Эрбитукс



Код АТХ:

- L01XC06

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Цетуксимаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для инфузий прозрачный или слегка опалесцирующий от бесцветного до желтоватого цвета.

	1 мл
цетуксимаб	5 мг

Вспомогательные вещества: глицин, полисорбат 80, натрия хлорид, лимонной кислоты моногидрат, натрия гидроксид 1М, вода д/и.

10 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
20 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
50 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.
100 мл - флаконы бесцветного стекла (1) - пачки картонные.

Фармакотерапевтическая группа:

- Противоопухолевые средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоопухолевый препарат. Представляет собой химерное моноклональное антитело IgG_1, направленное против рецептора эпидермального фактора роста (РЭФР).

Сигнальные пути РЭФР вовлечены в контроль выживания клетки, в регуляцию клеточного цикла, ангиогенез, миграцию клеток и клеточную инвазию/процесс метастазирования.

Эрбитукс связывается с РЭФР с аффинностью, которая примерно в 5-10 раз превышает таковую, характерную для эндогенных лигандов. Эрбитукс блокирует связывание эндогенных лигандов РЭФР, что приводит к ингибированию функций рецепторов. Далее он индуцирует интернализацию РЭФР, что может приводить к отрицательной регуляции рецептора. Эрбитукс также сенсибилизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении

экспрессирующих РЭФР опухолевых клеток. В исследованиях in vitro и in vivo Эрбитукс ингибирует пролиферацию и индуцирует апоптоз опухолевых клеток человека, экспрессирующих РЭФР. In vitro Эрбитукс ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и блокирует миграцию эндотелиальных клеток. In vivo Эрбитукс ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей.

Эрбитукс не связывается с другими рецепторами, принадлежащими к семейству HER.

Протоонкоген KRAS (гомолог вирусного онкогена саркомы крыс 2 Кирстен) является нисходящим центральным преобразователем сигнала для РЭФР. В опухолях активация KRAS РЭФР приводит к усилению пролиферации, продукции про-ангиогенных факторов.

Онкогенная мутация KRAS, приводящая к его конститутивной активности, - одна из наиболее часто встречающихся онкогенных мутаций при раке. В результате мутации в активном участке (кодон 12 и 13) белок KRAS находится в активированном состоянии и передает сигнал к пролиферации в ядро, независимо от РЭФР сигнала.

При метастатическом колоректальном раке KRAS мутация встречается в 30-50% случаев. Появление антихимерных антител у человека (АХАЧ) является результатом воздействия класса химерных антител. Современные данные по механизму выработки АХАЧ ограничены. В целом, измеряемые титры АХАЧ выявляются у 3.4% изученных больных с частотами от 0% до 9.6% в исследованиях с подобными показаниями. Появление АХАЧ не коррелированно с развитием реакций гиперчувствительности или любыми другими нежелательными эффектами Эрбитукса.

Фармакокинетика

В/в инфузии Эрбитукса продемонстрировали дозозависимую фармакокинетику при еженедельном введении препарата в дозах от 5 до 500 мг/м^2 площади поверхности тела.

Всасывание и распределение

При назначении Эрбитукса в исходной дозе 400 мг/м^2 площади поверхности тела среднее значение C_{max} составляло 185±55 мкг/мл. Средний V_d был примерно эквивалентным сосудистой области, кровоснабжающей пораженный участок (2.9 л/м^2 в диапазоне от 1.5 до 6.2 л/м^2). Средний клиренс соответствовал 0.022 л/ч/м^2 площади поверхности тела.

Сывороточные концентрации достигали стабильных значений через 3 недели применения цетуксимаба в режиме монотерапии. Среднее значение C_{max} составляло 155.8 мкг/мл через 3 недели и 151.6 мкг/мл через 8 недель, в то же время, соответствующее среднее значение сниженных концентраций составляло 41.3 и 55.4 мкг/мл, соответственно. В исследовании по комбинированному назначению Эрбитукса с иринотеканом среднее значение снижения концентраций соответствовало 50.0 мкг/мл через 12 недель и 49.4 мкг/мл через 36 недель.

Метаболизм и выведение

Описаны несколько путей, которые могут вносить свой вклад в метаболизм антител. Все эти пути включают биодеградацию антител до более мелких молекул, то есть малых пептидов или аминокислот.

Цетуксимаб имеет продолжительный $T_{1/2}$ с варьированием значений в диапазоне от 70 до 100 ч в указанной дозе.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетические характеристики цетуксимаба не зависят от расы, пола, возраста, функции почек и печени.

Показания к применению:

— метастатический колоректальный рак с экспрессией РЭФР и с диким типом KRAS в комбинации со стандартной химиотерапией;

— монотерапия метастатического колоректального рака в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана или оксалиплатина, а также при непереносимости иринотекана;

— местно-распространенный плоскоклеточный рак головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;

— рецидивирующий или метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины;

— монотерапия рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи при неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Относится к болезням:

- Рак

Противопоказания:

— беременность;

— период лактации (грудного вскармливания);

— детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены);

— выраженная (3 или 4 степени) повышенная чувствительность к цетуксимабу.

