

## **ИНСТРУКЦИЯ по применению препарата ВЕКТИБИКС (VECTIBIX)**

**Регистрационный номер:** ЛСР-007740/09

**Торговое название:** Вектибикс

**Международное непатентованное название:** панитумумаб (panitumumab)

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

### **СОСТАВ**

1 мл концентрата содержит:

*активное вещество:* панитумумаб - 20 мг

*вспомогательные вещества:* натрия ацетата тригидрат, натрия хлорид, уксусная кислота ледяная, вода для инъекций.

### **ОПИСАНИЕ**

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

### **ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**

Противоопухолевое средство, моноклональные антитела.

**Код АТХ:** L01XC08

### **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

#### ***Фармакодинамика***

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

Панитумумаб обладает высоким сродством и специфичностью к рецепторам эпителиального фактора роста человека (ЭФР). Рецептор ЭФР – это трансмембранный гликопротеин из семейства рецепторов тирозинкиназ I типа, которое включает также 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 процесс аутофосфорилирования, который индуцируется всеми известными лигандами рецептора ЭФР. Связывание панитумумаба с рецептором ЭФР приводит к интернализации рецептора, ингибированию процессов клеточного роста, индукции апоптоза и уменьшению продукции интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов.

Ген *KRAS* (гомолог вирусного онкогена крысиной саркомы Кирстена 2) кодирует небольшой гуанозинтрифосфат-связывающий белок, который участвует в трансдукции сигнала. *KRAS* активируется различными сигналами, в том числе и от рецептора ЭФР, и в свою очередь, стимулирует синтез других внутриклеточных белков, вовлеченных в процессы клеточной пролиферации, выживаемости и ангиогенеза.

Активирующие мутации гена *KRAS* часто происходят в различных опухолевых клетках

человека и играют определенную роль, как в процессе онкогенеза, так и в прогрессии опухоли.

### **Иммуногенность**

Производство нейтрализующих антител к панитумумабу оценивали с помощью двух различных методов иммуноанализа (ИФА - иммуноферментный анализ, который позволяет определить высокоаффинные антитела, и Биосенсор, позволяющий определить высоко- и низкоаффинные антитела); результаты анализа показали, что в целом возникновение после-дозового ответа, оценивавшимся по наличию антител к панитумумабу, было низким. Антитела к панитумумабу до введения препарата были обнаружены у 5 из 636 пациентов (< 1%) и 16/635 пациентов (2,5%) по данным иммуноанализов ИФА и Биосенсор, соответственно. Нейтрализующие антитела к панитумумабу после введения препарата были обнаружены у 1 из 447 пациентов (0,2%) и у 7 из 447 пациентов (1,6%) по данным иммуноанализов ИФА и Биосенсор, соответственно. При сравнении с пациентами, у которых антитела не вырабатывались, взаимосвязь между наличием нейтрализующих антител к панитумумабу и изменениями фармакокинетических параметров, эффективности и безопасности препарата не отмечена.

Определение антител зависит от чувствительности и специфичности используемого метода. На положительный результат по определению антител могут оказать влияние различные факторы, включая методику отбора образцов, прием сопутствующих препаратов и характер основного заболевания, поэтому сравнение частоты возникновения антител к панитумумабу с данным показателем для других препаратов может быть недостоверным.

### **Клиническая эффективность**

Применение Вектибикса в клинических исследованиях у пациентов с метастазирующим колоректальным раком (мКРР), у которых наблюдалась прогрессия заболевания на фоне или после предшествующего курса химиотерапии, приводит к увеличению выживаемости без прогрессии (ВБП), при этом абсолютное значение ВБП было больше у пациентов с *KRAS* дикого типа в опухолевых клетках по сравнению с группой пациентов с опухолями с мутациями *KRAS*.

### **Фармакокинетика**

При назначении Вектибикса в качестве монотерапии или в комбинации с химиотерапией фармакокинетика препарата носит нелинейный характер.

