации. Вектибикс не следует применять в комбинации с химиотерапией, включающей бевацизумаб (см. разделы 4.5).

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. разделы 4.3).

Отмечалось снижение 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 4.2). 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

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 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.

Пациенты пожилого возраста

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 4.8).

Предупреждение о вспомогательных веществах

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на флакон 20 мг/мл, то есть по сути не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Данные исследования взаимодействия препарата Вектибикс и иринотекана у пациентов с мКРР показали, что фармакокинетические свойства иринотекана и его активного метаболита, SN-38, не меняются при их одновременном применении. Результаты перекрестного сравнительного исследования показали, что схемы, включающие в себя иринотекан (IFL или FOLFIRI), не влияют на фармакокинетические свойства панитумумаба.

Вектибикс не должен назначаться в комбинации 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 4.4) и увеличивалась частота токсичности и летальных исходов при назначении панитумумаба в комбинации с режимом химиотерапии, включавшей бевацизумаб (см. разделы 4.4).

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 гена *RAS* в опухоли, которые получали панитумумаб и химиотерапию FOLFOX, отмечалось снижение выживаемости без прогрессирования заболевания и общей выживаемости (см. разделы 4.4).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Достоверные данные о применении препарата Вектибикс беременными женщинами отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность. Потенциальный риск для человека не известен. Рецептор EGF участвует в контроле

пренатального развития плода и может играть важную роль для нормального органогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток развивающегося эмбриона. Таким образом, препарат Вектибикс может оказывать потенциальный вред для плода при применении беременными женщинами.

Известно, что человеческие антитела IgG способны проникать через плацентарный барьер, поэтому панитумумаб может проникать из организма матери в развивающийся организм плода. Поэтому женщины с детородным потенциалом во время лечения препаратом Вектибикс и в течение 2 месяцев после его окончания должны использовать подходящие 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.

Лактация

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.

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.

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

Вектибикс может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. В случае развития нежелательных реакций со стороны органов зрения и/или снижения способности к концентрации внимания и быстроты реакции, пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами или работы с механизмами до разрешения указанных нежелательных реакций препарата.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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). Принципы клинического ведения кожных реакций, включая рекомендации по модификации дозы, приведены в разделе 4.4.
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 патология кожи и подкожной ткани [сыпь (47%), акнеформный дерматит (39%), зуд (36%), эритема (33%) и сухость кожи (21%)].
Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, данные о которых получены из клинических исследований с участием пациентов с мКРР, получавших панитумумаб в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией (n = 2224), а также из спонтанных сообщений, приведены ниже. В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены по степени убывания степени серьезности.

Таблица 2. Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции			
Системно-органный класс 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
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Лейкопения	
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность[1]	Анафилактическая реакция[2]
Нарушения метаболизма и питания	Гипокалиемия Гипомагниемия 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
Нарушения со стороны сердца		Тахикардия	Цианоз

Нежелательные реакции			
Системно-органный класс MedDRA	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто ≥ 1/100 - < 1/10)**	**Нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100)**
Нарушения со стороны сосудов		Тромбоз глубоких вен Гипотензия Гипертензия Гиперемия	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Диспноэ Кашель	Тромбоэмболия легочной артерии Носовое кровотечение	Интерстициальная болезнь легких[3] Бронхоспазм Сухость слизистой оболочки полости носа
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея[1] Тошнота Рвота Боль в животе Стоматит Запор	Ректальное кровотечение Сухость во рту Диспепсия Афтозные язвы Хейлит Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Обветренность губ Сухость губ

Нежелательные реакции			
Системно-органный класс MedDRA	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто ≥ 1/100 - < 1/10)**	**Нечасто (≥ 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 сыпь 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[1, 4] Синдром Стивенса — Джонсона[1, 4] Некроз кожи[1, 4] Ангионевротичес-кий отек[1] Гирсутизм Вросший ноготь Онихолиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Боль в спине	Боль в конечности	

Нежелательные реакции			
Системно-органный класс MedDRA	**Очень часто (≥ 1/10)**	**Часто ≥ 1/100 - < 1/10)**	**Нечасто (≥ 1/1000 - < 1/100)**
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость Пирексия Астения Воспаление слизистых Периферические отеки	Боли в грудной клетке Боль Озноб	
Травмы, интоксикации и осложнения процедур			Инфузионная реакция[1]
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела	Снижение концентрации магния в крови	

[1] См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций» ниже.

