

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПАНІТУМУМАБ
(PANITUMUMAB)

Склад:

діюча речовина: panitumumab;

1 мл концентрату містить 20 мг панітумумабу;

допоміжні речовини: натрію хлорид; натрію ацетат, тригідрат; кислота оцтова льодяна; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна рідина, може містити аморфні білкові частинки від прозорого до білого кольору.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла.

Код АТХ L01X C08.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Панітумумаб – це повністю людське моноклональне антитіло IgG2, що продукується в лінії клітин ссавців (СНО) шляхом рекомбінантної ДНК-технології.

Панітумумаб зв'язується з високою спорідненістю та специфічністю з людським рецептором епідермального фактора росту (EGFR). EGFR – це трансмембранний глікопротеїн, що входить до підсімейства типу I рецептора тирозинкінази, включаючи EGFR (HER1/c-ErbB-1), HER2, HER3 та HER4. EGFR сприяє росту клітин у нормальній епітеліальній тканині, включаючи шкіру і фолікули волосся, та експресується на багатьох пухлинних клітинах.

Панітумумаб зв'язується з лігандною ділянкою зв'язування EGFR та інгібує аутофосфорилування рецептора, спричинене всіма відомими лігандами EGFR. Зв'язування панітумумабу з EGFR призводить до інтерналізації рецептора, інгібування росту клітин, індукції апоптозу та зниження продукування інтерлейкіну 8 та судинного ендотеліального фактора росту.

Гени *KRAS* (вірусний онкогенний гомолог саркоми шурів 2 Кірстена) та *NRAS* (вірусний онкогенний гомолог нейробластоми *RAS*) є тісно пов'язаними частинами родини онкогенів *RAS*. *KRAS* та *NRAS* кодують невеликий, зв'язаний з GTP білками, що беруть участь у трансдукції сигналу. Певна кількість подразників, включаючи подразник від EGFR, активують *KRAS* та *NRAS*, які, у свою чергу, стимулюють інші внутрішньоклітинні білки, що сприяє проліферації клітин, виживанню клітин та ангиогенезу.

Активация мутацій у генів *RAS* часто відбувається в різних пухлинах людини та бере участь як в онкогенезі, так і в прогресуванні пухлини.

Фармакодинамічні ефекти

Дослідження *in vitro* та дослідження на тваринах *in vivo* показали, що панітумумаб інгібує ріст та виживання пухлинних клітин, що експресують EGFR. Протипухлинний ефект панітумумабу не спостерігався на ксенотрансплантатах людської пухлини, що не мають експресії EGFR. Додавання панітумумабу до радіаційної терапії, хіміотерапії та/або інших цільових терапевтичних засобів у дослідженнях призводило до підвищення протипухлинного ефекту.

Дерматологічні реакції (зокрема вплив на нігті), виявлені у хворих, яких лікували Панітумумаб або іншими інгібіторами EGFR, пов'язані з фармакологічною дією терапії (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Побічні реакції»).

Імуногенність

У всіх терапевтичних протеїнів існує потенціал для імуногенності. Дані стосовно розвитку антипанітумумабних антитіл оцінювались з використанням двох різних діагностичних імунологічних аналізів для визначення споріднених анти-панітумумабних антитіл (ELISA, що визначає антитіла з високою спорідненістю, та біосенсорний імунологічний аналіз, що визначає антитіла як з високою, так і з низькою спорідненістю). Для пацієнтів, чий сироватки тестувалися позитивно при будь-якому діагностичному імунологічному аналізі, біологічний аналіз *in vitro* виконували для виявлення нейтралізуючих антитіл.

Як монотерапія

- Частота споріднених антитіл (без урахування введення дози та нестало-позитивних пацієнтів) була < 1 %, як виявлено кислотною дисоціацією ELISA, і 3,8 %, як виявлено аналізом Віасоре.
- Частота нейтралізуючих антитіл (без урахування введення дози та нестало-позитивних пацієнтів) була < 1 %.
- Порівняно з пацієнтами, у яких не розвивались антитіла, ніякого взаємовідношення між присутністю антипанітумумабних антитіл і фармакокінетикою, ефективністю і безпекою не спостерігалось.

У комбінації з хіміотерапією на базі іринотекану або оксаліплатину

- Частота споріднених антитіл (виключаючи позитивних пацієнтів до застосування препарату) становила 1 %, як виявлено кислотною дисоціацією ELISA, і < 1 %, як виявлено аналізом Віасоре.
- Частота нейтралізуючих антитіл (виключаючи позитивних пацієнтів до застосування препарату) була < 1 %.
- Ніякого свідчення зміненого профілю безпеки не знайдено для хворих, яких тестовано позитивно для антитіла до Панітумумабу.