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

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

По результатам анализа фармакокинетики в отдельных группах пациентов (преимущественно в возрасте 21-88 лет) возраст, пол пациента, раса, функция печени и почек, применение сопутствующих химиотерапевтических препаратов и ЭФР интенсивное окрашивание мембран (1+, 2+, 3+) в опухолевых клетках не оказывают явного влияния на фармакокинетику панитумумаба.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов:

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

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Монотерапия метастатического колоректального рака с экспрессией рецепторов ЭФР и немутантным (диким) типом *KRAS*, при прогрессии заболевания на фоне или после предшествующего курса химиотерапии фторпиримидин-, оксалиплатин- и иринотекан-содержащими режимами.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Вектибикс противопоказан пациентам с анамнезом угрожающих жизни реакций гиперчувствительности к любому из компонентов препарата.
- Интерстициальный пневмонит или фиброз легких.
- Детский возраст (эффективность и безопасность у детей до 18 лет не установлена).
- Беременность.
- Период кормления грудью.

### **БЕРЕМЕННОСТЬ, ПЕРИОД КОРМЛЕНИЯ ГРУДЬЮ И ФЕРТИЛЬНОСТЬ**

Рецептор ЭФР участвует в контроле пренатального развития плода и играет определенную роль в процессах нормального органогенеза, пролиферации и дифференцировки клеток развивающегося эмбриона. Таким образом, Вектибикс может оказывать потенциальный вред для плода при назначении беременным женщинам.

Известно, что человеческие антитела IgG способны проникать через плацентарный барьер, поэтому панитумумаб может проникать из организма матери в развивающийся организм плода. Поэтому женщины с сохранной репродуктивной функцией во время лечения Вектибиксом и в течение 6 месяцев после его окончания должны использовать надежные средства контрацепции. Если беременность развилась на фоне терапии, необходимо разъяснить пациентке потенциальный риск прерывания беременности и потенциальный риск для плода.

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 Вектибиксом и в течение 3 месяцев после его окончания кормление грудью не рекомендуется.

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

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Рекомендованная доза Вектибикса составляет 6 мг/кг массы тела 1 раз в 2 недели.

### Особые группы пациентов

Безопасность и эффективность Вектибикса не оценивали у пациентов с нарушениями функций почек или печени.

В случае назначения препарата людям пожилого возраста коррекции дозы не требуется. Опыт по применению Вектибикса у детей отсутствует; препарат не следует назначать пациентам младше 18 лет.

### Рекомендации по коррекции доз и режима введения

При появлении слабых или умеренных признаков инфузионной реакции (степень 1 или 2) следует уменьшить скорость введения препарата на 50%. При появлении выраженных симптомов инфузионной реакции (степень 3 или 4) введение Вектибикса следует немедленно прекратить.

При развитии дерматологической реакции 3 и выше степени тяжести (по классификации NCI-CTC/CTCAE) или расцениваемой пациентом как «непереносимая дерматологическая реакция» следует временно приостановить применение Вектибикса до уменьшения выраженности данной реакции (≤ 2 степени тяжести). После уменьшения выраженности наблюдавшейся дерматологической реакции до 2 степени введение Вектибикса возобновляют в дозе, равной 50% от исходной. При отсутствии повторного развития реакции дозу Вектибикса необходимо постепенно увеличивать на 25% до достижения рекомендованной дозы. В случае, если выраженность реакции не уменьшается (до 2 степени тяжести) после пропуска 1 или 2 доз Вектибикса, или в случае рецидива или возникновения непереносимой реакции при дозе препарата, равной 50% от исходной, прием препарата Вектибикс необходимо полностью отменить.

### Инструкции по приготовлению и введению раствора для инфузий

Перед проведением инфузии Вектибикс разводится в 0,9% растворе натрия хлорида для инъекций с использованием асептической техники разведения. Не рекомендуется встряхивать или сильно взбалтывать флакон. Не следует вводить препарат, если наблюдается изменение цвета содержимого флакона. Из флакона с препаратом забирается необходимое количество Вектибикса для получения дозы 6 мг/кг, которое затем растворяют в общем объеме 100 мл. Конечная концентрация не должна превышать 10 мг/мл. Дозы выше, чем 1000 мг следует растворить в 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Полученный раствор перемешивают осторожным переворачиванием флакона, не встряхивать.

