

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erbitux 5 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 5 mg цетуксимаб (cetuximab).

Всеки флакон от 20 ml съдържа 100 mg цетуксимаб.

Всеки флакон от 100 ml съдържа 500 mg цетуксимаб.

Цетуксимаб е химерно моноклонално IgG₁ антитяло, получено в клетъчна линия на бозайник (Sp2/0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Erbitux е показан за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), с див тип RAS ген

- в комбинация с химиотерапия, базирана на иринотекан,
- при терапия от първа линия в комбинация с FOLFOX,
- като монотерапия при пациенти след неуспешно лечение, базирано на оксалиплатин и иринотекан, и които имат непоносимост към иринотекан.

За подробности вижте точка 5.1.

Erbitux е показан за лечение на пациенти с плоскоклетъчен карцином на главата и шията

- в комбинация с лъчева терапия за локално авансирало заболяване,
- в комбинация с химиотерапия, базирана на платина, по повод на рецидивиращо и/или метастатично заболяване.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Erbitux трябва да се прилага под наблюдението на лекар с нужната квалификация в прилагането на антинеопластични лекарствени продукти. Изисква се пряко наблюдение по време на инфузията и поне един час след приключването ѝ. Необходимо е да се осигури апаратура за възстановяване на жизнените функции.

Дозировка

Преди първата инфузия пациентът трябва да получи премедикация с антихистаминов препарат и кортикостероид най-малко 1 час преди приложението на цетуксимаб. Тази премедикация се препоръчва преди всяка следваща инфузия.

Колоректален карцином

При пациенти с метастатичен колоректален карцином цетуксимаб се използва в комбинация с химиотерапия или като монотерапия (вж. точка 5.1). Изисква се доказване на див тип RAS (KRAS и NRAS) статус преди започване на лечение с Erbitux. Мутационният статус трябва да бъде определен в специализирана лаборатория чрез валидирани методи за откриване на KRAS и NRAS (екзони 2, 3 и 4) мутации (вж. точка 4.4 и 5.1).

Erbitux може да се прилага по схема веднъж седмично или на всеки две седмици.

Схема на прилагане веднъж седмично

Erbitux се прилага веднъж седмично. Началната доза е 400 mg цетуксимаб на m^2 телесна повърхност (ТП). Всички следващи седмични дози са 250 mg/ m^2 всяка.

Схема на прилагане веднъж на всеки две седмици

Erbitux се прилага веднъж на всеки две седмици. Всяка доза е 500 mg цетуксимаб на m^2 телесна повърхност.

За дозата или препоръчаното адаптиране на дозите на едновременно прилаганите химиотерапевтични средства, да се има предвид информацията за продукта на тези лекарствени продукти. Те не трябва да се прилагат по-рано от 1 час след приключване на инфузията на цетуксимаб.

Препоръчва се лечението с цетуксимаб да продължи докато не настъпи прогресия на основното заболяване.

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията

В комбинация с лъчева терапия

При пациенти с локално авансирал плоскоклетъчен карцином на главата и шията, цетуксимаб се използва в комбинация с лъчева терапия. Препоръчва се терапията с цетуксимаб да започне една седмица преди лъчевата терапия и да продължи до нейния край.

Erbitux се прилага веднъж седмично. Началната доза е 400 mg цетуксимаб на m^2 телесна повърхност (ТП). Всички следващи седмични дози са 250 mg/ m^2 всяка.

В комбинация с химиотерапия, базирана на платина

При пациенти с рецидив и/или метастази на плоскоклетъчен карцином на главата и шията цетуксимаб се използва в комбинация с химиотерапия, базирана на платина, последвана от прилагане на цетуксимаб като поддържаща терапия до прогресия на заболяването (вж. точка 5.1). Химиотерапията не трябва да се прилага по-рано от 1 час след приключване на инфузията на цетуксимаб.

Erbitux може да се прилага по схема веднъж седмично или на всеки две седмици.

Схема на прилагане веднъж седмично

Erbitux се прилага веднъж седмично. Началната доза е 400 mg цетуксимаб на m^2 телесна повърхност (ТП). Всички следващи седмични дози са 250 mg/ m^2 всяка.

Схема на прилагане веднъж на всеки две седмици

Erbitux се прилага веднъж на всеки две седмици. Всяка доза е 500 mg цетуксимаб на m^2 телесна повърхност.

Специални популации

Досега са изследвани само пациенти с адекватна бъбречна и чернодробна функция (вж. точка 4.4).

Цетуксимаб не е проучван при пациенти с предшестващи хематологични нарушения. (вж. точка 4.4).

Не се налага адаптиране на дозата при хора в старческа възраст, но опитът е ограничен при пациенти на 75-годишна възраст и повече.

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на цетуксимаб в педиатричната популация за разрешените показания.

Начин на приложение

Erbitux 5 mg/ml се прилага интравенозно с инфузионна помпа, по капков метод или с инжекционна помпа (за начина на употреба вж. точка 6.6).

Началната доза трябва да се приложи бавно, за да се сведе до минимум рискът от реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4). Препоръчаният период за инфузия е 120 минути. При следващото приложение на цетуксимаб скоростта на инфузията не трябва да превишава 10 mg/min. При добра поносимост на началната инфузия препоръчителният период за инфузия при схема на прилагане 250 mg/m² веднъж седмично е 60 минути, а препоръчителният период за инфузия при схема на прилагане 500 mg/m² веднъж на всеки две седмици е 120 минути.

4.3 Противопоказания

Erbitux е противопоказан при пациенти с известни тежки (3 или 4 степен) реакции на свръхчувствителност към цетуксимаб.

Комбинацията на Erbitux със съдържаща оксалиплатин химиотерапия е противопоказана при пациенти с метастатичен колоректален карцином (mCRC) с мутантен RAS или при такива, за които mCRC RAS статусът не е известен (вж. също точка 4.4).