Виявлення утворення антитіл залежить від чутливості та специфічності аналізу. На частоту визначення позитивних результатів щодо антитіл, що спостерігалася, можуть впливати кілька факторів, включаючи методологію визначення, підготовку зразка, час відбору зразків, супутню терапію та існуючі захворювання. Отже, порівняння частоти визначення антитіл з іншими продуктами може бути хибним.

Фармакокінетика.

Панітумумаб, що застосовується як монотерапія або в комбінації з хіміотерапією, демонструє нелінійну фармакокінетику.

Після введення одноразової дози панітумумабу протягом 1-годинної інфузії площа під кривою «концентрація – час» (AUC) збільшувалася більше, ніж пропорційно до дози, а кліренс (CL) панітумумабу знижувався з 30,6 до 4,6 мл/день/кг при збільшенні дози з 0,75 до 9 мг/кг. Проте при дозах, що перевищують 2 мг/кг, AUC панітумумабу збільшується пропорційно до дози.

При дотриманні рекомендованого режиму дозування (по 6 мг/кг один раз на 2 тижні протягом одногодинної інфузії) концентрації панітумумабу досягали стійких рівнів на час третьої інфузії з показником (\pm SD) максимальної та мінімальної концентрації 213 ± 59 та 39 ± 14 мкг/мл відповідно. Показники (\pm SD) AUC_{0-tau} та CL становили 1306 ± 374 мкг/день/мл та $4,9 \pm 1,4$ мл/кг/день відповідно. Період напіввиведення становив приблизно 7,5 дня (у межах 3,6-10,9 дня).

Фармакокінетичний аналіз групи пацієнтів проводився з метою дослідження потенційних ефектів обраних коваріацій на фармакокінетику панітумумабу. Отримані результати свідчать, що вік, стать, тип пухлини, раса, функція печінки, функція нирок, хіміотерапевтичні засоби, експресія EGFR у клітинах пухлини не мають явного впливу на фармакокінетику панітумумабу.

Клінічних досліджень фармакокінетики панітумумабу у пацієнтів з порушенням функції нирок або печінки не проводили. У клінічних дослідженнях серед пацієнтів віком 21-88 років не спостерігалось різниці у фармакокінетиці панітумумабу залежно від віку.

Клінічні характеристики.

Показання.

Панітумумаб призначається для лікування дорослих з колоректальним раком з метастазами (mCRC), але без мутації (дикий тип) *RAS*:

- у першу чергу у комбінованій терапії за схемою ФОЛФОКС /FOLFOX/;
- у другу чергу у комбінованій терапії за схемою ФОЛФІРІ /FOLFIRI/ для хворих, які отримали в першу чергу хіміотерапію на основі фторпіримідину (виключаючи іринотекан);
- як монотерапія у разі відсутності ефекту після лікування за схемами хіміотерапії на основі фторпіримідину, оксаліплатину та іринотекану.

Протипоказання.

Наявність в анамнезі реакцій гіперчутливості, що загрожували життю, на діючу речовину або допоміжні речовини, що входять до складу препарату Панітумумаб (див. розділ «Особливості застосування»).

Інтерстиціальна пневмонія або пневмофіброз (див. розділ «Особливості застосування»).

Застосування Панітумумабу у схемах хіміотерапії, які містять оксаліптин, протипоказана пацієнтам з мутованим *RAS* mCRC або з невідомим статусом *RAS* mCRC (див. розділ «Особливості застосування»).

Вагітність, період годування груддю.

Дитячий вік.

Особливі заходи безпеки.

Процедуру введення мають виконувати виключно професійні працівники системи охорони здоров'я з дотриманням асептичних методик. Не можна струшувати або енергійно збовтувати флакон. Взяти достатню кількість Панітумумабу для приготування дози 6 мг/кг. Розвести у загальному об'ємі 100 мл. Кінцева концентрація не повинна перевищувати 10 мг/мл. Дози вище 1000 мг необхідно розводити у 150 мл натрію хлориду 9 мг/мл (0,9 %), розчину для ін'єкцій. Розведений розчин необхідно перемішати, обережно прокручуючи флакон, не струшувати. Не спостерігалось несумісності між Панітумумаб та розчином для ін'єкцій 9 мг/мл (0,9 %) натрію хлориду у полівінілхлоридних пакетах або поліолефінових пакетах.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження лікарської взаємодії при застосуванні Панітумумабу та іринотекану хворим з mCRC показали, що фармакокінетика іринотекану та його активного метаболіту, SN-38, не змінюються при одночасному застосуванні лікарських засобів. Результати перехресного порівнювального дослідження показали, що іринотекан (IFL або FOLFIRI) не має ніякого впливу на фармакокінетику панітумумабу.