Вектибикс должен вводиться внутривенно (в/в) с помощью инфузионного насоса в периферический зонд или постоянный катетер через встроенный фильтр 0,2 или 0,22 мкм с низкой степенью связывания белков. Рекомендованная длительность инфузии составляет приблизительно 60 минут. Длительность введения препарата в дозах свыше 1000 мг должна составлять приблизительно 90 минут.

До и после введения Вектибикса, инфузионную систему необходимо промыть физиологическим раствором, чтобы избежать смешивания Вектибикса с другими лекарственными препаратами или растворами для в/в введения.

Не рекомендуется струйное или болюсное введение Вектибикса.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее частыми нежелательными реакциями при применении Вектибикса в режиме монотерапии были дерматологические реакции, наблюдавшиеся приблизительно в 93% случаев. Эти реакции обусловлены фармакологическими свойствами препарата Вектибикс и обычно имеют легкую или среднюю степень тяжести; только в 12% случаев дерматологические реакции носят тяжелый характер (степень тяжести 3 и выше, по классификации NCI-CTC). Частыми побочными реакциями, возникавшими у > 20% пациентов были расстройства желудочно-кишечного тракта [тошнота (30%), диарея (27%) и рвота (22%)]; общие реакции [повышенная утомляемость (35%)]; инфекции и инвазии [паронихия (21%)]; патология кожи и подкожной ткани [зуд (53%), эритема (52%), акнеiformный дерматит (51%) и сыпь (38%)].

Ниже приведены данные по нежелательным реакциям, наблюдавшимся у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР), получавших панитумумаб в качестве монотерапии. Профиль безопасности панитумумаба у пациентов с экспрессией *KRAS* дикого типа в клетках опухоли в целом был сходен с таковым для группы монотерапии мКРР. Единственным отличием было то, что патология ногтей и гипомегалия в группе пациентов с повышенной экспрессией *KRAS* дикого типа была выше ( $\geq 1/10$ ), чем у пациентов в общей популяции монотерапии мКРР ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), а также стоматит и угревая сыпь классифицировались как частые явления в группе с диким типом *KRAS* и как очень частые в общей популяции монотерапии мКРР. Кроме того, бронхоспазм, гипотензия и гипертензия классифицировались как нечастые ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) в общей популяции монотерапии мКРР и как частые ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ) в группе с диким типом *KRAS*.

Нежелательные реакции представлены в соответствии со следующей градацией частоты их возникновения: очень часто ( $\geq 1/10$ ) и часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), редко ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ) и очень редко ( $\geq 1/10,000$  до  $< 1/1000$ ).

### ***Инфекции и инвазии:***

*Очень часто* - паронихия

*Часто*- пустулезная сыпь, целлюлит, глазная инфекция, инфекция век.

### ***Со стороны кожи и подкожно жировой клетчатки:***

*Очень часто* – угревидная сыпь, угревая сыпь, эритема, шелушение кожи, эксфолиативная сыпь, кожный зуд, сухость кожи, кожные трещины, акнеiformный дерматит;

*Часто* – папулезная сыпь, эритематозная сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зудящая сыпь, кожные язвы, заболевания ногтей (онихолизис, онихолизис), гипертрихоз, алопеция, чесотка, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.

*Очень редко* – ангионевротический отёк

Кожная сыпь, развивавшаяся на фоне лечения Вектибиксом, наиболее часто локализовалась на лице, верхней части грудной клетки и спине, однако в некоторых случаях распространялась и на конечности. Как следствие тяжелых дерматологических реакций отмечали также развитие инфекционных осложнений, таких как сепсис, в редких случаях с летальным исходом, целлюлит 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 Вектибикса – 28 дней.

Паронихиальное воспаление сопровождалось припухлостью латеральных ногтей

валиков пальцев рук и ног.