Преди започване на комбинирано лечение, трябва да се вземат предвид противопоказанията за едновременно прилаганите химиотерапевтични средства или лъчевата терапия.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции

Често могат да се развият тежки реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции, в някои случаи с летален изход. Появата на тежка реакция, свързана с инфузията, изисква незабавно и трайно преустановяване на терапията с цетуксимаб и може да наложи спешно лечение. Някои от тези реакции може да са анафилактични или анафилактоидни по характер или да представляват синдром на освобождаване на цитокини (СОЦ). Симптомите могат да се проявят по време на първата инфузия или до няколко часа по-късно или при следващи инфузии. Препоръчително е да се предупреждават пациентите за възможността от такава късна проява и да се инструктират да се свържат с лекаря си, ако се появят симптоми или признаци на реакции, свързани с инфузията. Симптомите може да включват бронхиален

спазъм, уртикария, повишаване или спадане на кръвното налягане, загуба на съзнание или шок. В редки случаи са наблюдавани ангина пекторис, инфаркт на миокарда или сърдечен арест.

Анафилактичните реакции могат да се проявят още в рамките на няколко минути след първата инфузия, например при налични IgE антитела, които реагират кръстосано с цетуксимаб. Тези реакции често се свързват с бронхоспазм и уртикария. Възможно е те да се проявят въпреки използването на премедикация.

Рискът от анафилактични реакции е много по-голям при пациенти с анамнеза за алергия към червено месо или ухапване от кърлеж, или с положителни резултати от тестовете за IgE антитела срещу цетуксимаб (α -1-3-галактоза). При тези пациенти цетуксимаб трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза/риск, включително алтернативни лечения, и само под постоянното наблюдение на добре обучен персонал с готово за използване реанимационно оборудване.

Първата доза трябва да се приложи бавно при непрекъснато наблюдение на всички жизнени показатели за период от най-малко два часа. Ако по време на първата инфузия се появи свързана с инфузията реакция в рамките на първите 15 минути, инфузията трябва да бъде прекратена. Преди да се направи следващата инфузия, трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск, включително да се прецени дали е възможно пациентът да има налични IgE антитела.

Ако се развие свързана с инфузията реакция на по-късен етап от инфузията, или при последваща инфузия, по-нататъшното поведение ще зависи от нейната тежест:

- а) Степен 1: продължете с бавна инфузия под непрекъснато наблюдение
- б) Степен 2: продължете с бавна инфузия и незабавно приложете симптоматично лечение
- в) Степени 3 и 4: незабавно прекратете инфузията и пристъпете към провеждане на интензивно лечение на симптомите, като по-нататъшната употреба на цетуксимаб трябва да се счита за противопоказана.

Синдромът на освобождаване на цитокини (СОЦ) обикновено се развива в рамките на един час след инфузията и по-рядко е свързан с бронхоспазм и уртикария. СОЦ обикновено е най-тежък при първата инфузия.

Леките или умерени реакции, свързани с инфузията, са много чести и се изразяват в симптоми като висока температура, втрисане, замаяност или диспнея, които се развиват предимно непосредствено след първата инфузия на цетуксимаб. Ако при пациента се наблюдава лека или умерена реакция, свързана с инфузията, инфузионната скорост може да бъде намалена. Препоръчва се поддържането на тази по-ниска инфузионна скорост при всички последващи инфузии.

Необходимо е стриктно проследяване на пациентите особено по време на първото приложение. Специално внимание трябва да се обръща на пациенти с влошено общо състояние и предшестващо сърдечно-белодробно заболяване.

Респираторни нарушения

Съобщени са случаи на интерстициална белодробна болест (ИББ), включително случаи с летален изход, като повечето болни са от японската популация.

Смущаващи или допринасящи фактори, като съпътстваща химиотерапия, за която е известно, че е свързана с ИББ, и предшестващо белодробно заболяване, са били чести при случаите с летален изход. Такива пациенти трябва да се проследяват внимателно. В случай на симптоми (като диспнея, кашлица, висока температура) или рентгенографски находки, предполагащи ИББ, трябва да се направи незабавно диагностично изследване.

Ако е диагностицирана интерстициална белодробна болест, цетуксимаб трябва да бъде преустановен и пациентът да се лекува подходящо.

Кожни реакции

Основните нежелани лекарствени реакции към цетуксимаб са кожните реакции, като те могат да станат тежки, особено в комбинация с химиотерапия. Рискът за вторични инфекции (основно бактериални) е повишен и има съобщения за стафилококов синдром на изгорената кожа, некротизиращ фасциит и сепсис, в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.8).

Кожните реакции са много чести и е може да се наложи прекъсване или прекратяване на лечението. Съгласно клинично практическите ръководства, трябва да се обмисли профилактично приложение на перорални тетрациклини (6-8 седмици) и локално приложение на 1% хидрокортизон крем с овлажнител. За лечението на кожни реакции са използвани локални кортикостероиди или перорални тетрациклини със среден до много силен ефект.

Ако пациентът развие непоносимост или тежка кожна реакция (≥ 3 степен; Общи терминологични критерии за нежелани събития, СТСАЕ), терапията с цетуксимаб трябва да се прекрати. Лечението може да се поднови само ако реакцията премине във 2 степен.

Ако тежката кожна реакция се е появила за първи път, лечението може да се възобнови без промяна в дозата.

При втора и трета поява на тежки кожни реакции, лечението с цетуксимаб трябва отново да се преустанови.

Ако реакцията е отзвучала до степен 2, лечението може да се възобнови само при намаляване на дозата с 20% (200 mg/m² ТП при схема на прилагане веднъж седмично, 400 mg/m² ТП при схема на прилагане веднъж на всеки две седмици) след втората поява и при намаляване на дозата с 40% (150 mg/m² ТП при схема на прилагане веднъж седмично, 300 mg/m² ТП при схема на прилагане веднъж на всеки две седмици) след третата поява.

Ако тежките кожни реакции се проявят за четвърти път или не преминат във 2 степен по време на прекъсване на лечението, се налага окончателно прекратяване на лечението с цетуксимаб.

Нарушения на електролитния баланс

Често се наблюдава прогресивно намаляване на серумните нива на магнезия и то може да доведе до тежка хипомагнезиемия. Хипомагнезиемията е обратима при прекъсване на лечението с цетуксимаб. Освен това може да се развие хипокалиемия като следствие от диария. Също така може да се развие хипокалциемия; честотата на тежката хипокалциемия може да е повишена, особено при комбинация с химиотерапия, базирана на платина.