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функций печени и/или почек (данных по применению Эрбитукс при показателях билирубина более чем в 1.5 раза, трансаминаз более чем в 5 раз и сывороточного креатинина более чем в 1.5 превышающих ВГН в настоящее время нет), угнетении костномозгового кроветворения, сердечно-легочных заболеваниях в анамнезе, а также пациентам пожилого возраста.

Способ применения и дозы:

Эрбитукс вводят в виде в/в инфузии со скоростью не более 10 мг/мин. Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами и преднизолоном.

При всех показаниях препарат вводят 1 раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м^2 поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м^2 поверхности тела в виде 60-минутной инфузии.

При комбинированной терапии *колоректального рака* следует придерживаться рекомендаций по модификации доз химиотерапевтического препарата, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Химиотерапевтический препарат вводят не ранее чем через 1 ч после окончания инфузии Эрбитукса. Терапию Эрбитуксом рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

При применении Эрбитукса для лечения *плоскоклеточного рака головы и шеи* в сочетании с лучевой терапией, лечение Эрбитуксом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

У пациентов с *рецидивирующим или метастатическим плоскоклеточным раком головы и шеи* в комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины Эрбитукс используется как поддерживающая терапия до появления признаков прогрессирования заболевания. Химиотерапия назначается не ранее чем через 1 ч после окончания инфузии Эрбитукса.

Рекомендации по корректировке дозового режима

При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute применение Эрбитукса необходимо прервать. Возобновление терапии допускается только в случае уменьшения степени токсичности реакции до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения дозы.

При вторичном и третичном развитии тяжелых кожных реакций применение Эрбитуксаснова необходимо прервать. Терапию можно возобновить с применения препарата в более низких дозах (200 мг/м^2 поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м^2 – после третьего), если степень токсичности реакции снизилась до 2 степени.

Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию Эрбитуксом следует прекратить.

Правила применения препарата

Эрбитукс вводят в/в с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса.

Для вливания необходимо использовать отдельную инфузионную систему. В конце инфузии систему следует промыть стерильным 0.9% раствором натрия хлорида.

Эрбитукс совместим с полиэтиленовыми, этилвинилацетатными или поливинилхлоридными мешками для инфузионных растворов, с полиэтиленовыми, этилвинилацетатными, поливинилхлоридными, полибутадиеновыми или полиуретановыми инфузионными системами и с полипропиленовыми шприцами для шприцевого насоса.

Эрбитукс нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Введение в системе с инфузионным насосом или гравитационной капельницей

Перед введением необходимое количество препарата с помощью стерильного шприца (минимальный объем 50 мл) переносится из флаконов в стерильный контейнер или мешок для инфузионных растворов. Используя гравитационную капельницу или инфузионный насос следует установить скорость введения в соответствии с рекомендациями.

Введение в системе со шприцевым насосом

Перед введением необходимое количество препарата из флакона набирается в стерильный шприц. Шприц с раствором препарата устанавливается в шприцевой насос, затем инфузионная система подсоединяется к шприцу. Следует установить скорость введения в соответствии с указаниями и начать инфузию. Повторить процедуру до полного вливания рассчитанного объема препарата.

Раствор Эрбитукса не содержит антибактериальных консервантов или бактериостатических компонентов, в связи с чем при обращении с ним следует строго соблюдать правила асептики. Препарат рекомендуется использовать как можно быстрее после вскрытия флакона.

Если препарат не был использован сразу, время и условия хранения готового к применению препарата перед использованием не должны превышать 24 ч при температуре от 2° до 8°С.

При употреблении препарат сохраняет свои химические и биохимические свойства в течение 48 ч при 25°С.

Побочное действие:

Основные побочные действия Эрбитукса - кожные реакции (80%), гипомагниемия (10%), инфузионные реакции с умеренной выраженностью симптомов (>10%), инфузионные реакции с выраженными симптомами (1%).

Определение частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), иногда (от ≥1/1000 до <1/100), редко (от ≥1/10 000 до <1/1000), крайне редко (<1/10 000).

Со стороны нервной системы: часто - головная боль.

Со стороны органа зрения: часто – конъюнктивит; иногда - блефарит, кератит.

Со стороны дыхательной системы: иногда – легочная эмболия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - диарея, тошнота, рвота; очень часто – повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЩФ).

Дерматологические реакции: очень часто – акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, изменения ногтей (например, паронихия). В 15% дерматологические реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после отмены препарата (при соблюдении рекомендаций по коррекции режима дозирования). Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекций, которые могут вызвать воспаление подкожной жировой клетчатки, рожистое воспаление или стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис.

