

Вектибикс - Vectibix (Панитумумаб)

Вектибикс показан для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и диким типом RAS в опухоли. В первой линии терапии в комбинации с режимами FOLFOX или FOLFIRI. Во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI у пациентов, которые получили химиотерапию на основе фторпиримидина (за исключением иринотекана). В качестве монотерапии после отсутствия эффекта от химиотерапии на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

Формы выпуска: концентрат

МНН: Панитумумаб

Состав

Каждый 1 мл концентрата содержит 20 мг панитумумаба.

Каждый флакон для однократного применения содержит:

Активное вещество: 100 мг панитумумаба в 5 мл.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия ацетата тригидрат, уксусная кислота ледяная (для регулирования pH), вода для инъекций.

При подготовке препарата в соответствии с инструкцией, приведенной в разделе «Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях», конечная концентрация панитумумаба не должна превышать 10 мг/мл.

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

Вспомогательные вещества обладают известным эффектом.

Каждый мл концентрата содержит 0,150 ммоль натрия, что составляет 3,45 мг натрия.

Описание

Концентрат для приготовления раствора для инфузий (стерильный концентрат).

Бесцветный раствор, может содержать полупрозрачные или белые видимые аморфные белковые частицы панитумумаба.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, моноклональные антитела.

Код АТХ: L01XC08.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Панитумумаб представляет собой рекомбинантное, полностью человеческое IgG2 моноклональное антитело, которое обладает высоким сродством и специфичностью к рецепторам эпидермального фактора роста человека (ЭФР). ЭФР – трансмембранный гликопротеин из семейства рецепторов тирозинкиназ типа I, включая ЭФР (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 и HER4. Рецептор ЭФР 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 ЭФР и ингибирует рецептор аутофосфорилирования, индуцированный всеми известными лигандами рецептора ЭФР. Связывание панитумумаба с рецептором ЭФР приводит к интернализации рецептора, ингибированию роста клеток, индукции апоптоза и снижению продукции интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов.

KRAS (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2) и NRAS (гомолог нейробластомы вирусного онкогена RAS) относятся к семейству онкогенов RAS. Гены KRAS и NRAS кодируют небольшой гуанозинтрифосфат-связывающий белок, участвующий в трансдукции сигнала. Различные сигналы, в том числе из рецептора ЭФР, активируют KRAS и NRAS, которые, в свою очередь, стимулируют синтез других внутриклеточных белков для стимулирования клеточной пролиферации, выживаемости клеток 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, экспрессирующих рецептор ЭФР. Не наблюдалось каких-либо противоопухолевых эффектов панитумумаба в ксенотрансплантатах опухоли человека, лишенных экспрессии рецептора ЭФР. Добавление панитумумаба к лучевой терапии, химиотерапии или другим таргетным терапевтическим агентам в исследованиях на животных увеличивало противоопухолевые эффекты по сравнению с лучевой терапией, химиотерапией или только таргетными препаратами.

Дерматологические реакции (включая воздействие на ногти), наблюдаемые у пациентов, получавших Вектибикс или другие ингибиторы рецепторов ЭФР, как известно, связаны с фармакологическими эффектами терапии (смотрите разделы «Способ применения и дозы» и «Побочные реакции»).

Иммуногенность

Как и для всех терапевтических протеинов, существует потенциал для иммуногенности. Данные по разработке антител против панитумумаба оценивались с использованием двух различных скрининговых систем иммуноанализа для определения связанных антител к панитумумабу (иммуноферментный анализ, который позволяет определить высокоаффинные антитела и иммуноанализ Биосенсор, который позволяет определить антитела с высокой и низкой аффинностью).

Для пациентов, у которых сыворотка показала положительный результат при скрининговом иммуноанализе, проводился также биологический тест *in vitro* для обнаружения нейтрализующих антител.

В качестве монотерапии:

выявляемость связанных антител (за исключением выявления антител у пациентов до введения препарата и временно положительных) составляла < 1 %, как было установлено с помощью ИФА и 3,8 %, как было установлено с помощью иммунологического анализа Биокор;

выявляемость нейтрализующих антител (за исключением выявления антител у пациентов до введения препарата и временно положительных) составляла < 1 %;

при сравнении с пациентами, у которых антитела не вырабатывались, не наблюдалась взаимосвязь между наличием нейтрализующих антител к панитумумабу и изменениями фармакокинетических параметров, эффективностью и безопасностью.

В комбинации с химиотерапией на основе иринотекана или оксалиплатина:

выявляемость связанных антител (за исключением положительных пациентов до введения препарата) составляла 1 %, как было установлено с помощью ИФА и < 1 %, как было установлено с помощью анализа Биокор;

частота нейтрализующих антител (исключая пациентов с положительной реакцией) составила < 1 %;

не было обнаружено никаких доказательств изменения профиля безопасности у пациентов, у которых был положительный результат теста на антитела к Вектибиксу.

Обнаружение образования антител зависит от чувствительности и специфичности анализа. На положительный результат по определению антител может оказать влияние ряд факторов, включая метод анализа, метод отбора проб, время забора проб, прием сопутствующих препаратов и характер основного заболевания, поэтому сравнение частоты возникновения антител к панитумумабу может быть недостоверным.

Клиническая эффективность в монотерапии

Эффективность Вектибикса в монотерапии у пациентов с метастазирующим колоректальным раком (мКРР), у которых наблюдается прогрессия заболевания на фоне или после предшествующих курсов химиотерапии, была изучена в открытом несравнительном исследовании (585 пациентов) и в двух рандомизированных контролируемых исследованиях по сравнению с наилучшей поддерживающей терапией (463 пациента) и по сравнению с цетуксимабом (1010 пациентов).