Препоръчва се определяне на серумните нива на електролитите преди и периодично по време на лечението с цетуксимаб. Препоръчва се подходящо заместване на електролитите.

Неутропения и свързани с нея инфекциозни усложнения

При пациентите, които получават цетуксимаб в комбинация с химиотерапия, базирана на платина, съществува повишен риск за развитие на тежка неутропения, която може да доведе до последващи инфекциозни усложнения като фебрилна неутропения, пневмония или сепсис. Препоръчва се внимателно проследяване на такива пациенти и особено на онези, които имат кожни лезии, мукозит или диария, които биха могли да улеснят появата на инфекции (вж. точка 4.8).

Сърдечно-съдови нарушения

При лечение на недребноклетъчен белодробен карцином, плоскоклетъчен карцином на главата и шията и колоректален карцином е наблюдавана повишена честота на тежките и понякога с летален изход сърдечно-съдови инциденти и свързаните с лечението случаи на смърт. При някои клинични проучвания е наблюдавана връзка с възраст ≥ 65 години или общото състояние. При предписване на цетуксимаб трябва да се отчита сърдечно-съдовият статус и общото състояние на пациентите и едновременно приложение на кардиотоксични вещества като флуоропиримидини.

Нарушения на очите

Пациенти с признаци и симптоми на кератит, като остро или влошаващо се: възпаление на очите, лакримация, светочувствителност, замъглено зрение, болка в очите и/или зачервяване на очите трябва да бъдат насочени незабавно към специалист офталмолог.

Ако се потвърди диагноза „улцерозен кератит“, лечението с цетуксимаб трябва да се прекъсне или преустанови. Ако е диагностициран кератит, трябва внимателно да се преценят ползите и рисковете от продължаване на лечението.

Цетуксимаб трябва да се използва внимателно при пациенти с анамнеза за кератит, улцерозен кератит или тежка сухота на очите. Употребата на контактни лещи също представлява рисков фактор за кератит и улцерация.

Пациенти с колоректален карцином с тумори с мутация на RAS

Цетуксимаб не трябва да се използва за лечение на пациенти с колоректален карцином с тумори с мутации на RAS или с неизвестен RAS статус. Резултатите от клиничните проучвания показват, че балансът полза/риск е отрицателен при тумори с мутации на RAS. Особено при пациентите, при които цетуксимаб е прибавен към FOLFOX4, са наблюдавани отрицателни ефекти по отношение на преживяемостта без прогресия (ПБП) и общата преживяемост (ОП) (вж. точка 5.1).

Подобни наблюдения са съобщени и при приложение на цетуксимаб като допълнение към XELOX в комбинация с бевацизумаб (CAIRO2). При това проучване, обаче, също не са демонстрирани положителни ефекти по отношение на ПБП и ОП при пациенти с див тип KRAS тумори.

Специални популации

Досега са изследвани само пациенти с адекватна бъбречна и чернодробна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ пъти, трансаминази ≤ 5 пъти и билирубин $\leq 1,5$ пъти над горната граница на нормата).

Цетуксимаб не е изпитван при пациенти, при които е налице един или повече от следните лабораторни параметри:

- хемоглобин < 9 g/dl
- брой левкоцити $< 3\,000/\text{mm}^3$
- абсолютен брой на неутрофили $< 1\,500/\text{mm}^3$
- брой тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$

Съществува ограничен опит при използване на цетуксимаб в комбинация с лъчева терапия при колоректален карцином.

Педиатрична популация

Ефикасността на цетуксимаб при педиатрични пациенти на възраст под 18 години не е установена. Според доклада от фаза I клинично проучване, не са установени нови сигнали по отношение на безопасността при педиатрични пациенти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В комбинация с химиотерапия, базирана на платина, честотата на тежката левкопения или тежката неутропения може да е повишена и това може да доведе до повече инфекциозни усложнения като фебрилна неутропения, пневмония и сепсис, в сравнение с химиотерапия, базирана единствено на платина (вж. точка 4.4).

В комбинация с флуоропиримидини честотата на сърдечна исхемия, включително инфаркт на миокарда и застойна сърдечна недостатъчност, както и честотата на синдрома ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) са повишени в сравнение със самостоятелното прилагане на флуоропиримидини.

В комбинация с капецитабин и оксалиплатин (XELOX) честотата на тежката диария може да се увеличи.

Официално проучване за взаимодействията е показало, че фармакокинетичните характеристики на цетуксимаб остават непроменени след съпътстващо приложение на единична доза иринотекан (350 mg/m^2 телесна повърхност). Също така, фармакокинетиката на иринотекан не се променя, когато се прилага едновременно с цетуксимаб.

Не са провеждани други официални проучвания за взаимодействията с цетуксимаб при хора.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

EGFR е свързан с феталното развитие. Ограничените наблюдения върху животни са показателни за трансплацентарно преминаване на цетуксимаб, като е установено, че и други IgG₁ антитела преминават плацентната бариера. Данните от проучвания върху животни не доказват тератогенност. Наблюдавана е, обаче, повишена честота на абортите в зависимост от дозата (вж. точка 5.3). Няма достатъчно данни при бременни или кърмачки.

Категорично се препоръчва Erbitux да се прилага по време на бременност или при жени, които не използват адекватни контрацептивни мерки само ако потенциалната полза за майката оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Препоръчва се жените да не кърмят по време на лечение с Erbitux, както и в течение на 2 месеца след последната доза, тъй като не е известно дали цетуксимаб преминава в кърмата.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на цетуксимаб върху фертилитета при хора. Не са установени ефекти върху мъжкия и женския фертилитет в рамките на официални проучвания при животни (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Препоръчва се, ако пациентите наблюдават свързани с лечението симптоми, влияещи на способността им да се концентрират и реагират, да не шофират или да не работят с машини докато този ефект отзвучи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Основните нежелани лекарствени реакции на цетуксимаб са кожни реакции, които се проявяват при над 80% от пациентите, хипомагнезиемия, която се проявява при над 10% от пациентите, и реакции, свързани с инфузията, които се проявяват с леки до умерени симптоми при над 10% от пациентите и с тежки симптоми при над 1% от пациентите.