Одночасне застосування Панітумумабу, ІФЛ або бевацизумабу та комбінацій хіміотерапії не рекомендується (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). Збільшення кількості летальних випадків спостерігалось при застосуванні Панітумумабу з бевацизумабом та комбінаціями хіміотерапії (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

Протипоказане застосування Панітумумабу у комбінації з хіміотерапією, що містить оксаліплатин, пацієнтам з метастазуючим колоректальним раком у випадку, коли пухлина має ген *RAS* mCRC з ознаками мутації або коли статус *RAS* mCRC пухлини невідомий. Короткотривалу виживаність без прогресії та тривалість загальної виживаності вивчали у

пацієнтів з мутованим *RAS*, котрі отримували Панітумумаб або схему хіміотерапії FOLFOX (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Дерматологічні реакції і реакції токсичності м'яких тканин

Фармакологічний ефект, що спостерігається при застосуванні інгібіторів рецептора епідермального фактора росту (EGFR), проявлявся у вигляді дерматологічних реакцій і спостерігався майже в усіх пацієнтів (приблизно 90 %), які проходили терапію Панітумумаб. Тяжкі (NCI-CTC ступінь III) шкірні реакції були зареєстровані у 34 %, а небезпечні для життя (NCI-CTC ступінь IV) шкірні реакції – у <1 % пацієнтів, які отримували Панітумумаб в комбінації з хіміотерапією (див. розділ «Побічні реакції»). Якщо у пацієнта розвивалися дерматологічні реакції III ступеня (CTCAE версія 4.0) чи вище або такі, що вважаються непереносимими, рекомендується така корекція:

Таблиця 1

Наявність симптомів з боку шкіри: ступінь \geq III ¹	Застосування Панітумумабу	Результат	Регулювання дози
Перший випадок	Відмінити введення 1 або 2 доз	Покращення (<III ступеня)	Продовжувати інфузію в дозі 100 % від початкової призначеної дози
		Не одужав	Припинити застосування
При другому випадку	Відмінити введення 1 або 2 доз	Покращення (<III ступеня)	Продовжувати інфузію в дозі 80 % від початкової призначеної дози
		Не одужав	Припинити застосування
При третьому випадку	Відмінити введення 1 або 2 доз	Покращення (<III ступеня)	Продовжувати інфузію в дозі 60 % від початкової призначеної дози
		Не одужав	Припинити застосування
При четвертому випадку	Припинити застосування	-	-

¹ Більше або дорівнює III ступеню визначається як тяжкий або небезпечний для життя

У клінічних дослідженнях повідомлялося, що внаслідок тяжких дерматологічних реакцій (включаючи стоматит) розвивалися інфекційні ускладнення, включаючи сепсис та некротичні фасцити, які в рідкісних випадках призводили до летального наслідку, та локальні абсцеси, що потребували хірургічного втручання та встановлення дренажу.

Пацієнти, у яких розвинулися тяжкі дерматологічні реакції або токсичність м'яких тканин, або у яких реакції посилювалися під час лікування Панітумумаб, мають перебувати під наглядом для виявлення запальних або інфекційних ускладнень (включаючи запалення підшкірно-жирової

клітковини та некротичні фасцити) та негайного відповідного лікування. У пацієнтів, які отримували Панітумумаб, спостерігалися загрозливі для життя і летальні інфекційні ускладнення, включаючи некротичний фасцит і сепсис. Рідкі випадки синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу спостерігалися серед пацієнтів, які отримують Панітумумаб у постресстраційний період. У разі дерматологічної токсичності або токсичності м'яких тканин, пов'язаної з тяжким чи небезпечним для життя запаленням або інфекційним ускладненням, слід призупинити або припинити прийом Панітумумабу.

Під час лікування дерматологічних реакцій необхідно враховувати тяжкість випадку. Воно може включати зволожувальний засіб, фотозахисний засіб (SPF>15 УФА і УФВ) і топічний стероїдний крем (не сильніший ніж 1 % гідрокортизон), які застосовують на уражені ділянки шкіри, і/або пероральні антибіотики. Пацієнтам, у яких з'явилися висипи, проявилася дерматологічна токсичність, під час лікування також рекомендовано використовувати сонцезахисні засоби та головні убори, а також обмежити перебування на сонці, оскільки сонячне світло може посилити шкірні реакції.

Профілактичне лікування шкіри, що включає зволожувальний засіб, фотозахисний засіб (SPF>15 УФА і УФВ), топічний стероїдний крем (не сильніший ніж 1 % гідрокортизон) і пероральний антибіотик (наприклад доксициклін), може бути корисним в усуненні дерматологічних реакцій. Хворим слід застосовувати зволожувальний засіб і сонцезахисний крем для обличчя, рук, ніг, шиї, спини і грудей кожного ранку протягом лікування, а топічний стероїдний крем – на обличчя, руки, ноги, шию, спину і груди щонаочі протягом лікування.