Со стороны обмена веществ: очень часто - гипомагниемия; очень часто - гипокальциемия, анорексия со снижением массы тела.

Со стороны свертывающей системы крови: иногда - тромбоз глубоких вен.

Инфузионные реакции: очень часто – слабо или умеренно выраженные инфузионные реакции (лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка); часто - выраженные инфузионные реакции (обычно развиваются в течение первого часа первой инфузии или через несколько часов после первой или последующих инфузий), включающие в себя обструкцию дыхательных путей (бронхоспазм), снижение или повышение АД, потерю сознания или шок. В редких случаях отмечается стенокардия, инфаркт миокарда или остановка сердца. Основной механизм развития этих реакций не установлен. Возможно некоторые из них могут носить анафилактоидную/анафилактическую природу.

Прочие: мукозиты, которые могут привести к носовому кровотечению.

Передозировка:

Случаи передозировки не описаны. В настоящее время отсутствует опыт применения разовых доз, которые бы превышали 400 мг/м^2 площади поверхности тела, или последующего еженедельного применения в дозах более 250 мг/м^2 площади поверхности тела.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата при беременности противопоказано.

Грудное вскармливание на фоне терапии препаратом Эрбитукс и в течение 2 мес после приема последней дозы препарата противопоказано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Применение препарата Эрбитукс в комбинации с инфузией фторурацила по сравнению с применением только фторурацила может вызвать повышение частоты возникновения коронарной ишемии и тромбоза (вплоть до инфаркта миокарда), а также ладонно-подошвенного синдрома.

При совместном назначении Эрбитукса и иринотекана изменений фармакокинетических параметров обоих препаратов не наблюдалось.

Других исследований по взаимодействию Эрбитукса у человека не проводилось.

Из-за отсутствия данных исследований по совместимости смешивать Эрбитукс с другими лекарственными препаратами запрещается.

Особые указания и меры предосторожности:

Терапию препаратом Эрбитукс следует проводить под наблюдением врача, имеющего опыт использования противоопухолевых лекарственных препаратов.

Рекомендован контроль концентрации электролитов сыворотки крови и коррекция электролитных нарушений до начала терапии Эрбитуксом и периодически в процессе лечения из-за возможного развития обратимой гипокалиемии (вследствие диареи), гипомагниемии, гипокальциемии.

При введении Эрбитукса инфузионные реакции обычно развиваются на фоне первой инфузии или в течение 1 ч после окончания введения препарата, однако они могут возникнуть и через несколько часов, а также при повторных введениях. Пациент должен быть предупрежден о возможности таких отсроченных реакций и проинструктирован о необходимости обратиться к врачу сразу же после их возникновения.

Если у больного выявляется реакция, связанная с инфузией в легкой или умеренной форме, следует уменьшить скорость инфузии. При последующих вливаниях также следует вводить препарат с уменьшенной скоростью.

Развитие выраженных симптомов инфузионной реакции требует немедленного и окончательного прекращения лечения Эрбитуксом и может повлечь за собой необходимость оказания неотложной медицинской помощи.

Особое внимание следует уделять пациентам с заболеваниями сердца и легких в анамнезе.

Описаны отдельные случаи интерстициальных легочных нарушений, для которых не было выявлено причинной взаимосвязи с применением Эрбитукса. В случае развития интерстициальных нарушений легких на фоне терапии Эрбитуксом, лечение препаратом следует прекратить и назначить соответствующую терапию.

При возникновении кожных реакций 3-4 степени доза и режим введения Эрбитукса должны быть скорректированы в соответствии с приведенными выше рекомендациями.

При использовании Эрбитукса в комбинации с химиотерапией следует внимательно ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению химиотерапевтического препарата.

К настоящему времени накоплен опыт применения препарата только у пациентов с нормальной функцией почек и печени (уровни креатинина сыворотки и билирубина не превышали ВГН более чем в 1.5 раза, а уровень трансаминаз более чем в 5 раз).

Применение цетуксимаба не было изучено также у больных с угнетением костномозгового кроветворения, т.е. при уровне гемоглобина < 9 г/дл, содержании лейкоцитов <3000/мкл, абсолютном числе нейтрофилов <1500/мкл и числе тромбоцитов <100 000/мкл.

Использование в педиатрии

Безопасность и эффективность применения Эрбитукса у детей не изучена.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований по влиянию препарата на способность к вождению и управлению техникой не проводилось. Если больной отмечает связанные с лечением симптомы, влияющие на его способность к концентрации и быстроту

реакции, рекомендуется отказаться от управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

С *осторожностью* следует применять препарат при нарушениях функции печени.

Применение в пожилом возрасте

С *осторожностью* следует применять препарат пациентам пожилого возраста.

Применение в детском возрасте

Противопоказан в детском возрасте (эффективность и безопасность применения не установлены).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре от 2° до 8°C, не замораживать.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Erbituks