Дерматологические реакции (включая воздействие на ногти), наблюдавшиеся у пациентов, получавших Вектибикс или другие ингибиторы ЭФР, являются известными фармакологическими эффектами данных препаратов. По данным общей популяции монотерапии мКРР к тяжелым (степени 3 и степени 4) реакциям относились: акнеiformный дерматит (5%), эритема (4%), сыпь (3%), зуд (2%), эксфолиативная сыпь (1%), угревая сыпь (1%), трещины кожи (1%), шелушение кожи (<1%), сухость кожи (<1%), кожные язвы (<1%), чесотка (<1%), эритематозная сыпь (<1%), папулезная сыпь (<1%) и макулопапулезная сыпь (<1%), Паронихия отмечалась у 1 % пациентов, получавших Вектибикс.

***Со стороны пищеварительной системы:***

*Очень часто* - диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, стоматит;

*Часто* – сухость слизистой ротовой области.

В большинстве случаев диарея имела легкую или умеренную степень тяжести, и только у 2% пациентов с экспрессией *KRAS* дикого типа диарея имела тяжелую степень. Сообщалось о развитии острой почечной недостаточности на фоне диареи тяжелой степени и обезвоживания.

***Со стороны органов дыхания:***

*Очень часто* - одышка, кашель.

*Часто* – сухость слизистой оболочки носа, носовые кровотечения, эмболия легочной артерии.

*Редко* – бронхоспазм.

***Со стороны органа зрения:***

*Часто* – конъюнктивит, повышенное слезотечение, гиперемия глазного яблока, сухость и раздражение глаз, раздражение век, зуд глаз, усиление роста ресниц.

***Со стороны нервной системы:***

*Часто* – головная боль, головокружение.

***Метаболические нарушения:***

*Часто* – гипوماгнемия, гипокальциемия, гипокалиемия, дегидратация.

***Инфузионные реакции:***

В ходе клинических исследований и в пост-маркетинговый период отмечались следующие побочные реакции, возникающие в течение 24 часов после инфузии: боль в животе, анафилактические реакции, ангионевротический отек, боль в спине, бронхоспазм, остановка сердца, боль в грудной клетке, озноб, цианоз, одышка, приливы крови, гипертензия, гипотензия, пирексия, тахикардия, рвота.

Реакции на инфузию (развивающиеся в течение 24 ч с момента первого введения препарата) наблюдались у 3% пациентов, получавших Вектибикс в клинических исследованиях. Частота тяжелых реакций (степени 3 и 4) составила < 1%.

В пост-маркетинговых исследованиях сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, включая сообщения о редких летальных исходах.

Сообщалось о развитии случая летального ангионевротического отека у пациента с рецидивирующим метастатическим плоскоклеточным раком головы, леченого Вектибиксом. Фатальное осложнение развилось при возобновлении терапии после предшествующего эпизода развития ангионевротического отека. Обе реакции зафиксированы спустя более 24 часов после введения препарата. О реакциях гиперчувствительности, развившихся более, чем через 24 часа после инфузии, также сообщалось и в пост-маркетинговый период.

***Прочие:***

*Очень часто* - повышенная утомляемость, пирексия.

*Часто* – инфузионные реакции, воспаление слизистой ротовой полости, озноб, ощущение дискомфорта в груди, гиперчувствительность, тахикардия, боли в спине.

*Редко* – анафилактические реакции, приливы крови к лицу, гипотензия, гипертензия, цианоз.

***Вектибикс в комбинации с другими противораковыми препаратами и/или в виде монотерапии.***

Во всех клинических исследованиях в комбинации с другими противораковыми препаратами и/или в виде монотерапии наиболее серьезными побочными явлениями, связанными с препаратом Вектибикс, были: эмболия легочной артерии, тяжелая дерматологическая токсичность, осложненная инфекцией, и смерть в результате сепсиса, инфузионные реакции и гипомагниемия. Побочные реакции, требующие отмены препарата Вектибикс, включали инфузионные реакции, тяжелую кожную токсичность и паронихию.