Офтальмологічна токсичність

Серйозні випадки кератиту та виразкового кератиту спостерігалися рідко. Пацієнтам з такими симптомами як запалення ока, сльозотеча, чутливість до світла, затуманення зору, біль в оці та/або почервоніння ока слід звернутися до спеціаліста-офтальмолога.

Панітумумаб слід застосовувати з обережністю при наявності кератиту, виразкового кератиту та гострої сухості очей в історії захворювання. Використання контактних лінз також ризиковане при кератиті та виразці.

Легеневі ускладнення

Пацієнти з інтерстиціальною пневмонією, пневмофіброзом в анамнезі або з ознаками цих захворювань виключалися з клінічних досліджень. Випадки інтерстиціального легеневого процесу (ІЛП), як летальні, так і нелетальні, спостерігалися головним чином у японських пацієнтів. У випадку гострого початку або посилення легневих симптомів лікування Панітумумаб необхідно перервати та негайно звернути увагу на ці симптоми. При діагностуванні ІЛП застосування Панітумумабу слід припинити на довгий час та розпочати відповідне лікування пацієнта. Якщо хворі мають в анамнезі інтерстиціальну пневмонію або пневмофіброз, необхідно ретельно зважити користь терапії Панітумумаб і ризик легневих ускладнень.

Електролітичні розлади

У деяких пацієнтів спостерігали прогресивне зниження рівня магнію, що призводило до тяжкої (рівень IV) гіпомагніємії. Потрібно перевіряти пацієнтів на наявність гіпомагніємії та супутньої гіпокальціємії перед лікуванням Панітумумаб та періодично протягом 8 тижнів після закінчення лікування (див. розділ «Побічні реакції»). У разі необхідності рекомендовано поповнення електролітами магнію.

Спостерігались інші електролітні розлади, в тому числі й гіпокаліємія. Також рекомендовано моніторинг стану пацієнтів і у разі необхідності – поповнення цими електролітами.

Реакції, пов'язані з інфузією

Клінічні дослідження протягом монотерапії та комбінованої терапії метастатичного колоректального раку (N = 2588), реакції пов'язані з інфузійним введенням (що виникають протягом 24 годин після інфузії) повідомлялися приблизно у 4 % від усіх пацієнтів, що проходили лікування Панітумумаб, із яких <1 % мали важкий ступінь захворювання (ступінь NCI-CTC III і IV класу).

У пост-маркетинговому дослідженні повідомляли про серйозні реакції, пов'язані із інфузіями, в тому числі рідко мали місце пост-маркетингові звіти з летальним результатом. Якщо під час інфузії або в будь-який час після інфузії виникає важка реакція, або реакція, що загрожує життю [наприклад, бронхоспазм, набряк Квінке, артеріальна гіпотензія, необхідність парентерального лікування, анафілаксія], прийом Панітумумабу необхідно остаточно припинити (див розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Якщо у хворих спостерігаються легкі або помірні (СТСАЕ версія 4,0 класів I і II), пов'язані з інфузією реакції швидкість інфузії слід зменшити протягом цього введення. Рекомендується підтримувати таку знижену інтенсивність вливання при всіх наступних введеннях.

Реакції гіперчутливості іноді виникали, коли проходило більше 24 годин після інфузії, включаючи випадок летального судинного набряку, який стався більше ніж через 24 години після інфузії. У зв'язку з цим пацієнта слід поінформувати про можливість розвитку відстроченої реакції гіперчутливості та що при появі її симптомів він повинен негайно повідомити про це свого лікаря.

Панітумумаб у комбінації з хіміотерапією іринотеканом, болюсно 5-флюороурацилом та лейковорином (ІФЛ)

У пацієнтів, які отримували Панітумумаб у комбінації зі схемою ІФЛ [болісно 5-флюороурацил (500 мг/м^2), лейковорин (20 мг/м^2) та іринотекан (125 мг/м^2)], спостерігалася висока частота випадків тяжкої діареї, тому слід уникати застосування Панітумумабу у комбінації з ІФЛ (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Панітумумаб у комбінації з бевацизумабом та схемами хіміотерапії