Следните определения се отнасят за термините за честота, използвани по-долу:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$)

Много редки ($< 1/10\,000$)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Звездичката (*) означава, че за съответната нежелана реакция е дадена допълнителна информация след таблицата.

Нарушения на метаболизма и храненето

Много чести: Хипомагнезиемия (вж. точка 4.4).

Чести: Дехидратация, по-специално като резултат от диария или мукозит; хипокалциемя (вж. точка 4.4); анорексия, която може да доведе до загуба на тегло.

Нарушения на нервната система

Чести: Главоболие.

С неизвестна честота: Асептичен менингит.

Нарушения на очите

Чести: Конюнктивит.

Нечести: Блефарит; кератит.

Съдови нарушения

Нечести: Дълбока венозна тромбоза.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Белодробна емболия; интерстициална белодробна болест, която може да е с летален изход (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария; гадене; повръщане.

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Увеличение на нивата на чернодробните ензими (ASAT, ALAT, AP).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Много чести: Кожни реакции*.
Много редки: Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза.
С неизвестна честота: Суперинфекция на кожни лезии*.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести: Леки или умерени реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4); мукозит – тежък в някои случаи. Мукозитът може да доведе до епистаксис.
Чести: Тежки реакции, свързани с инфузията в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.4); умора.

Допълнителна информация

Като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики между двата пола.

Кожни реакции

Кожни реакции може да се развият при над 80% от пациентите, изразени основно като обрив, подобен на акне, и/или по-рядко като пруритус, суха кожа, белене на кожата, хипертрихозис, или нокътни нарушения (напр. паронихия). Около 15% от кожните реакции са тежки, вкл. единични случаи на кожна некроза. Голяма част от кожните реакции се развиват през първите три седмици от лечението. Те обикновено отминават без последствия с течение на времето след спиране на лечението, ако се спазва препоръчителното адаптиране на дозовия режим (вж. точка 4.4).

Кожни лезии, причинени от цетуксимаб, може да предразположат пациентите към суперинфекции (напр. със *S. aureus*), което може да доведе до последващи усложнения, напр. целулит, еризипел или, с възможен летален изход, стафилококов синдром на изгорената кожа, некротизиращ фасциит или сепсис.

Комбинирано лечение

Когато цетуксимаб се прилага в комбинация с химиотерапевтични средства, направете справка и със съответната информация за продукта на всеки от тях.

В комбинация с химиотерапия, базирана на платина, честотата на тежката левкопения или тежката неутропения може да е повишена и това може да доведе до повече инфекциозни усложнения като фебрилна неутропения, пневмония и сепсис, в сравнение с химиотерапия, базирана на платина, самостоятелно (вж. точка 4.4).

В комбинация с флуоропиримидини честотата на сърдечна исхемия, включително инфаркт на миокарда и застойна сърдечна недостатъчност, както и честотата на синдрома ръка-крак (палмарно-плантарна еритродизестезия) са повишени в сравнение със самостоятелното прилагане на флуоропиримидини.

В комбинация с локална лъчева терапия в областта на главата и шията са наблюдавани допълнителни нежелани реакции, типични за лъчевата терапия (като мукозит, радиационен дерматит, дисфагия или левкопения, основно проявена като лимфоцитопения). При рандомизирано контролирано клинично проучване при 424 пациенти, съобщената честота на тежък остър радиационен дерматит и мукозит, както и късните, свързани с лъчевата терапия събития, е малко по-висока при пациенти, получаващи лъчева терапия в комбинация с цетуксимаб, отколкото при тези, получаващи само лъчева терапия.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Досега има ограничен опит от прилагане на дози, по-големи от 250 mg/m² телесна повърхност веднъж седмично или прилагане на дози, по-големи от 500 mg/m² телесна повърхност веднъж на всеки две седмици. При клинични проучвания с дози до 700 mg/m², прилагани веднъж на всеки 2 седмици, профилът на безопасност е бил същият като описания в точка 4.8.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, моноклонални антитела, АТС код: L01FE01

Механизъм на действие

Цетуксимаб е химерно моноклонално IgG₁ антитяло, насочено специфично срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR).

Сигналните пътища на EGFR са свързани с контрола на клетъчното оцеляване, протичането на клетъчния цикъл, ангиогенезата, клетъчната миграция и клетъчната инвазия/метастаза.

Цетуксимаб се свързва с EGFR с афинитет, който е от 5 до 10 пъти по-голям от този на ендогенните лиганди. Цетуксимаб блокира свързването на ендогенни EGFR лиганди, като по този начин инхибира функцията на рецептора. Впоследствие цетуксимаб индуцира поглъщане на EGFR, което може да доведе до намаляване на рецепторната активност на EGFR. Цетуксимаб насочва и цитотоксичните имунни ефекторни клетки към EGFR-експресиращите туморни клетки (антитяло-зависима, клетъчно-медирана цитотоксичност, ADCC).

Цетуксимаб не се свързва с други рецептори, принадлежащи към групата на HER.

Протеинът, продукт на протоонкогена RAS (сарком при плъхове), е централен низходящ сигнален трансдуктор на EGFR. При тумори активирането на RAS от EGFR допринася за EGFR-медирана засилена пролиферация, преживяемост и произвеждане на проангиогенни фактори.

RAS е една от най-често активираните фамилии онкогени при рак при хора. Мутациите на гените RAS в определени горещи точки (hot-spots) на екзони 2, 3 и 4 водят до постоянно активиране на RAS протеините, независимо от EGFR сигнала.

Фармакодинамични ефекти

Както при *in vitro*, така и при *in vivo* изследванията, цетуксимаб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза на човешки туморни клетки, експресиращи EGFR. *In vitro* цетуксимаб потиска образуването на ангиогенни фактори от туморните клетки и блокира ендотелиалната клетъчна миграция. *In vivo* цетуксимаб инхибира експресирането на ангиогенните фактори от туморните клетки и предизвиква намаляване на туморната неоваскуларизация и метастаза.