Многоцентровое, рандомизированное, контролируемое исследование было проведено у 463 пациентов с метастатической карциномой ободочной или прямой кишки, экспрессирующей рецепторы ЭФР, после подтверждения прогрессирования на оксалиплатин или иринотекан-содержащей химиотерапии. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1, для получения Вектибикса в дозе 6 мг/кг один раз в две недели вместе с наилучшей поддерживающей терапией (не включая химиотерапию) или только наилучшей поддерживающей терапии. Пациенты получали лечение до прогрессирования заболевания или до развития непереносимой токсичности. При прогрессировании заболевания пациенты, которые получали только наилучшую поддерживающую терапию, имели право на переход в сопутствующее исследование для получения терапии Вектибиксом в дозе 6 мг/кг один раз в две недели.

Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования (ВБП). Ретроспективно исследование было проанализировано на статус мутаций в генах KRAS во 2 экзоне (дикий тип KRAS по сравнению с мутированным типом KRAS). Образцы опухоли, полученные при первичной резекции колоректального рака, были проанализированы на наличие семи наиболее распространенных активирующих мутаций в кодоне 12 и 13 гена KRAS. 427 пациентов (92 %) были оценены для определения KRAS статуса, 184 из которых имели мутацию. Результаты эффективности, полученные из независимого анализа, представлены в таблице ниже. Не наблюдалась разница в общей выживаемости (ОВ) между двумя группами.

ДИ – доверительный интервал

а У пациентов из группы наилучшей поддерживающей терапии, которые

перешли в группу панитумумаба после прогрессирования заболевания (95 % ДИ)

В эксплоративном анализе дополнительных мутаций образцов опухоли, полученных в данном исследовании, у 11 из 72 пациентов (15 %) с диким типом RAS в опухоли, которые получали панитумумаб, наблюдался объективный ответ по сравнению с 1 из 95 пациентов (1 %) с мутантным RAS статусом опухоли.

Кроме того, терапия панитумумабом ассоциировалась с улучшением ВБП по сравнению с поддерживающей терапией у пациентов с диким типом RAS в опухоли (относительный риск (ОР) = 0,38 [95 % ДИ: 0,27, 0,56]), но не у пациентов с мутантным типом RAS (ОР = 0,98 [95 % ДИ: 0,73, 1,31]). Эффективность Вектибикса также оценивалась в открытом исследовании у пациентов с мКРР с диким типом KRAS (экзон 2). В общей сложности 1010 пациентов, рефрактерных к химиотерапии, были рандомизированы в соотношении 1:1 для получения Вектибикса или цетуксимаба, чтобы протестировать, что Вектибикс не уступает цетуксимабу. Первичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками являлись – ВБП и частота объективного ответа (ЧОО).

В целом, профиль безопасности панитумумаба был сходен с цетуксимабом, в частности, в отношении кожной токсичности. Однако инфузионные реакции чаще наблюдались при применении цетуксимаба (13 % по сравнению с 3 %), а нарушения электролитного баланса было более частым при применении панитумумаба, особенно гипомагниемия (29 % против 19 %).

Клиническая эффективность в комбинации с химиотерапией

Среди пациентов с мКРР и диким типом RAS показатели ВБП, ОВ и ЧОО были лучше для пациентов, которые получали панитумумаб в комбинации с химиотерапией (FOLFOX или FOLFIRI) по сравнению с только лишь с химиотерапией. Пациенты с дополнительными мутациями RAS помимо KRAS (экзон 2) не получали каких-либо преимуществ при добавлении панитумумаба к FOLFIRI, кроме того, у этих пациентов наблюдался неблагоприятный эффект при добавлении панитумумаба к FOLFOX. BRAF мутации в экзоне 15 являются прогностическим маркером неблагоприятного исхода. Мутации BRAF не являются предиктивным маркером эффективности

панитумумаба в комбинации с FOLFOX или FOLFIRI.

Первая линия терапии в комбинации с FOLFOX

Эффективность Вектибикса в комбинации с оксалиплатином, 5-фторурацилом (5-ФУ) и лейковорином (FOLFOX) оценивали в рандомизированном контролируемом исследовании у 1183 пациентов с мКРР, первичной конечной точкой была ВБП. Вторичными конечными точками являлись ОВ, ЧОО, время до ответа, время до прогрессирования и продолжительность ответа. Исследование было проспективно проанализировано по статусу мутаций в генах KRAS (экзон 2), который был оценен у 93 % пациентов.

Предварительно запланированный ретроспективный анализ осуществлен у 641 пациента из 656 пациентов с диким типом KRAS (экзон 2) для мКРР. Образцы опухолей пациентов с KRAS (экзон 2) дикого типа (кодона 12/13) были исследованы на наличие дополнительных мутаций RAS в экзоне 3 KRAS (кодон 61) и экзоне 4 (кодона 117/146), а также экзоне 2 NRAS (кодона 12/13), экзоне 3 (кодон 61) и экзоне 4 (кодона 117/146), экзоне 15 BRAF (кодон 600). Выявляемость этих дополнительных RAS мутаций в популяции KRAS дикого типа экзон 2 составила примерно 16 %.

Затем были идентифицированы дополнительные мутации в KRAS и NRAS экзоне 3 (кодон 59) ($n = 7$). Диагностический анализ показал аналогичные результаты по сравнению с результатами предыдущей таблицы.

Комбинация с FOLFIRI

Эффективность Вектибикса во второй линии терапии в комбинации с иринотеканом, 5-фторурацилом (5-ФУ) и лейковорином (FOLFIRI) оценивали в рандомизированном контролируемом исследовании у 1186 пациентов с мКРР. В качестве первичных конечных точек были выбраны ОВ и ВБП. Вторичные конечные точки включали ЧОО, время до ответа, время до прогрессирования и продолжительность ответа. Исследование было проспективно проанализировано по статусу мутаций KRAS (экзон 2), который был оценен у 91 % пациентов.