У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні серед 1053 пацієнтів оцінювали ефективність бевацизумабу та оксаліплатин- або іринотекан-вмісних хіміотерапевтичних препаратів з і без наявності Панітумумабу серед препаратів першої лінії терапії метастатичного колоректального раку. Скорочений час виживання без прогресування і збільшення летальності спостерігалися у пацієнтів, які отримують Панітумумаб у комбінації з бевацизумабом та хіміотерапією. Збільшена частота появи тромбоемболії легеневої артерії, інфекцій (переважно дерматологічного походження), діареї, електролітного дисбалансу, нудоти, блювання та зневоднення спостерігалася також в групах лікування Панітумумаб у поєднанні з бевацизумабом і хіміотерапією. Додатковий аналіз даних щодо ефективності за статусом *KRAS* не виявив групу хворих, які приймали Панітумумаб у комбінації з оксаліплатин- або іринотекан-вмісними хіміотерапевтичними препаратами та бевацизумабом. Тенденція до погіршення виживаності спостерігалася при прийомі Панітумумабу в групі пацієнтів із *KRAS* дикого типу із підгрупи прийому бевацизумабу і оксаліплатину, та тенденція до погіршення виживаності спостерігалася при прийомі Панітумумабу із підгрупи прийому бевацизумабу і оксаліплатину незалежно від статусу *KRAS*. Таким чином, Панітумумаб не слід призначати в комбінації з бевацизумабом, що входить до препаратів хіміотерапії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Панітумумаб у комбінації з оксаліплатином у хіміотерапії пацієнтів з мутованим *RAS* mCRC або з невідомим статусом *RAS*

Протипоказане застосування Панітумумабу у комбінації з хіміотерапією, що містить оксаліплатин, пацієнтам з метастазуючим колоректальним раком у випадку, коли пухлина містить ген *RAS* mCRC з ознаками мутації або коли статус *RAS* mCRC пухлини не відомий (див. розділ «Протипоказання» та «Фармакодинаміка»).

При первинному аналізі результатів дослідження ($N = 1183$, 656 пацієнтів з диким типом *KRAS* (ексон 2) і 440 пацієнтів із *KRAS* мутованими пухлинами) оцінювали панітумумаб у поєднанні з інфузійним введенням 5-фторурацилу, лейковорину та оксаліплатину (FOLFOX) порівняно з монотерапією FOLFOX в якості препарату першої лінії терапії для лікування метастатичного колоректального раку, скорочений час виживання без прогресування (PFS) і загальний рівень виживаності (OS) спостерігалися у пацієнтів з мутованими *KRAS* пухлинами, які отримували панітумумаб і FOLFOX ($N = 221$) порівняно з монотерапією FOLFOX ($N = 219$).

Попередньо визначений ретроспективний аналіз групи із 641 пацієнта 656 пацієнтів із пухлинами *KRAS* дикого типу (ексон 2) із цього дослідження визначив додаткові *RAS* (*KRAS* [ексони 3 і 4] або *NRAS* [ексони 2, 3, 4]) мутації у 16 % (N = 108) пацієнтів. Скорочення PFS та OS спостерігалось у пацієнтів із мутованими пухлинами *RAS*, які отримували панітумумаб і FOLFOX (N = 51) порівняно із монотерапією FOLFOX (N = 57).

RAS мутаційний статус слід визначати з використанням затвердженого методу випробування у дослідній лабораторії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо Панітумумаб повинен бути використаний у комбінації з FOLFOX, то рекомендується визначати мутаційний статус у лабораторії, що бере участь у програмі забезпечення якості визначення *RAS* або статусу дикого типу, що підтверджується дублюванням дослідження.

Хворі зі статусом 2 бали за шкалою ECOG, які лікуються Панітумумаб у комбінації з хіміотерапією

Для хворих зі статусом 2 бали за шкалою ECOG рекомендується оцінка співвідношення користь-ризик до початку призначення Панітумумабу в комбінації з хіміотерапією для лікування mCRC. Позитивний баланс користі-ризик не документувався для хворих зі статусом 2 бали за шкалою ECOG.

Пацієнти літнього віку

Не спостерігалось ніяких відмінностей у безпеці або ефективності для хворих літнього віку (≥ 65 років), які одержували монотерапію Панітумумаб. Проте підвищена кількість серйозних несприятливих подій спостерігалась у хворих літнього віку, яким призначали Панітумумаб у комбінації зі схемою FOLFIRI або хіміотерапією за схемою FOLFOX (порівняно з застосуванням тільки хіміотерапії) (див. розділ «Побічні реакції»).

Гостра ниркова недостатність

Гостра ниркова недостатність спостерігалась у пацієнтів, у яких виникали тяжкі діарея та дегідратація. Пацієнтам, які страждають від тяжкої діареї, слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря.

Інші застереження

Цей лікарський засіб містить 0,15 ммоль натрію (що становить 3,45 мг натрію) на мл концентрату. Це слід враховувати для пацієнтів, які перебувають на контрольованій натрієвій дієті.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Даних щодо застосування Панітумумабу вагітним жінкам недостатньо. Дослідження на тваринах встановили наявність репродуктивної токсичності, але ризик для людей невідомий. Враховуючи, що рецептори епідермального фактора росту (EGFR) беруть участь у контролі пренатального розвитку та відіграють важливу роль у процесах нормального органогенезу, проліферації та диференціації ембріона, що розвивається, Панітумумаб може становити загрозу для плода при застосуванні препарату в період вагітності.