Имуногенност

Образуването на човешки антихимерни антитела (НАСА) е характерен ефект за целия клас моноклонални химерни антитела. Настоящите данни за развитието на НАСА са оскъдни. Като цяло, измерими НАСА титри са забелязани в 3,4% от изследваните пациенти, като случаите варират от 0% до 9,6% в целевото индикационно проучване. Засега няма окончателни данни за неутрализиращия ефект на НАСА върху цетуксимаб. Появата на НАСА не е свързана с поява на реакции на свръхчувствителност или който и да е нежелан ефект на цетуксимаб.

Колоректален карцином

За имунохистохимично определяне експресирането на EGFR в туморния материал е използвано диагностично проучване (EGFR pharmDx). Счита се, че туморът експресиращ EGFR, ако може да се идентифицира една оцветена клетка. Около 75% от клинично изследваните пациенти с метастатичен колоректален карцином са показали EGFR-експресиращ тумор и затова се счита, че лечението с цетуксимаб е подходящо за тях. Ефикасността и безопасността на цетуксимаб не са документирани при пациенти с тумори, където EGFR не е бил открит.

Данните от проучванията показват, че при пациентите с метастатичен колоректален карцином и активиращи RAS мутации ползата от лечението с цетуксимаб или с комбинация от цетуксимаб и химиотерапия е малко вероятна, а при прибавянето му към FOLFOX4 е наблюдаван значителен отрицателен ефект върху времето на преживяемост без прогресия (ПБП).

Цетуксимаб като монотерапия или в комбинация с химиотерапия е бил проучен при 5 рандомизирани контролирани клинични проучвания и няколко поддържащи проучвания. 5-те рандомизирани проучвания обхващат общо 3 734 пациенти с метастатичен колоректален карцином, с откриваема експресия на EGFR и с ECOG статус ≤ 2 . Повечето от включените пациенти са имали ECOG статус ≤ 1 . При всички проучвания цетуксимаб е бил прилаган, както е описано в точка 4.2.

При 4 от рандомизираните контролирани проучвания се установява, че KRAS екзон 2 статусът е прогностичен фактор за лечението с цетуксимаб (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, и CA225025). При 2 072 пациенти статусът на KRAS мутациите е бил известен. Допълнителни *post hoc* анализи са извършени за проучвания EMR 62 202-013 и EMR 62 202-047, където са определени и мутации в гените RAS (NRAS и KRAS), различни от тази в KRAS екзон 2. Само при проучването EMR 62 202-007 *post hoc* анализът не е бил възможен.

Освен това, цетуксимаб е изследван в комбинация с химиотерапия в иницирано от изследователя рандомизирано, контролирано, проучване фаза-III (COIN, *Продължителна химиотерапия с цетуксимаб или интермитентна химиотерапия (Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy)*). В това проучване експресията на EGFR не е била критерий за включване. Туморни проби от приблизително 81% от пациентите са анализирани ретроспективно за експресия на KRAS.

FIRE-3, спонсорирано от изследователя клинично проучване фаза-III, сравнява лечението с FOLFIRI в комбинация или с цетуксимаб, или с бевацизумаб при терапия от първа линия на пациенти с mCRC с див тип KRAS екзон 2. Направена е оценка на допълнителни *post hoc* анализи на мутации в гените RAS, различни от такива в KRAS екзон 2.

Цетуксимаб в комбинация с химиотерапия

- EMR 62 202-013: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином без предварително лечение на метастатично заболяване сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан плюс 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFIRI) под формата на инфузия (599 пациенти) със същата химиотерапия без цетуксимаб (599 пациенти). Делът на пациентите с див тип KRAS тумори е бил 63% от популацията, при която е била възможна оценка на KRAS статуса. За оценката на RAS статуса, мутациите, различни от такива в екзон 2 на KRAS гена, са определени от всички годни за оценка туморни проби в рамките на популацията с див тип KRAS екзон 2 (65%). Популацията с мутантен RAS се състои от пациенти с известни мутации на KRAS екзон 2, както и с допълнително идентифицирани мутации на RAS.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това проучване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/ статистика	Популация с див тип RAS		Популация с RAS мутация	
	Цетуксимаб + FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Цетуксимаб + FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
ОП				
месеци, медиана	28,4	20,2	16,4	17,7
(95% ДИ)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
р-стойност	0,0024		0,6355	
ПБП				
месеци, медиана	11,4	8,4	7,4	7,5
(95% ДИ)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
р-стойност	0,0002		0,4696	
СОП				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95% ДИ)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
р-стойност	<0.0001		0.3970	

ДИ = доверителен интервал, FOLFIRI = иринотекан плюс, прилаган под формата на инфузия 5-FU/FA, СОП = степен на обективно повлияване (пациенти, които се повлияват напълно или частично), ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия

- EMR 62 202-047: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином без предварително лечение на метастатично заболяване сравнява комбинацията на цетуксимаб и оксалиплатин плюс 5-флуороурацил/фолинова киселина (FOLFOX4) под формата на продължителна инфузия (169 пациенти) със същата химиотерапия без цетуксимаб (168 пациенти). Делът на пациентите с див тип KRAS тумори е бил 57% от популацията, при която е била възможна оценка на KRAS статуса. За оценяване на RAS статуса, мутациите, различни от такива в екзон 2 на KRAS гена, са определени от всички годни за оценка туморни проби в рамките на популацията с див тип KRAS екзон 2. Популацията с мутантен RAS екзон 2 се състои от пациенти с известни мутации на KRAS, както и с допълнително идентифицирани мутации на RAS.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това изпитване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/ статистика	Популация с див тип RAS		Популация с RAS мутация	
	Цетуксимаб + FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Цетуксимаб + FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
ОП				
месеци, медиана	19,8	17,8	13,5	17,8
(95% ДИ)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
р-стойност	0,8002		0,1573	
ПБП				
месеци, медиана	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% ДИ)	(5,8; НО)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
р-стойност	0,0615		0,0309	
СОП				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95% ДИ)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Съотношение на шансовете	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
(95% ДИ)				
р-стойност	0,0084		0,0865	

ДИ = доверителен интервал, FOLFOX4 = оксалиплатин плюс продължителна инфузия на 5-FU/FA, СОП = степен на обективно повлияване (пациенти, които се повлияват напълно или частично), ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия, НО = негодни за оценка

По-специално, наблюдаван е отрицателен ефект на допълнителното лечение с цетуксимаб при популацията с RAS мутация.