Предварительно запланированный ретроспективный анализ осуществлен у 586 пациентов из 597 пациентов с мКРР и диким типом KRAS (экзон 2),

образцы опухолей у данных пациентов были исследованы на выявление дополнительных RAS и BRAF мутаций, как было описано ранее. Выявляемость RAS/BRAF мутаций составила 85 % (1014 из 1186 рандомизированных пациентов). Количество дополнительных RAS мутаций (экзоны KRAS 3, 4 и экзоны 2, 3, 4 NRAS) в популяции KRAS дикого типа (экзон 2) составило примерно 19 %. Частота мутации BRAF в экзоне 15 для популяции KRAS дикого типа (экзон 2) составила примерно 8 %.

Эффективность препарата Вектибикс в первой линии в комбинации с FOLFIRI оценивалась в несравнительном исследовании у 154 пациентов, первичной конечной точкой являлась частота объективного ответа (ЧОО). Вторичные конечные точки включали ВБП, время до ответа, время до прогрессирования и продолжительность ответа.

Предварительно запланированный ретроспективный анализ дополнительных RAS мутаций осуществлен у 143 пациентов из 154 пациентов с мКРР и диким типом KRAS (экзон 2), частота дополнительных RAS мутаций (KRAS экзоны 3, 4 и NRAS экзоны 2, 3, 4) в популяции KRAS дикого типа (экзон 2) составила приблизительно 10 %.

Первая линия терапии в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией на основе оксалиплатина или иринотекана

В рандомизированном открытом контролируемом клиническом исследовании пациенты с метастатическим колоректальным раком получали химиотерапию оксалиплатином или иринотеканом и бевацизумаб с добавлением или без панитумумаба в первой линии терапии (n = 1053 (n = 823 – оксалиплатин, n = 230 – иринотекан)). Терапия панитумумабом была прекращена после получения статистически достоверного ухудшения ВБП по результатам промежуточного анализа.

Основной целью исследования было сравнение ВБП в группе оксалиплатина. По результатам финального анализа относительный риск для ВБП составил 1,27 (95 % ДИ: 1,06, 1,52). Медиана ВБП составила 10,0 (95 % ДИ: 8,9, 11,0) в группе с панитумумабом и 11,4 (95 % ДИ: 10,5, 11,9) месяцев в группе без панитумумаба, соответственно. Наблюдалось увеличение смертности в группе панитумумаба. Относительный риск для общей выживаемости составил 1,43 (95 % ДИ: 1,11, 1,83). Медиана общей выживаемости составила

19,4 (95 % ДИ: 18,4, 20,8) в группе, получающей панитумумаб и 24,5 (95 % ДИ: 20,4, 24,5) и в группе без панитумумаба, соответственно.

Дополнительный анализ данных в зависимости от статуса мутаций в гене KRAS (экзон 2) не выявил пациентов, которые бы получали пользу от добавления панитумумаба к комбинации с оксалиплатином или иринотеканом и бевацизумабом. Для подгруппы KRAS дикого типа в группе оксалиплатина относительный риск для ВБП составил 1,36 с 95 % ДИ: 1,04-1,77. Для мутантного подтипа KRAS относительный риск для ВБП составил 1,25 с 95 % ДИ: 0,91-1,71. Тенденция к улучшению ОВ в группе контроля наблюдалась у пациентов с KRAS дикого типа на фоне оксалиплатина (относительный риск = 1,89; 95 % ДИ: 1,30, 2,75). Наблюдалась тенденция к ухудшению показателя выживаемости при применении панитумумаба и иринотекана, независимо от мутационного статуса KRAS. В целом, лечение панитумумабом в сочетании с химиотерапией и бевацизумабом ассоциируется с неблагоприятным профилем польза/риск, независимо от статуса мутаций генов KRAS в опухоли.

Детская популяция пациентов

Европейское агентство по лекарственным средствам временно отложило представление результатов исследования Вектибикса во всех подгруппах педиатрической популяции при колоректальном раке (смотрите раздел «Способ применения и дозы» для информации применения в детской популяции).

Фармакокинетика

Вектибикс применяется в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией, фармакокинетика носит нелинейный характер.

После однократного введения панитумумаба в виде 1-часовой инфузии площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) возрастала в большей степени, чем при дозопропорциональной зависимости, клиренс препарата снижался с 30,6 до 4,6 мл/день/кг при увеличении дозы с 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 рекомендуемого режима дозирования (6 мг/кг 1 раз в 2 недели в виде 1-часовой инфузии) равновесная концентрация панитумумаба достигалась к третьей инфузии при средних значениях максимальной (\pm стандартное отклонение) и минимальной концентраций 213 ± 59 и 39 ± 14 мкг/мл соответственно. Среднее значение (\pm стандартное отклонение) AUC_{0- τ} и клиренса были равны 1306 ± 374 мкг•день/мл и $4,9 \pm 1,4$ мл/кг/день соответственно. Период полувыведения препарата составил примерно 7,5 дня (диапазон: 3,6–10,9 дня).

Фармакокинетический анализ для популяций проводился с целью изучения потенциальных эффектов выбранных независимых переменных на фармакокинетику панитумумаба. Результаты показывают, что возраст (21–88), пол, раса, функции печени и почек, применение сопутствующих химиотерапевтических препаратов и интенсивное ЭФР окрашивания мембраны (1+, 2+, 3+) в опухолевых клетках не оказывала явного влияния на фармакокинетику панитумумаба.

Не проводились какие-либо клинические исследования для изучения фармакокинетики панитумумаба у пациентов с печеночной или почечной недостаточностью.