[2] См. раздел 4.4 (подраздел «Инфузионные реакции»).

[3] См. раздел 4.4 (подраздел «Осложнения со стороны легких»).

[4] Некроз кожи, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и язвенный кератит являются нежелательными реакциями на панитумумаб, отмечавшимися в пострегистрационном периоде. Максимальная частота этих нежелательных реакций оценивалась на основе верхней границы 95-процентного 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-процентного доверительного интервала для точечной оценки, составило 3/2224 (или 0,13 %).

Профиль безопасности препарата Вектибикс в комбинации с химиотерапией согласуется с зарегистрированными нежелательными реакциями на препарат Вектибикс (используемый в качестве 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 гипомагниемия, диарея и стоматит. Эти проявления токсичности нечасто приводили к досрочному завершению терапии препаратом Вектибикс или химиотерапии.

Описание отдельных нежелательных реакций

Желудочно-кишечные нарушения

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 4.4).

Инфузионные реакции

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% пациентов, получавших препарат Вектибикс, из которых 1% были тяжелыми (3 и 4 степень NCI-CTC).

Сообщалось о случае развития летального ангионевротического отека у пациента с рецидивирующим метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи, леченого препаратом Вектибикс в клиническом исследовании. Летальное осложнение развилось при возобновлении терапии после предшествующего эпизода развития ангионевротического отека. Обе реакции зафиксированы спустя более 24 часов после введения препарата (см. разделы 4.3 и 4.4). 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 4.4.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Кожная сыпь, наиболее часто локализованная на лице, верхней части грудной клетки и спине, однако в некоторых случаях распространялась и на конечности. Как следствие тяжелых реакций со стороны кожи и подкожной ткани отмечали 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 легкой или умеренной степени. 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, регистрировались жизнеугрожающие и летальные инфекционные осложнения, включавшие некротизирующий фасциит и сепсис (см. раздел 4.4).

Данные клинического ведения дерматологических реакций, включая рекомендации по изменению дозы, приведены в разделе 4.4.

В пострегистрационный период применения препарата сообщалось о редких случаях развития некроза кожи, синдрома Стивенса — Джонсона и токсического эпидермального некролиза (см. раздел 4.4).

Офтальмологическая токсичность

Сообщалось о серьезных случаях кератита и язвенного кератита, которые могут привести к перфорации роговицы (см. раздел 4.4).

Другие особые группы пациентов

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 4.4). 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.

Безопасность препарата Вектибикс не оценивалась у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих после регистрации лекарственного препарата, с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях, доступные на территории государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
https://www.roszdravnadzor.gov.ru/

Республика Казахстан

010000, Астана, ул. А. Иманова, 13
«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»
220037, Минск, Товарищеский пер., 2а
Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29
Эл. почта: rcpl@rceth.by
http://www.rceth.by

4.9. 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.

Симптомы

Наблюдались нежелательные эффекты, такие как токсические реакции со стороны кожи, диарея, дегидратация и повышенная утомляемость, что соответствовало профилю безопасности препарата в рекомендованной дозе.

5. ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01FE02

Механизм действия

Панитумумаб представляет собой рекомбинантное полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к рецептору EGF человека. 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 вирусного онкогена *RAS* нейробластомы) относятся к семейству онкогенов *RAS*. Гены *KRAS* и *NRAS* кодируют небольшой гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который участвует в трансдукции сигнала. *KRAS* и *NRAS* активируются различными сигналами, в том числе и от рецептора EGF, и в свою очередь, стимулируют 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.

Дерматологические реакции (включая воздействие на ногти), наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Вектибикс или другие ингибиторы EGFR, являются известными фармакологическими эффектами данных препаратов (см. разделы 4.2 и 4.8).

Иммуногенность

Как и все терапевтические белки, панитумумаб обладает потенциальной иммуногенностью. Продукцию анти-панитумумаб антител оценивали с помощью двух различных скрининговых систем иммуноанализа для определения связывающих анти-панитумумаб антител (ИФА - иммуноферментный анализ, который позволяет определить высокоаффинные антитела, и биосенсорный иммуноанализ, позволяющий определить высоко- и низкоаффинные антитела). Пациентам, чья сыворотка оказывалась положительной в любом из двух тестов скринингового иммуноанализа, проводился также биологический тест *in vitro* для обнаружения нейтрализующих антител.