- COIN: Това е отворено, рандомизирано проучване с 3 рамена при 2445 пациенти с иноперабилен метастатичен или локорегионален колоректален карцином, които преди това не са били лекувани за метастатично заболяване, при което са сравнени оксалиплатин плюс флуоропиримидини (инфузионно приложени 5-флуороурацил/фолинова киселина [OxMdG] или капецитабин [XELOX]) в комбинация с цетуксимаб със същата химиотерапевтична схема, приложен самостоятелно. Третото експериментално рамо е използвало интермитентна схема с OxMdG или XELOX без цетуксимаб. Не са представени данни за схемата с XELOX и третото експериментално рамо.

Туморни проби от приблизително 81% от пациентите са анализирани ретроспективно за експресия на KRAS, от които 55% са били див тип KRAS. От тях, 362 пациенти са получили цетуксимаб и оксалиплатин плюс флуоропиримидини (117 пациенти OxMdG и 245 пациенти XELOX) и 367 пациенти са получили само оксалиплатин плюс флуоропиримидини (127 пациенти OxMdG и 240 пациенти XELOX). От популацията с KRAS мутация, 297 пациенти са получили цетуксимаб и оксалиплатин плюс флуоропиримидини (101 пациенти OxMdG и 196 пациенти XELOX) и 268 пациенти са получили само оксалиплатин плюс флуоропиримидини (78 пациенти OxMdG и 190 пациенти XELOX).

Данните за ефикасността на OxMdG схемата, получени в резултат на това проучване са обобщени в таблицата по-долу:

Променлива/ статистика	Популация с див тип KRAS		Популация с KRAS мутация	
	Цетуксимаб + ОxMdG (N=117)	ОxMdG (N=127)	Цетуксимаб + ОxMdG (N=101)	ОxMdG (N=78)
ОП				
месеци, медиана	16,3	18,2	13,1	14,6
(95% ДИ)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
р-стойност	0,617		0,931	
ПБП				
месеци, медиана	9,0	9,2	6,8	8,5
(95% ДИ)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
р-стойност	0,056		0,78	
Степен на най-добро общо повлияване				
%	68	59	47	51
(95% ДИ)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Съотношение на шансовете	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
(95% ДИ)				
р-стойност	0,171		0,529	

ДИ = доверителен интервал, OxMdG = оксалиплатин плюс 5-FU/FA, прилаган под формата на непрекъсната инфузия, ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия

В свързаните по време крайни точки не биха могли да бъдат показани тенденции, показващи клинична полза за пациенти, получили цетуксимаб в комбинация с XELOX схема.

Имало е значително понижаване на дозата и отлагане на приложението на капецитабин или оксалиплатин, главно поради по-висока честота на диария, в рамото включващо цетуксимаб. Освен това, значително по-малко пациенти, лекувани с цетуксимаб са получили втора линия терапия.

FIRE-3 (Терапия от първа линия с комбинация на цетуксимаб с FOLFIRI): Проучването FIRE-3 е многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III, изследващо с директно сравнение 5-FU, фолинова киселина и иринотекан (FOLFIRI) в комбинация или с цетуксимаб, или с бевацизумаб при пациенти с метастатичен колоректален карцином (mCRC) с див тип KRAS екзон 2. RAS статуса е бил оценен в туморни проби от 407 пациенти с див тип KRAS екзон 2, което е 69% от общата популация пациенти (592 пациенти) с див тип KRAS екзон 2. От тях 342 пациенти са имали тумори с див тип RAS, докато RAS мутации са били установени при 65 пациенти. Популацията с RAS мутация включва тези 65 пациенти, заедно със 113 пациенти с тумори с мутация на KRAS екзон 2, лекувани преди включването в проучването да бъде ограничено до пациенти с mCRC с див тип KRAS екзон 2.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това проучване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/ статистика	Популация с див тип RAS		Популация с RAS мутация	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=171)	Бевацизумаф плюс FOLFIRI (N=171)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=92)	Бевацизумаф плюс FOLFIRI (N=86)
ОП				
месеци, медиана	33,1	25,6	20,3	20,6
(95% ДИ)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
р-стойност	0,011		0,60	
ПБП				
месеци, медиана	10,4	10,2	7,5	10,1
(95% ДИ)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
р-стойност	0,54		0,085	
СОП				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% ДИ)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Съотношение на шансовете (95% ДИ)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
р-стойност	0,32		0,097	

ДИ = доверителен интервал, FOLFIRI = иринотекан плюс прилаган под формата на инфузия 5-FU/FA, СОП = степен на обективно повлияване (пациенти, които се повлияват напълно или частично), ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия

В популацията с див тип KRAS в проучването CALGB/SWOG 80405 (n=1 137) не е доказана по-висока ефикасност на цетуксимаб плюс химиотерапия в сравнение с бевацизумаб плюс химиотерапия.

- CA225006: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, първоначално лекувани с комбинация от оксалиплатин плюс флуоропиримидин за метастатично заболяване, сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан (648 пациенти) с монотерапия с иринотекан (650 пациенти). След прогресия на заболяването е започнато лечение с EGFR-таргетни средства при 50% от пациентите в рамото само на иринотекан.

В общата популация, независимо от KRAS статуса, съобщените резултати за цетуксимаб плюс иринотекан (648 пациенти) с/у лечение само с иринотекан (650 пациенти) са били: медиана на общото време на преживяемост (ОП) 10,71 с/у 9,99 месеца (КР 0,98), медиана на времето на преживяемост без прогресия (ПБП) 4,0 с/у 2,6 месеца (КР 0,69) и степен на обективно повлияване (СОП) 16,4% с/у 4,2%.