Показания к применению

Вектибикс показан для лечения взрослых пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) и диким типом RAS в опухоли:

в первой линии терапии в комбинации с режимами FOLFOX или FOLFIRI;

во второй линии терапии в комбинации с режимом FOLFIRI у пациентов, которые получили химиотерапию на основе фторпиримидина (за исключением иринотекана);

в качестве монотерапии после отсутствия эффекта от химиотерапии на основе фторпиримидина, оксалиплатина и иринотекана.

Противопоказания

Пациенты с тяжелой или угрожающей жизни гиперчувствительностью к

активной субстанции или компонентам препарата (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Пациенты с интерстициальным пневмонитом или фиброзом легких (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Комбинация Вектибикса с химиотерапией, на основе оксалиплатина, противопоказана пациентам с мКРР и мутациями в генах RAS или пациентам, у которых статус мутаций в генах RAS неизвестен (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Применение во время беременности и кормления грудью

Беременность

Данные о применении Вектибикса у беременных отсутствуют. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Рецептор ЭФР участвует в контроле пренатального развития и играет роль в процессах нормального органогенеза, пролиферации и дифференциации в развивающемся эмбрионе. Следовательно, Вектибикс может оказать потенциальное вредное воздействие на плод при введении его беременным женщинам.

Известно, что человеческий IgG проникает через плацентарный барьер, поэтому панитумумаб может проникать из организма матери в развивающийся организм плода. Женщины детородного возраста должны применять соответствующие средства контрацепции во время лечения с применением Вектибикса и в течение 2-х месяцев после введения последней дозы. Если Вектибикс применяется во время беременности или если пациентка забеременела при получении данного лекарственного средства, она должна быть проконсультирована о возможном риске потери беременности и о потенциальном риске для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, проникает ли панитумумаб в грудное молоко человека. Поскольку человеческий IgG проникает в материнское молоко, можно предположить, что панитумумаб также может проникать в грудное молоко. Возможность всасывания препарата и его потенциальный вред для ребенка

не установлены. В период лечения Вектибиксом и в течение 2 месяцев после введения последней дозы не рекомендуется кормление грудью.

Фертильность

Исследования на животных показали обратимое влияние на менструальный цикл и снижение женской плодовитости у обезьян. Панитумумаб может оказывать влияние на способность женщины забеременеть.

Способ применения и дозы

Применение Вектибикса должно находиться под контролем врача, имеющего опыт применения противоопухолевых средств. Перед началом лечения Вектибиксом, необходимо подтвердить отсутствие мутаций генов RAS (KRAS и NRAS) в опухоли. Мутационный статус должен определяться опытной лабораторией с использованием валидированных методов тестирования для обнаружения мутаций в генах KRAS (экзоны 2, 3 и 4) и NRAS (экзоны 2, 3 и 4).

Вектибикс следует вводить в виде внутривенной инфузии с помощью инфузионного насоса в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. Рекомендуемое время инфузии составляет приблизительно 60 минут. Если первая инфузия переносится хорошо, то последующие инфузии могут быть введены в течение 30–60 минут. Дозы выше чем 1000 мг следует вводить в течение примерно 90 минут (смотрите раздел «Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях»).

Линию для инфузии следует промывать раствором хлорида натрия до и после введения Вектибикса, чтобы избежать смешивания с другими лекарственными средствами или внутривенными растворами.

Снижение скорости инфузии для Вектибикса может быть необходимо в случае развития инфузионных реакций (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Вектибикс нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Инструкцию по разведению лекарственного средства перед введением

смотрите в разделе «Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях».

Дозирование

Рекомендуемая доза Вектибикс составляет 6 мг/кг массы тела один раз в день каждые две недели. Перед инфузией Вектибикс необходимо развести в растворе хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) до конечной концентрации, которая не должна превышать 10 мг/мл (смотрите раздел «Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях»).

Корректировка дозы Вектибикса может быть необходима в случае серьезных (≥ 3 степени) дерматологических реакций (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Применение в специальных популяциях пациентов

Педиатрическая популяция

Вектибикс не предназначен для лечения колоректального рака у детей.

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

Нет соответствующих клинических данных по режиму дозирования у пожилых пациентов.

Пациенты с поражением почек

Безопасность и эффективность Вектибикса не изучалась у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты с поражением печени

Безопасность и эффективность Вектибикса не изучалась у пациентов с печеночной недостаточностью.

Способы введения

Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях

Вектибикс предназначен только для однократного применения. Вектибикс должен быть разведен медицинским работником в 9 мг/мл (0,9 %) растворе

хлорида натрия с использованием асептической техники. Не встряхивайте и сильно не взбалтывайте флакон. Вектибикс должен быть осмотрен визуально перед введением. Раствор должен быть бесцветным и может содержать полупрозрачные или белые видимые аморфные белковые частицы (которые могут быть удалены во время фильтрации). Не вводите Вектибикс, если его описание не соответствует указанному выше. Используйте гиподермальную иглу диаметром 21 калибр или меньше, введите необходимое количество Вектибикса в дозе 6 мг/кг. Не применяйте устройства без иглы (например, адаптер для флаконов) для извлечения содержимого флакона. Разведите в общем объеме 100 мл. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Доза, которая превышает 1000 мг, должна быть разведена в 150 мл раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) (смотрите раздел «Способ применения и дозы»). Разведенный раствор необходимо перемешать с помощью легкого покачивания, не трясите флакон. Не наблюдается несовместимости между Вектибиксом и раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) в мешках из поливинилхлорида или полиолефина.

Любые неиспользованные лекарственные препараты или отходы следует утилизировать в соответствии с локальными требованиями.

Несовместимость

Этот лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными средствами, кроме указанных в разделе «Меры предосторожности при утилизации и прочих манипуляциях».