Відомо, що людський IgG проходить крізь плацентарний бар'єр, тому панітумумаб може перейти від матері до плода, що розвивається. Жінкам репродуктивного віку необхідно дотримуватися заходів контрацепції під час лікування Панітумумаб та не менше 2 місяців після закінчення терапії. У випадку настання вагітності під час лікування або застосування препарату в період вагітності пацієнтку необхідно поінформувати щодо ризику втрати дитини або потенційної загрози для плода.

Період годування груддю

Невідомо, чи проникає панітумумаб у грудне молоко людей. Оскільки людський IgG проникає у грудне молоко, панітумумаб також може проникати. Потенціал всмоктування і шкоди для дитини після прийому невідомий. Жінкам не рекомендується годувати груддю під час лікування Панітумумаб та протягом 2 місяців після закінчення терапії.

Фертильність

Панітумумаб може негативно впливати на здатність жінки завагітніти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Якщо пацієнти відчувають симптоми, що впливають на зір та/або на концентрацію уваги, які пов'язані з лікуванням, рекомендується відмовитися від керування автотранспортом або використання механізмів, поки такі ефекти не зникнуть.

Спосіб застосування та дози.

Лікування Панітумумаб має проходити під контролем лікаря, який має досвід застосування протипухлинної терапії. Перед початком лікування Панітумумаб потрібно отримати підтвердження статусу *RAS* дикого типу (*KRAS* та *NRAS*). Статус мутації має визначитися у спеціалізованій лабораторії із застосуванням валідованої методики детектування *KRAS* (ексонів 2, 3 та 4) та *NRAS* (ексонів 2, 3 та 4) мутацій.

Панітумумаб необхідно вводити шляхом внутрішньовенної (в/в) інфузії через інфузійний насос із застосуванням фільтра, що пропускає 0,2 або 0,22 мікрметрів з низькою здатністю зв'язування з білками, через периферичну систему або постійний катетер. Рекомендований період інфузії становить приблизно 60 хв. Якщо першу інфузію пацієнт переніс нормально, то наступні інфузії можна проводити тривалістю від 30 до 60 хвилин. Дози, що перевищують 1000 мг, необхідно вводити протягом приблизно 90 хв.

До та після введення Панітумумабу інфузійну систему необхідно промити розчином хлориду натрію, щоб уникнути змішування з іншими лікарськими засобами або внутрішньовенними розчинами.

У випадку виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією, може знадобитися зниження темпу інфузії (див. розділ «Особливості застосування»).

Панітумумаб не можна вводити внутрішньовенно струминно або болюсно.

Рекомендується продовжувати лікування до реєстрації прогресування захворювання.

Кожний мілілітр концентрату містить 0,15 ммоль натрію, що становить 3,45 мг натрію.

Панітумумаб не містить антимікробних консервантів або бактеріостатичних речовин. Продукт слід використати негайно після розведення. Якщо розчин не було використано вчасно, користувач є відповідальним за умови та період зберігання, які мають становити не більше 24 годин при температурі 2-8 °С. Розведений розчин не можна заморожувати.

Дози.

Рекомендована доза препарату становить 6 мг/кг маси тіла 1 раз на два тижні. Панітумумаб необхідно розводити 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду для ін'єкцій до отримання кінцевої концентрації, що не перевищує 10 мг/мл.

Може потребуватися корегування дози Панітумумабу у випадку серйозних (ступінь III і вище) дерматологічних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів.

Безпеку та ефективність Панітумумабу для пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю не вивчали.

Немає клінічних даних про корекцію дози для пацієнтів літнього віку.

Діти.

Досліджень щодо застосування препарату Панітумумаб дітям для лікування колоректального раку не проводили.

Передозування.

У клінічних дослідженнях перевіряли дози до 9 мг/кг включно. Встановлено передозування у випадку перевищення вдвічі рекомендованої терапевтичної дози (12 мг/кг). Побічні прояви, що спостерігалися у вигляді токсичності з боку шкіри, діареї, зневоднення та слабкості, відповідали профілю безпечності при рекомендованій дозі.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

На основі аналізу всіх mCRC клінічних досліджень пацієнтів, які отримують Панітумумаб у форматі монотерапії та в комбінації з хіміотерапією (N = 2588), частіше всього повідомлялося про шкірні реакції, що виникали в 93 % хворих. Ці реакції пов'язані з фармакологічним впливом Панітумумабу, і більшість із них мали рівень від легкого до помірного ступеня із 25 % випадків тяжкого ступеня (клас III NCI-CTC) і <1 % загрожували життю (клас IV NCI-CTC). Для клінічного управління шкірними реакціями, в тому числі шляхом модифікації дози, див. розділ «Особливості застосування».