**ПЕРЕДОЗИРОВКА**

При превышении рекомендованной терапевтической дозы приблизительно в 2 раза наблюдались токсические реакции со стороны кожи, диарея, дегидратация и повышенная утомляемость, что соответствовало профилю безопасности препарата в рекомендованной дозе. Терапия в случае передозировки симптоматическая.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ**

Исследований взаимодействий препарата не проводилось.

Не рекомендуется сочетанное назначение Вектибикса с режимами химиотерапии на основе иринотекана, фторпиримидинов и кальция фолината (дейковорина) (режим ИФЛ) или режимами химиотерапии, включающими бевацизумаб. При назначении панитумумаба в сочетании с режимом химиотерапии, включавшей бевацизумаб, отмечалось повышение смертности.

Вектибикс не следует назначать в комбинации с химиотерапией, содержащей оксалиплатин, пациентам с мКРР (метастатический колоректальный рак) с опухолями, характеризующимися мутантным KRAS, или в случае неуточненного статуса KRAS опухоли. В ходе клинического исследования у пациентов с опухолями с мутировавшим KRAS, получавших панитумумаб и FOLFOX, отмечалось сокращение выживаемости без прогрессии общего времени выживаемости

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

### ***Общие указания***

Лечение Вектибиксом должно производиться под контролем лечащего врача, имеющего опыт назначения противоопухолевых препаратов.

Определение экспрессии немутантного KRAS должно проводиться опытными врачами-лаборантами с использованием валидированной методики.

### ***Дерматологические реакции***

Дерматологические реакции – класс-эффект ингибиторов рецептора ЭФР, обусловленный фармакологическими свойствами - наблюдались практически у всех пациентов (приблизительно 90%), получавших Вектибикс.

Пациенты, у которых на фоне лечения Вектибиксом развивались тяжелые дерматологические реакции или ухудшалось течение остальных дерматологических реакций, должны наблюдаться на предмет развития воспалительных или инфекционных осложнений (включая целлюлит); при необходимости таким пациентам следует назначить соответствующее лечение. Во время лечения Вектибиксом и при развитии дерматологических реакций/кожной сыпи рекомендуется использовать солнцезащитный крем и головной убор, так как солнечный свет может усилить выраженность дерматологических реакций, возникающих на фоне применения препарата.

### ***Осложнения со стороны легких***

Интерстициальные заболевания легких возникали на фоне терапии другими ингибиторами рецептора ЭФР, поэтому при возникновении или ухудшении легочных симптомов лечение Вектибиксом должно быть приостановлено, и наблюдающиеся симптомы незамедлительно и тщательно изучены. При обнаружении пневмонита или инфильтратов в легочной ткани Вектибикс следует отменить и назначить соответствующее лечение.

### ***Нарушения 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 каждые 2 недели в период лечения Вектибиксом и в течение 8 недель после его окончания. Рекомендован прием препаратов магния, при необходимости.

Также отмечались нарушения баланса других электролитов, включая гипокалиемию. Рекомендуется адекватно поддерживать сывороточные концентрации других электролитов.

Препарат содержит 0,150 ммоль натрия (что соответствует 3,45 мг натрия) на 1 мл концентрата. В связи с этим, пациентам, придерживающимся диеты со сниженным содержанием натрия в период лечения необходимо контролировать количество натрия в своем рационе.

### ***Инфузионные реакции***

В ходе клинического исследования у 4% пациентов отмечались инфузионные реакции, при этом у 1% пациентов данные реакции классифицировались как тяжелые (степени 3 и 4 по NCI-CTC).



Во всех клинических исследованиях инфузионные реакции (возникавшие в течение 24 часов после любой инфузии) отмечались у 3% пациентов, получавших Вектибикс, из которых < 1% были тяжелыми (степени 3 и 4 по NCI-CTC). В пост-маркетинговых исследованиях сообщалось о серьезных инфузионных реакциях, включая редкие пост-маркетинговые отчеты с летальным исходом. Следует прекратить инфузию в случае возникновения тяжелой или угрожающей жизни реакции [например, при возникновении бронхоспазма, ангионевротического отека, гипотензии или анафилаксии]. В зависимости от тяжести и/или продолжительности реакции следует решить вопрос о постоянной отмене препарата Вектибикс.