Проби туморна тъкан по отношение на KRAS статуса са били налични само от 23% от пациентите (300 от 1298). От изследваната за KRAS популация 64% от пациентите (192) са имали див тип KRAS тумори и 108 пациенти - KRAS мутации. Въз основа на тези данни и докато не бъде извършен независим преглед на данните от образните изследвания се счита, че резултатите по отношение на мутационния статус не подлежат на интерпретация.

- EMR 62 202-007: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином след неуспех на базирано на иринотекан лечение на метастатично заболяване като последно лечение преди включване в проучването сравнява комбинацията на цетуксимаб и иринотекан (218 пациенти) с монотерапия с цетуксимаб (111 пациенти).

Комбинацията на цетуксимаб и иринотекан в сравнение с монотерапия с цетуксимаб намалява общия риск за прогресия на заболяването с 46% и значимо повишава степента на обективното повлияване. При рандомизираното проучване удължаването на времето на общата преживяемостта не е достигнало статистическа значимост. Обаче при последващото лечение на почти 50% от пациентите от рамото на цетуксимаб като монотерапия е била приложена комбинация от цетуксимаб и иринотекан след прогресия на заболяването, като това може да е повлияло времето на общата преживяемост.

Цетуксимаб като монотерапия

- СА225025: Това рандомизирано проучване при пациенти с метастатичен колоректален карцином, които са получавали предварително базирано на оксалиплатин, иринотекан и флуоропиримидин лечение на метастатично заболяване, сравнява добавянето на цетуксимаб като монотерапия към най-добри поддържащи грижи (НДПГ) (287 пациенти) с най-добри поддържащи грижи (285 пациенти). Делът на пациентите с див тип KRAS тумори е бил 58% от популацията, при която е била възможна оценка на KRAS статуса.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това проучване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/ статистика	Популация с див тип KRAS		Популация с KRAS мутация	
	Цетуксимаб + НДПГ (N=117)	НДПГ (N=113)	Цетуксимаб + НДПГ (N=81)	НДПГ (N=83)
ОП				
месеци, медиана	9,5	4,8	4,5	4,6
(95% ДИ)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
р-стойност	<0,0001		0,9522	
ПБП				
месеци, медиана	3,7	1,9	1,8	1,8
(95% ДИ)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Коефициент на риск (95% ДИ)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
р-стойност	<0,0001		0,9895	
СОП				
%	12,8	0	1,2	0
(95% ДИ)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
р-стойност	<0,001		0,314	

НДПГ = най-добри поддържащи грижи, ДИ = доверителен интервал, СОП = степен на обективно повлияване (пациенти, които се повлияват напълно или частично), ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия

Плоскоклетъчен карцином на главата и шията

Имунохистохимично определяне на експресирането на EGFR не беше извършено, тъй като повече от 90% от пациентите с плоскоклетъчен карцином на главата и шията имат тумори, които експресират EGFR.

Цетуксимаб в комбинация с лъчева терапия за локално авансирало заболяване

- EMR 62 202-006: Това рандомизирано проучване сравнява комбинацията на цетуксимаб и лъчева терапия (211 пациенти) и лъчева терапия самостоятелно (213 пациенти) при пациенти с локално авансирал плоскоклетъчен карцином на главата и шията. Лечението с цетуксимаб е започнато една седмица преди лъчевата терапия и прилагано в дозите, описани в точка 4.2, до края на периода на лъчевата терапия.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това проучване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/статистика	Лъчева терапия + цетуксимаб (N=211)		Лъчева терапия самостоятелно (N=213)	
Локорегионален контрол				
месеци, медиана (95% ДИ)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Коефициент на риск (95% ДИ)		0,68 (0,52; 0,89)		
р-стойност		0,005		
ОП				
месеци, медиана (95% ДИ)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Коефициент на риск (95% ДИ)		0,73 (0,56; 0,95)		
р-стойност		0,018		
медиана на проследяването в месеци		60,0		60,1
ОП след 1 година, % (95% ДИ)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
ОП след 2 години, % (95% ДИ)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
ОП след 3 години, % (95% ДИ)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
ОП след 4 години, % (95% ДИ)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

ДИ = доверителен интервал, ОП = време на обща преживяемост, “+” показва, че горната граница не е била достигната при прекратяване на терапията.

Пациенти с добра прогноза, зависеща от стадия на тумора, статуса по Карновски (KPS) и възрастта, имат по-голяма полза, когато цетуксимаб се прибави към лъчевата терапия. Никаква клинична полза не е открита при пациенти с $KPS \leq 80$ на възраст 65 или повече години.

Употребата на цетуксимаб в комбинация с лъчева и химиотерапия засега не е проучена в необходимата степен. Затова съотношението полза/риск при тази комбинация все още не е установено.

Цетуксимаб в комбинация с базирана на платина химиотерапия при рецидив и/или метастази на заболяването

- EMR 62 202-002: Това рандомизирано проучване при пациенти с рецидив и/или метастази на плоскоклетъчен карцином на главата и шията, без предварителна химиотерапия за това заболяване, сравнява комбинацията на цетуксимаб и цисплатин или карбоплатин плюс 5-флуороурацил под формата на инфузия (222 пациенти) срещу самостоятелно прилагана същата химиотерапия (220 пациенти). Лечението в рамките на цетуксимаб обхваща максимум 6 цикъла химиотерапия, базирана на платина в комбинация с цетуксимаб, последвани от цетуксимаб като поддържаща терапия до прогресия на заболяването.

Данните за ефикасност, получени в резултат на това проучване, са обобщени в долната таблица:

Променлива/статистика	Цетуксимаб + СТХ (N=222)	СТХ (N=220)
ОП		
месеци, медиана (95% ДИ)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)		0,797 (0,644; 0,986)
р-стойност		0,0362
ПБП		
месеци, медиана (95% ДИ)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Коефициент на риск (95% ДИ)		0,538 (0,431; 0,672)
р-стойност		<0,0001
СОП		
% (95% ДИ)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
р-стойност		0,0001

ДИ = доверителен интервал, СТХ = базирана на платина химиотерапия, СОП = степен на обективно повлияване, ОП = време на обща преживяемост, ПБП = време на преживяемост без прогресия.