Побічні реакції, що відбуваються в ≥ 20 % пацієнтів дуже часто проявлялися у вигляді шлунково-кишкових розладів [діарея (50 %), нудота (41 %), блювання (27 %), запор (23 %) і болі в животі (23 %)]; загальних розладів [підвищена втомлюваність (37 %), лихоманка (20 %)]; розладів метаболізму і харчування [анорексія (27 %)]; інфекцій та інвазій [параніхія (20 %)]; і шкірних реакцій та реакцій підшкірної тканини [висип (45 %), вугровий дерматит (39 %), свербіж (35 %), еритема (30 %) і сухість шкіряних покривів (22 %)].

Резюме побічних реакцій у вигляді таблиці

У таблиці нижче подано побічні реакції, про які повідомлялося протягом клінічних досліджень з участю пацієнтів з mCRC, які отримували Панітумумаб як монотерапію або у комбінації з хіміотерапією, та у спонтанних повідомленнях.

Небажані ефекти у кожній групі представлено в порядку зниження ступеня тяжкості.

Таблиця 2

Системи органів за MedDRA	Побічні реакції				
	Дуже поширені ($\geq 1/10$)	Поширені (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Непоширені (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Рідко поширені (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)	Частота невідома*
Інфекції та інвазії	Пароніхія ¹	Пустульозні висипання, запалення підшкірно-жирової клітковини ¹ , запалення сечових шляхів, запалення волосяних фолікулів ¹ , локалізовані інфекції	Інфекція ока, інфекція віка		
З боку кровоносної та лімфатичної систем	Анемія	Лейкопенія			
З боку імунної системи		Гіперчутливість ¹		Анафілактична реакція ¹	
З боку метаболізму та трофіки	Гіпокаліємія, анорексія, гіпомагніємія	Гіпокальціємія, дегідратація, гіперглікемія, гіпофосфатемія			
Психіатричні розлади	Інсомнія	Неспокій			
З боку нервової системи		Головний біль, запаморочення			

З боку органів зору	Кон'юнктивіт	Блефарит, ріст вій, слъзоточивість, гіперемія очей, сухість очей, свербіж очей, подразнення очей	Подразнення вік, кератит ¹	Виразковий кератит ¹	
З боку серця		Тахікардія	Ціаноз		
З боку судин		Глибокий венозний тромбоз, артеріальна гіпотензія, артеріальна гіпертензія, припливи			
З боку органів грудної клітки та середостіння	Диспное, кашель	Емболія легеневої артерії, носові кровотечі	Бронхоспазм, сухість у носі		Інтерстиціальна хвороба ³
З боку шлунково-кишкового тракту	Діарея ¹ , нудота, блювання, біль у животі, стоматит, запор	Ректальні кровотечі, сухість у роті, диспепсія, афтозний стоматит, хейліт, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	Потріскані губи Сухі губи		
З боку шкіри та підшкірної клітковини	Акнеформний дерматит, висипання ^{1,2} , еритема, свербіж, сухість шкіри, тріщини шкіри, акне, алопеція	Синдром долонно-підшовної пухирчатки, шкірна виразка, струп, гіпертрихоз, оніхоклазія, порушення нігтів, гіпергідроз, дерматит	Ангіоедема ¹ , гірсутизм, вrostання нігтів, оніхолізіс	Шкірний некроз ¹ Синдром Стівенса-Джонсона ¹ Токсичний епідермальний некроліз ¹	
З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Біль у спині	Біль у кінцівках			
Загальні порушення та порушення у місці введення	Підвищена втомлюваність, гіпертермія, астенія, запалення слизових оболонок, периферичний набряк	Біль у грудях, біль, озноб	Загальні реакції на інфузію ¹		
Результати досліджень	Зниження маси тіла	Зниження рівня магнію в крові			

¹ Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій» нижче.

² Висипання включають загальні поняття шкірної токсичності, ексфолювативні висипання, ексфолювативний дерматит, папульозні висипання, свербіжні висипання, еритематозні висипання, загальні висипання, макулярні висипання, макуло-папульозні висипання, ураження шкіри.

³ Див. розділ «Особливості застосування» стосовно легеневих ускладнень

*Частота не може бути оцінена на основі наявних даних.

Профіль безпеки Панітумумабу в комбінації з хіміотерапією складається із зареєстрованих побічних реакцій Панітумумабу (у вигляді монотерапії) і токсичності режиму хіміотерапії, що проходить паралельно. Нових проявів токсичності або погіршення раніше визнаної токсичності за рамками очікуваного сумарного ефекту не спостерігалось. Шкірні реакції найчастіше

спостерігалися у пацієнтів, які отримують панітумумаб у поєднанні з хіміотерапією. Інші реакції токсичності, які спостерігалися з більшою частотою порівняно з монотерапією, включають гіпомагніємію, діарею і стоматит. Ці токсичні реакції нерідко призводили до припинення прийому Панітумумабу або припинення хіміотерапії.