Побочные реакции

Общие данные по профилю безопасности

На основании анализа данных для всех пациентов, которые получали Вектибикс при мКРР в качестве монотерапии и в комбинации с химиотерапией в рамках клинических исследований ($n = 2588$), наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями были реакции со стороны кожи, которые встречались у 93 % пациентов. Эти реакции связаны с фармакологическими эффектами Вектибикса, большинство из них были легкой или средней степени тяжести с 25 % тяжелых (класс 3 NCI-CTC) и < 1 % угрожающих жизни (4-й класс NCI-CTC) реакциями. Для клинической коррекции дерматологических реакций, включая рекомендации по

коррекции дозы, смотрите раздел «Меры предосторожности». Наиболее часто сообщаемыми побочными реакциями, возникающими у > 20 % пациентов, были желудочно-кишечные расстройства [диарея (50 %), тошнота (41 %), рвота (27 %), запор (23 %) и боль в животе (23 %)]; общие заболевания [усталость (37 %), гипертермия (20 %)]; нарушение обмена веществ и расстройства пищеварения [анорексия (27 %)]; инфекции и инвазии [паронихия (20 %)]; заболевания кожи и подкожной клетчатки [сыпь (45 %), угревой дерматит (39 %), зуд (35 %), эритема (30 %) и сухость кожи (22 %)].

1 Смотрите раздел «Описание отдельных побочных реакций» ниже

2 Сыпь, которая является наиболее частым симптомом кожной токсичности, может развиваться в виде эксфолиативной сыпи, папулезной сыпи, эритематозной сыпи, генерализованной сыпи, макулезной сыпи, макулопапулезной сыпи, на фоне зуда, сухости и других повреждений кожи

3 Смотрите раздел «Меры предосторожности. Осложнения со стороны легких»

* Частота не может быть определена из имеющихся данных.

Профиль безопасности Вектибикса в сочетании с химиотерапией включал побочные реакции для Вектибикса (в качестве монотерапии) и фоновую токсичность химиотерапии. Не наблюдалось новых случаев токсичности или усугубления ранее известных случаев токсичности, кроме ожидаемых аддитивных эффектов. Наиболее часто возникали кожные реакции у пациентов, получавших панитумумаб в сочетании с химиотерапией. Другие реакции, которые наиболее часто встречались у пациентов при монотерапии, включали гипомагниемию, диарею и стоматит. Данные побочные реакции нечасто приводили к прекращению применения Вектибикса или химиотерапии.

Описание отдельных побочных реакций

Заболевания желудочно-кишечного тракта

Диарея, если сообщалась, была в основном легкой или умеренной степени тяжести. Тяжелая диарея (класс 3 и 4 по NCI-CTC) сообщалась у 2 % пациентов, получавших Вектибикс в качестве монотерапии, у 17 %

пациентов, получавших Вектибикс в сочетании с химиотерапией. Сообщалось об острой почечной недостаточности у пациентов, у которых развивалась диарея и обезвоживание (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях мКРР при монотерапии и комбинированной терапии (n = 2588) инфузионные реакции (которые развивались в течение 24 часов после любой инфузии), которые включали такие симптомы/признаки, как озноб, лихорадка, одышка, сообщались примерно у 4 % пациентов, получающих Вектибикс, 1 % из этих реакций были тяжелыми (3 и 4 степень по NCI-CTC). Сообщалось о развитии случая летального ангионевротического отека у пациента с рецидивирующим метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи при применении Вектибикса в рамках клинических исследований. Летальный случай произошел в результате развития ангионевротического отека при возобновлении терапии; оба случая произошли больше чем через 24 часа после введения препарата (смотрите разделы «Противопоказания» и «Меры предосторожности»). Реакции гиперчувствительности, которые развивались спустя 24 часа после инфузии, также сообщались в постмаркетинговый период. Для клинического управления реакциями, связанными с инфузией, смотрите раздел «Меры предосторожности».

Заболевания кожи и подкожной клетчатки

Кожная сыпь чаще всего локализовалась на лице, груди и спине, но в некоторых случаях распространялась и на конечности. Как следствие развития тяжелых реакций со стороны кожи и подкожной клетчатки, отмечались инфекционные осложнения, включая сепсис, в редких случаях с летальным исходом, целлюлит и локальные абсцессы, требующие хирургических вмешательств и дренажа. Среднее время до развития первых симптомов дерматологических реакций составляло 10 дней, а среднее время для их разрешения после введения последней дозы Вектибикса составляло 28 дней.

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

Дерматологические реакции (включая воздействие на ногти) наблюдались у

пациентов, получающих Вектибикс или другие ингибиторы рецептора ЭФР, и являлись известными фармакологическими эффектами терапии.

В клинических исследованиях кожные реакции наблюдались у 93 % пациентов, получавших Вектибикс как монотерапию или в сочетании с химиотерапией (n = 2588). Эти реакции включали преимущественно сыпь и угреподобный дерматит, в основном от легкой до средней степени тяжести.

Тяжелые (3 степень по NCI-CTC) кожные реакции были зарегистрированы у 34 % пациентов, угрожающие для жизни (4 степень по NCI-CTC) кожные реакции встречались у < 1 % пациентов, которые получали Вектибикс в сочетании с химиотерапией (n = 1536). Угрожающие жизни и летальные инфекционные осложнения, включая некротизирующий фасциит и сепсис, наблюдались у пациентов, получавших Вектибикс (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Для клинического управления кожными реакциями, включая рекомендации по корректировке дозы, смотрите раздел «Меры предосторожности».