В качестве монотерапии:

- Выявляемость связывающих антител (за исключением случаев выявления антител до введения препарата и временно положительных) составляла < 1%, как было установлено с помощью анализа ИФА методом кислотной диссоциации, и 3,8%, как было установлено с помощью иммунологического анализа Biacore;
- 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 анти-панитумумаб антител и изменениями фармакокинетических параметров, эффективности и безопасности препарата не отмечена.

В комбинации с режимами химиотерапии на основе иринотекана или оксалиплатина:

- Выявляемость связывающих антител (за исключением случаев выявления антител до введения препарата) составляла 1%, как было установлено с помощью анализа ИФА методом кислотной диссоциации, и < 1%, как было установлено с помощью иммунологического анализа Biacore;
- Выявляемость нейтрализующих антител (за исключением случаев выявления антител до введения препарата) составляла < 1%;
- Не было обнаружено никаких доказательств изменения профиля безопасности у пациентов с положительным результатом теста на антитела к препарату Вектибикс.

Определение образования антител зависит от чувствительности и специфичности используемого метода. На положительный результат по определению антител могут оказать влияние различные факторы, включая метод проведения анализа, методику отбора и подготовку образцов, время забора проб, прием сопутствующих лекарственных препаратов и характер основного заболевания, поэтому сравнение частоты возникновения антител к другим препаратам может приводить к недостоверным результатам.

5.2. Фармакокинетические свойства

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 зависимости «концентрация-время» (AUC) возрастала в большей степени, чем это характерно при дозопропорциональной зависимости, а клиренс (CL) панитумумаба 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 (± стандартное отклонение [SD]) и минимальной концентраций 213 ± 59 и 39 ± 14 мкг/мл, соответственно. Среднее значение (± SD) $AUC_{0-\tau}$ и клиренса были равны 1306 ±374 мкг•сут/мл и 4,9 ±1,4 мл/кг/сут соответственно. Период полувыведения препарата составил приблизительно 7,5 дня (диапазон: от 3,6 до 10,9 дня).
Был выполнен популяционный анализ фармакокинетики с целью оценки потенциального влияния отдельных ковариат на параметры фармакокинетики панитумумаба. Результаты

показали, что возраст (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 почечной или печеночной недостаточностью не проводилось.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия ацетата тригидрат
Натрия хлорид
Уксусная кислота ледяная (для регулирования уровня pH)
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

3 года.
Разведенный раствор
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 введения (хранить не более 24 часов при температуре от 2 до 8 °C). Не замораживать разведенный раствор.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C.
Не замораживать.
Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Флакон содержит 5 мл (100 мг/5 мл) концентрата для приготовления раствора для инфузий.
Маркированный флакон 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 вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную. Для контроля первого вскрытия на каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки, имеющие продольную цветную полосу.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Препарат Вектибикс предназначен только для однократного использования. Препарат Вектибикс должен быть разведен медицинским специалистом в растворе натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций в асептических условиях до получения конечной концентрации не более 10 мг/мл. Не встряхивать или не взбалтывать сильно флакон.
Препарат 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, внешний вид которого отличается от приведенного выше описания. При помощи гиподермальной иглы размера 21G или меньше из флакона с препаратом забирается необходимое количество препарата Вектибикс для получения дозы 6 мг/кг. Не использовать безыгольные приспособления (например, переходники для флаконов) для извлечения препарата из флакона. Затем это количество растворяют в общем объеме

100 мл. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Дозы выше, чем 1000 мг, следует растворить в 150 мл раствора натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций (см. раздел 4.2). Полученный разведенный раствор необходимо перемешать осторожным переворачиванием, не встряхивать.

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.

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

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды
Амджен Европа Б.В.
Минервум 7061
4817 ZK Бреда

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять локальному представителю держателя регистрационного удостоверения по адресу:

Российская Федерация
ООО «Амджен»
123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й Красногвардейский, д. 15, помещ. 1/4
Телефон: +7 (495) 745-04-78
Факс: +7 (499) 995-19-65

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Фактический адрес: 041609, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, с. Бесагаш, ул. Түркістан, здание 1Тел./Факс: +7 (727) 389-95-45

Эл. почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

Представительство компании «АленМед Промоушн» СИА (Литва) в Республике Беларусь

220020, Минск, пр. Победителей, 103, 7 этаж, помещение 4

Тел.: +375 (17) 308-73-84

Факс: +375 (17) 308-73-88

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(008407)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 14.01.2025

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Вектибикс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.