Опис окремих побічних реакцій.

З боку травної системи

Діарея, про яку повідомлялося, була переважно легкою та помірною. Тяжка діарея (III-IV ступеня за шкалою NCI-CTC) спостерігалася у 2 % пацієнтів, яким застосовували монотерапію Панітумумаб, та в 17 % пацієнтів, яким застосовували Панітумумаб у комбінації з хіміотерапією.

Відомі випадки розвитку гострої ниркової недостатності у пацієнтів з проявами діареї та дегідратації (див. розділ «Особливості застосування»).

Реакції, пов'язані з інфузією

Під час клінічних досліджень монотерапії та комбінованої терапії mCRC інфузійні реакції (поява в межах 24 годин будь-якої інфузії) спостерігалися приблизно у 4 % пацієнтів, які лікувалися Панітумумаб, з яких < 1 % були тяжкими (III-IV ступеня за шкалою NCI-CTC).

Випадок летального судинного набряку мав місце у пацієнта з метастазами сквамозно-целюлярної карциноми голови та шиї, котрий отримував лікування Панітумумаб. Летальний випадок трапився після повторного введення на тлі ангіоедеми протягом 24 годин після введення (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Реакції гіперчутливості можуть виникати після 24 годин з моменту введення.

Щодо заходів, яких потребують побічні реакції, пов'язані з інфузією, див. розділ «Особливості застосування».

З боку шкіри та підшкірної клітковини

Висипи на шкірі переважно виникали на обличчі, на верхній частині грудної клітки та спини, проте могли сягати кінцівок. Є повідомлення, що внаслідок виникнення тяжких реакцій з боку шкіри та підшкірної клітковини розвивалися інфекційні ускладнення, включаючи сепсис (у рідкісних випадках призводили до летального наслідку), та локальні абсцеси, що потребували хірургічного втручання та встановлення дренажу.

Перші симптоми дерматологічної реакції з'являлися протягом 10 днів, а минали, в середньому через 28 днів після введення останньої дози Панітумумабу.

Пароніхіальне запалення асоціювалося з набряком латеральної складки нігтів на руках та ногах. Дерматологічні реакції (включаючи ефекти з боку нігтів), що відзначалися у пацієнтів, котрі отримували лікування Панітумумаб або іншими інгібіторами EGFR, були пов'язані з фармакологічними ефектами терапії.

Під час усіх клінічних досліджень реакції з боку шкіри спостерігались у 93 % хворих, які одержували Панітумумаб як монотерапію або в комбінації з хіміотерапією (n = 2588). Ці реакції проявлялися в основному у вигляді висипу та акнеформного дерматиту і за тяжкістю були від легкого до помірного ступеня. Тяжкі реакції з боку шкіри (III ступеня за шкалою NCI-CTC) спостерігалися у 34 %, а небезпечні для життя реакції з боку шкіри (IV ступеня за шкалою NCI-CTC) були виявлені у < 1 % пацієнтів, які отримували Панітумумаб в комбінації з хіміотерапією (n = 1536). У пацієнтів, які отримували Панітумумаб, спостерігалися загрозливі для життя і летальні інфекційні ускладнення, включаючи некротичний фасцит і сепсис (див. розділ «Особливості застосування»).

З приводу дерматологічних реакцій, включаючи рекомендації щодо модифікації дози при клінічному застосуванні препарату, див. розділ «Особливості застосування».

У пострестраційний період рідко були повідомлення про випадки некрозу шкіри, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Офтальмологічна токсичність

Під час клінічних досліджень несерйозні випадки кератиту спостерігалися у 0,2-0,7 % хворих. Дуже рідко повідомлялося про серйозні випадки кератиту і виразкового кератиту (див розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Не спостерігалося ніяких відмінностей у безпеці або ефективності для хворих літнього віку (≥ 65 років), які одержували монотерапію Панітумумаб. Проте підвищена кількість серйозних побічних реакцій спостерігалася у хворих літнього віку, яким призначали Панітумумаб у комбінації зі схемою FOLFIRI (45 % проти 37 %) або хіміотерапією за схемою FOLFOX (52 % проти 37 %) порівняно із застосуванням тільки хіміотерапії (див. розділ «Особливості застосування»). Найчастіше повідомлялося про діарею у хворих, які лікувалися Панітумумаб у комбінації з хіміотерапією за схемою FOLFOX або FOLFIRI, а також зневоднення і легеневу емболію, коли пацієнти одержували Панітумумаб у комбінації з FOLFIRI.

Безпека Панітумумабу не вивчалася серед пацієнтів із нирковою та печінковою недостатністю.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику (2-8 °C).

Не заморожувати.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, за винятком зазначених у розділі «Спосіб застосування та дози».

Категорія відпуску.

За рецептом.