В постмаркетинговом периоде сообщались редкие случаи некроза кожи, синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Офтальмологическая токсичность

Несерьезные случаи кератита наблюдались у 0,2–0,7 % пациентов в клинических исследованиях. В постмаркетинговом периоде тяжелые случаи кератита и язвенного кератита сообщались редко (смотрите раздел «Меры предосторожности»).

Другие специальные популяции

Не наблюдалось каких-либо различий в безопасности или эффективности у пожилых пациентов (≥ 65 лет) при получении Вектибикса в качестве монотерапии. Однако было зафиксировано увеличение числа серьезных побочных реакций у пожилых пациентов, получающих Вектибикс в сочетании с FOLFIRI (45 % по сравнению с 37 %) или FOLFOX (52 % по сравнению с 37 %) по сравнению только с химиотерапией (смотрите раздел «Меры предосторожности»). Наиболее частыми серьезными побочными реакциями

были диарея у пациентов, получавших Вектибикс в сочетании с FOLFOX или FOLFIRI, а также обезвоживание и легочная эмболия при применении Вектибикса в сочетании с FOLFIRI.

Безопасность Вектибикса не изучалась у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью.

Сообщения о предполагаемых побочных реакциях

Важное значение имеют сообщения о предполагаемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства.

Это позволяет продолжать мониторинг баланса польза/риск для лекарственного препарата. Просим специалистов здравоохранения сообщать о любых предполагаемых побочных реакциях в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в отдел «Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория».

Передозировка

Доза до 9 мг/кг была протестирована в клинических исследованиях. Имелись сообщения о передозировке, доза превышала рекомендуемую терапевтическую дозу примерно в два раза (12 мг/кг). Среди наблюдаемых побочных реакций были токсичность кожи, диарея, обезвоживание и усталость, что соответствовало профилю безопасности в рекомендуемых дозах.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данные из исследований по взаимодействию Вектибикса и Иринотекана у пациентов с мКРП показали, что фармакокинетика иринотекана и его активного метаболита SN-38 не изменяется при совместном введении препаратов. Результаты сравнительного исследования показали, что схемы, содержащие иринотекан (IFL или FOLFIRI), не влияют на фармакокинетику панитумумаба.

Вектибикс нельзя вводить в комбинации с химиотерапией IFL или с

химиотерапией, содержащей бевацизумаб. Наблюдался высокий уровень реакций, таких как тяжелая диарея, когда панитумумаб вводили в комбинации с IFL (смотрите раздел «Меры предосторожности»), повышенная токсичность и смертность наблюдались при сочетании панитумумаба с бевацизумабом и химиотерапией (смотрите разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Комбинация Вектибикса с химиотерапией на основе оксалиплатина противопоказана для пациентов с мКРР с мутантным типом RAS или в случае, когда статус RAS для мКРР неизвестен. В клинических исследованиях наблюдалось ухудшение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с мутантным типом RAS в опухоли, которые получали панитумумаб и FOLFOX (смотрите разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Меры предосторожности

Предосторожность при применении

Дерматологические реакции и токсическое воздействие на мягкие ткани

Дерматологические реакции – фармакологический эффект, наблюдаемый для рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР), развиваются практически у всех пациентов (приблизительно 90 %), получавших лечение с применением Вектибикса. Тяжелые (3 степень по NCI-CTC) кожные реакции отмечались у 34 %, кожные реакции, угрожающие жизни (4 степень NCI-CTC) наблюдались у < 1 % пациентов, получивших Вектибикс в сочетании с химиотерапией (n = 1536) (смотрите раздел «Побочные реакции»). Если у пациента развиваются дерматологические реакции 3 степени (CTCAE v 4.0) или выше, или которые считаются недопустимыми.

1 Реакции 3 степени и выше считаются тяжелыми или жизнеугрожающими

В клинических исследованиях сообщалось о развитии тяжелых дерматологических реакций (включая стоматиты), инфекционных осложнениях, в том числе сепсисе и некротизирующем фасциите, которые в редких случаях приводили к летальному исходу, а также о локальных абсцессах, которые требовали хирургического вмешательства и дренажа.

Пациенты, у которых на фоне применения Вектибикса развивались тяжелые дерматологические реакции или токсическое воздействие на мягкие ткани, а также у которых наблюдалось ухудшение течения дерматологических реакций, должны наблюдаться на предмет развития воспалительных или инфекционных осложнений (включая целлюлит и некротизирующий фасциит); при необходимости таким пациентам должно быть назначено соответствующее лечение.

У пациентов, получающих Вектибикс, наблюдались осложнения, угрожающие жизни или приводящие к летальному исходу, в том числе некротизирующий фасциит и сепсис. Редкие случаи синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза сообщались у пациентов, получавших лечение Вектибиксом в постмаркетинговом периоде. Отмена или прекращение применения Вектибикса в случае токсического воздействия на кожу и мягкие ткани связано с тяжелыми или угрожающими жизни воспалением или инфекционными осложнениями.

Лечение дерматологических реакций должно подбираться в зависимости от тяжести симптомов и может включать увлажняющие крема, солнцезащитные крема (SPF > 15 UVA и UVB) и стероидные мази (содержащие не более 1 % гидрокортизона), которые наносятся на пораженные участки и/или перорально принимаемые антибиотики. Также рекомендуется, чтобы пациенты, у которых развивается сыпь / дерматологическая токсичность, носили солнцезащитный крем и шляпы и ограничивали пребывание на солнце, так как воздействие солнечных лучей может усугубить любые кожные реакции.

Профилактическое лечение кожных реакций, включающее применение увлажняющего крема для кожи, солнцезащитного крема (SPF > 15 UVA и UVB), местного стероидного крема (не более 1 % гидрокортизона) и перорального антибиотика (например, доксициклин) может быть полезным при лечении дерматологических реакций. Пациентам рекомендуется применять увлажняющий крем и солнцезащитный крем для лица, рук, ног, шеи, спины и грудной клетки каждое утро во время лечения, а также рекомендуется наносить крем с содержанием стероидов на лицо, руки, ноги, шею, спину и область груди каждый вечер во время лечения.