У пациентов с легкими или умеренными (степени 1 и 2 по NCI-CTC) инфузионными реакциями следует уменьшить скорость инфузии в течение всей инфузии. Рекомендуется сохранять сниженную скорость инфузии в ходе всех последующих инфузий.

Сообщалось о реакциях гиперчувствительности, возникавших более чем через 24 часа после инфузии, включая ангионевротический отек со смертельным исходом, развившийся более чем через 24 часа после инфузии. Следует предупредить пациентов о возможности позднего развития реакции и проинструктировать обращаться к своему лечащему врачу в случае возникновения симптомов реакции гиперчувствительности».

#### ***Вектибикс в комбинации с режимами химиотерапии***

При применении Вектибикса в комбинации с бевацизумабом и режимом ИФЛ отмечено значительное повышение частоты развития легочной эмболии, инфекционных осложнений (преимущественно дерматологического происхождения), диареи, нарушения электролитного баланса и дегидратации.

Дополнительный анализ данных по эффективности в зависимости от статуса KRAS не выявил преимуществ добавления Вектибикса к схемам химиотерапии на базе оксалиплатина или иринотекана и бевацизумаба. Отмечена тенденция к уменьшению выживаемости в группах на режимах, содержащих оксалиплатин или иринотекан, вне зависимости от статуса мутации KRAS.

В связи с этим, необходимо избегать сочетания Вектибикса с режимами химиотерапии, содержащими бевацизумаб.

#### ***Вектибикс в комбинации с химиотерапией на основе оксалиплатина при лечении пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР)***

Вектибикс не следует назначать в комбинации с химиотерапией, содержащей оксалиплатин, пациентам с мКРР, с опухолями, характеризующимися мутантным KRAS, или в случае неуточненного статуса KRAS опухоли. В ходе исследования фазы III (n=1183, 656 пациентов с диким типом KRAS и 440 пациентов с мутировавшим типом KRAS в опухолях) по оценке панитумумаба в комбинации с инфузионным 5-фторурацилом, лейковорином (FOLFOX), по сравнению только с FOLFOX в качестве терапии первой линии при мКРР у пациентов с опухолями с мутировавшим KRAS, получавших панитумумаб и FOLFOX (n=221) по сравнению только с FOLFOX (n=219), отмечалось сокращение выживаемости без прогрессии общего времени выживаемости.

#### ***Острая почечная недостаточность***

Острая почечная недостаточность отмечена у пациентов с тяжелыми диареей и дегидратацией.

### ***Влияние на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами***

Специальных исследований влияния препарата на возможность управлять транспортными средствами и использовать сложное оборудование не проводилось. 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 со сложным оборудованием до разрешения указанных нежелательных реакций препарата.

### **Особые указания по сроку годности**

Вектибикс не содержит antimicrobных консервантов или бактериостатических агентов. С микробиологической точки зрения препарат должен быть использован непосредственно после разведения. Если препарат не был использован сразу после разведения, пользователь несет ответственность за время и условия его хранения до следующего введения (не более 24 ч при температуре от 2°C до 8°C, если только разведение не проводилось в контролируемых и валидированных асептических условиях). Не замораживать разведенный раствор.

### **ФОРМА ВЫПУСКА**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл.

Флакон содержит 5 мл (100 мг/5 мл), 10 мл (200 мг/10 мл) или 20 мл (400 мг/20 мл) концентрата.

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 в пачку картонную вместе с инструкцией по применению. На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки - контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

### **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре 2°C – 8°C.

Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Хранить в недоступном для детей месте!

### **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК**

По рецепту.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061  
NL- 4817 ZK Бреда  
Нидерланды

**ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ**

ООО «Амджен»  
115035 Москва, Садовническая ул. 82 стр. 2, Аврора Бизнес Парк, 2-й этаж

Почтовый адрес: 123317, Москва, Пресненская набережная, д.10, блок С, 4 этаж  
Тел: +7 (495) 641 18 68  
Факс: +7 (495) 641 18 72