Осложнения со стороны легких

Пациенты, у которых наблюдался интерстициальный пневмонит или фиброз легких, а также отмечались данные заболевания в анамнезе, исключались из клинических исследований. Случаи интерстициальных заболеваний легких, как с летальным исходом, так и без, наблюдались, в основном, в японской популяции. В случае острого начала или в случае ухудшения легочных симптомов, следует прекратить введение Вектибикса, а также необходимо начать тщательное исследование данной симптоматики: Если диагностировано интерстициальное заболевание легких, следует прекратить применение Вектибикса, и начать соответствующее лечение. У пациентов с интерстициальным пневмонитом или фиброзом легких в анамнезе, необходимо тщательно оценить преимущества применения панитумумаба и риск возникновения легочных осложнений.

Нарушение электролитного баланса

У некоторых пациентов наблюдается постепенное снижение уровня магния в сыворотке крови, что приводит к тяжелой (4 степень) гипомagneзмии.

Пациенты должны периодически наблюдаться на наличие гипомagneзмии и сопутствующей гипокальциемии до начала применения Вектибикса и периодически после начала лечения на протяжении 8 недель после завершения лечения (смотрите раздел «Побочные реакции»). При необходимости рекомендуется использовать препараты магния.

Также наблюдались другие нарушения электролитного баланса, включая гипокалиемию. Также рекомендуется мониторинг и применение этих веществ, как рекомендуется выше.

Инфузионные реакции

В клинических исследованиях мКРР при монотерапии и комбинированной терапии (n = 2588) инфузионные реакции (которые развивались в течение 24 часов после любой инфузии), сообщались примерно у 4 % пациентов, получающих Вектибикс, < 1 % из этих реакций были тяжелыми (3 и 4 степень по NCI-CTC). В постмаркетинговом периоде сообщались серьезные реакции, связанные с инфузией, включая случаи со смертельным исходом. Если развивается серьезная или угрожающая жизни реакция во время инфузии или в любое время после инфузии (например, бронхоспазм, ангиодистрофия, гипотензия, необходимость парентеральных вмешательств или

анафилаксия), применение Вектибикса необходимо прекратить (смотрите раздел «Противопоказания» и «Побочные реакции»).

У пациентов, у которых развились инфузионные реакции легкой или средней степени тяжести (СТСАЕ v 4.0, 1 и 2 степень), должна быть уменьшена скорость инфузии. При всех последующих инфузиях также рекомендуется придерживаться более низкой скорости инфузии.

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, которые возникали более чем через 24 часа после инфузии, включая смертельный случай ангиодистрофии, которая произошла более чем через 24 часа после инфузии. Пациенты должны быть проинформированы о возможности начала поздней реакции, а также иметь контакты своего врача, чтобы сообщить о симптомах развившейся реакции гиперчувствительности.

Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность наблюдается у пациентов, у которых развивается тяжелая диарея и обезвоживание. Пациентам, страдающим тяжелой диареей, следует проконсультироваться с врачом.

Вектибикс в сочетании с химиотерапией, содержащей иринотекан, 5-фторурацил болюсно и лейковорин (IFL)

У пациентов, получающих Вектибикс в сочетании с режимом IFL [болюсно 5-фторурацил (500 мг/м²), лейковорин (20 мг/м²) и иринотекан (125 мг/м²)] отмечалась высокая частота тяжелой диареи (смотрите раздел «Побочные реакции»), поэтому следует избегать применения Вектибикса в сочетании с IFL (смотрите раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Вектибикс в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией

В рандомизированном открытом многоцентровом исследовании, в котором приняли участие 1053 пациента, оценивалась эффективность применения химиотерапии на основе бевацизумаба и оксалиплатина или иринотекана с применением Вектибикса или без него при использовании в первой линии терапии при мКРР. У пациентов, получающих Вектибикс в сочетании с бевацизумабом и химиотерапией. Большая частота случаев легочной

эмболии, инфекций (преимущественно дерматологического происхождения), диареи, дисбаланса электролитов, тошноты, рвоты и дегидратации наблюдались также в группах лечения с использованием Вектибикса в комбинации с бевацизумабом и химиотерапией. Дополнительный анализ данных эффективности в зависимости от статуса KRAS не идентифицировал подмножество пациентов, которые применяли Вектибикс в сочетании с оксалиплатином или химиотерапией на основе иринотекана и бевацизумаба.

Наблюдалась тенденция к ухудшению показателя выживаемости при применении Вектибикса в подклассе KRAS дикого типа в подгруппе бевацизумаба и оксалиплатина, а также в группе применения Вектибикса с бевацизумабом и иринотеканом, независимо от мутационного статуса KRAS. Поэтому Вектибикс не следует вводить в сочетании с химиотерапией на основе бевацизумаба (смотрите разделы «Взаимодействие с другими лекарственными средствами» и «Фармакодинамика»).

Вектибикс в сочетании с химиотерапией на основе оксалиплатина у пациентов с мКРР с мутантным типом RAS, или для которых RAS статус опухоли неизвестен

Комбинация Вектибикс с оксалиплатин-содержащей химиотерапией противопоказана для пациентов с мКРР с мутантным типом RAS или для которых RAS статус опухоли неизвестен (смотрите раздел «Способ применения и дозы» и «Фармакодинамика»).

При первичном анализе исследования (n = 1183, 656 пациентов с KRAS дикого типа (экзон 2) и 440 пациентов с мутациями KRAS), изучавшего эффективность панитумумаба в сочетании с 5-фторурацилом, лейковорином и оксалиплатином (FOLFOX) по сравнению только лишь с FOLFOX в качестве первой линии терапии мКРР, наблюдалось уменьшение времени выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с мутациями KRAS, которые получали панитумумаб и FOLFOX (n = 221) по сравнению с только лишь FOLFOX (n = 219).

Предварительно запланированный ретроспективный анализ дополнительных мутаций RAS (KRAS [экзоны 3 и 4] или NRAS [экзоны 2, 3, 4]) у 641 пациента из 656 пациентов с диким типом KRAS (экзон 2) в опухоли выявили дополнительные мутации у 16 % (n = 108) пациентов. Сокращение ВБП и ОБ

наблюдается у пациентов с мутантными опухолями RAS, которые получали панитумумаб и FOLFOX (n = 51) по сравнению с одним только FOLFOX (n = 57).

Статус RAS должен определяться в лаборатории с помощью валидированного метода (смотрите раздел «Способ применения и дозы»). Если Вектибикс будет применяться в комбинации с FOLFOX, тогда рекомендуется, чтобы мутационный статус определялся в лаборатории, которая участвует в Программе обеспечения внешнего качества RAS или статус дикого типа подтверждался в повторном тесте.

Офтальмологическая токсичность

Серьезные случаи кератита и язвенного кератита редко сообщались в постмаркетинговом периоде. Пациенты, имеющие признаки и симптомы, указывающие на кератит, как острый, так и ухудшение: воспаление глаз, слезотечение, светочувствительность, помутнение зрения, боль в глазах и/или покраснение глаз, должны незамедлительно обращаться к офтальмологу. Если диагноз язвенного кератита подтвержден, лечение Вектибиксом должно быть приостановлено или прекращено. Если диагностирован кератит, должны оцениваться польза и риск от продолжения лечения. Вектибикс следует использовать с осторожностью у пациентов с кератитом, язвенным кератитом или тяжелой сухостью глаз в анамнезе. Использование контактных линз также является фактором риска для развития кератита и язв.

Пациенты с функциональным статусом 2 по шкале ECOG, получавшие Вектибикс в сочетании с химиотерапией

Для пациентов с функциональным статусом 2 по шкале ECOG рекомендуется оценить баланс польза/риск до начала применения Вектибикса в сочетании с химиотерапией для лечения мКРР. Положительный баланс польза/риск не был зарегистрирован у пациентов функциональным статусом 2 по шкале ECOG.

Пожилые пациенты

Не наблюдалось каких-либо различий в безопасности или эффективности у пожилых пациентов (≥ 65 лет) при применении Вектибикс в качестве

монотерапии. Однако отмечалось увеличение количества серьезных побочных реакций у пожилых пациентов, которые получали Вектибикс в сочетании с FOLFIRI или FOLFOX по сравнению с одной только химиотерапией (смотрите раздел «Побочные реакции»).

Прочие меры предосторожности

Препарат содержит 0,150 ммоль натрия (что соответствует 3,45 мг натрия) на мл концентрата. Это необходимо принимать во внимание пациентам, которые находятся на натрий-контролируемой диете.

Влияние на управление транспортными средствами и прочими механизмами

Если у пациентов во время лечения развиваются симптомы, которые оказывают влияние на орган зрения и/или на способность концентрироваться и реагировать, рекомендуется, чтобы они не водили или не использовали механизмы до тех пор, пока симптомы не исчезнут.

Срок годности

Флаконы

3 года.

Разведенный раствор

Вектибикс не содержит каких-либо противомикробных консервантов или бактериостатических агентов. Препарат должен быть использован сразу же 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 2–8 °C). Не замораживать разведенный раствор.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °C до 8 °C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Условия хранения разведенного раствора препарата смотрите в разделе «Срок годности».

Хранить в недоступном для детей месте.

Форма выпуска

Флакон из прозрачного стекла гидролитического класса I с эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающейся пластмассовой крышечкой типа “Flip off”.

Один флакон содержит 100 мг панитумумаба в 5 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий.

1 флакон в упаковке с инструкцией по медицинскому применению.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту врача.

Следующая информация предназначена только для специалистов системы здравоохранения

Вектибикс предназначен только для однократного применения. Вектибикс должен быть разведен медицинским работником в 9 мг/мл (0,9 %) растворе хлорида натрия с использованием асептической техники. Не встряхивайте и сильно не взбалтывайте флакон. Вектибикс должен быть осмотрен визуально перед введением. Раствор должен быть бесцветным и может содержать полупрозрачные или белые видимые аморфные белковые частицы (которые могут быть удалены во время фильтрации). Не вводите Вектибикс, если его описание не соответствует указанному выше. Используйте гиподермальную иглу диаметром 21 калибр или меньше, введите необходимое количество Вектибикса в дозе 6 мг/кг. Не применяйте устройства без иглы (например, адаптер для флаконов) для извлечения содержимого флакона. Разведите в общем объеме 100 мл. Доза, которая превышает 1000 мг, должна быть разведена в 150 мл раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %). Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Разведенный раствор

необходимо перемешать с помощью легкого покачивания, не трясите флакон. Уничтожьте флакон и любой раствор, который остался во флаконе, после однократного применения.

Линию для инфузии следует промывать раствором хлорида натрия до и после введения Вектибикса, чтобы избежать смешивания с другими лекарственными средствами или внутривенными растворами.

Вектибикс следует вводить в виде внутривенной инфузии с помощью инфузионного насоса в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. Рекомендуемое время инфузии составляет приблизительно 60 минут. Дозы выше чем 1000 мг следует вводить в течение примерно 90 минут.

Не наблюдается несовместимости между Вектибиксом и раствором хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) в мешках из поливинилхлорида или полиолефина.