Пациенти с добра прогноза, зависеща от стадия на тумора, статуса по Карновски (KPS) и възрастта, имат по-голяма полза, когато цетуксимаб се прибавя към базираната на платина химиотерапия. За разлика от времето на преживяемост без прогресия, не е доказана полза по отношение на времето на обща преживяемост при пациенти с KPS $\leq$ 80 на възраст 65 или повече години.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с цетуксимаб във всички подгрупи на педиатричната популация за показанията аденокарцином на дебелото черво и ректума и орофарингеален, ларингеален или назален епителен карцином (с изключение на назофарингеален карцином или лимфоепителиома, вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на цетуксимаб е изследвана когато цетуксимаб е прилаган като монотерапия или в комбинация със съпътстваща химиотерапия или лъчева терапия в клинични проучвания. Интравенозни инфузии на цетуксимаб показваха дозово-зависима фармакокинетика при седмични дози от 5 до 500 mg/m² телесна повърхност.

Когато първоначалната доза на цетуксимаб е 400 mg/m² телесна повърхност, средният обем на разпределение е приблизително еквивалентен на съдовото пространство (2,9 l/m² с обхват от 1,5 до 6,2 l/m²). Средното C_{max} ($\pm$ стандартно отклонение) е 185 $\pm$ 55 микрограма на милилитър. Средният клирънс е 0,022 l/h на кв. м. телесна повърхност. Цетуксимаб има дълъг полуживот на елиминиране със стойности от 70 до 100 часа.

Когато схемата на прилагане на цетуксимаб е веднъж седмично (натоварваща доза 400 mg/m², последвана от седмична доза 250 mg/m²), серумните концентрации на цетуксимаб достигат стабилни нива след 3-седмична монотерапия с цетуксимаб. Средните максимални концентрации на цетуксимаб са 155,8 микрограма на ml през 3-та седмица и 151,6 микрограма на ml през 8-та седмица, съответните средни най-ниска концентрации са 41,3 и 55,4 микрограма на ml. При проучване, в което цетуксимаб се прилага в комбинация с иринотекан, средните най-ниска нива на цетуксимаб са 50,0 микрограма на ml през 12-та седмица и 49,4 микрограма на ml през 36-та седмица.

Когато схемата на прилагане на цетуксимаб е веднъж на всеки две седмици (500 mg/m² веднъж на всеки две седмици), серумните концентрации на цетуксимаб достигат стабилни нива след 5-седмична монотерапия с цетуксимаб. Средната максимална концентрация на цетуксимаб е 297 микрограма на ml през 5-та седмица, а съответната средна най-ниска концентрация е 31,0 микрограма на ml.

Описани са няколко биохимични пътища, които могат да допринесат за метаболизма на антителата. Всички те включват биодеградацията на антитялото до по-малки молекули, т.е. на малки пептиди или аминокиселини.

Фармакокинетика при специални популации

Интегриран анализ на всички клинични проучвания е показал, че фармакокинетичните характеристики на цетуксимаб не се влияят от раса, възраст, пол, бъбречен или чернодробен статус.

Досега са изследвани само пациенти с адекватна бъбречна и чернодробна функция (серумен креатинин $\leq 1,5$ пъти, трансаминази ≤ 5 пъти и билирубин $\leq 1,5$ пъти над горната граница на нормата).

Педиатрична популация

При едно фаза I проучване при педиатрични пациенти (1-18 години) с рефрактерни солидни тумори, цетуксимаб е бил приложен в комбинация с иринотекан. Фармакокинетичните резултати са били сравними с тези при възрастни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Дозозависими кожни промени, които започват от дозови нива, еквивалентни на тези, използвани при хора, са били основните находки, наблюдавани при проучванията за токсичност при маймуни *Cynomolgus* (проучване за хронична токсичност при многократно прилагане и проучване за ембрио-фетално развитие).

Проучване за ембрио-фетална токсичност при маймуни *Cynomolgus* не е показало признаци за тератогенност. В зависимост от дозата, обаче, е било наблюдавано увеличаване честотата на абортите.

Предклиничните данни за генотоксичност и локална поносимост, включително след случайно приложение по други начини, а не чрез инфузия, не са показали особен риск за хора.

Не са провеждани официални проучвания върху животни за установяване на канцерогенния потенциал на цетуксимаб или за определяне на ефектите му върху фертилитета при мъжки и женски животни.

Проучвания за токсичност при едновременно прилагане на цетуксимаб и химиотерапевтични средства не са провеждани.

Засега не съществуват предклинични данни за ефекта на цетуксимаб върху заздравяването на рани. Все пак, при предклиничните модели на заздравяващи рани, инхибиторите на EGFR-селективната тирозин-киназа показват забавяне на заздравяването на рани.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Глицин
Полисорбат 80
Лимонена киселина монохидрат
Натриев хидроксид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години

Химична и физична стабилност при употреба на Erbitux 5 mg/ml се наблюдава за 48 часа при 25°C, ако разтворът е приготвен, както е описано в точка 6.6.

Erbitux не съдържа никакви антимикробни консерванти или бактериостатични агенти. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след отваряне. Ако не се използва веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба, като го съхранява не по-дълго от 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако опаковката не е отворена при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

За условията на съхранение след отваряне вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

20 ml или 100 ml разтвор в един флакон (стъкло I тип) със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминий/полипропилен).
Вид опаковка - по 1 флакон.

Не всички видове флакони могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Erbitux може да се приложи по капков метод, чрез инфузионна или инжекционна помпа. За инфузията трябва да се използва отделна линия, която задължително се промива със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) в края на инфузията.

Erbitux 5 mg/ml е съвместим с:

- полиетиленови (PE), етилвинилацетатни (EVA) или поливинилхлоридни (PVC) сакове,
- полиетиленови (PE), полиуретанови (PUR), етилвинилацетатни (EVA), полиолефинови термопластични (TP) или поливинилхлоридни (PVC) инфузионни комплекти,
- полипропиленови (PP) спринцовки за инжекционна помпа.

Когато се приготвя инфузията трябва да се осигурят асептични условия за работа.

Erbitux 5 mg/ml се приготвя както следва:

- За прилагане с инфузионна помпа или чрез капково вливане (разреден със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)): Взема се сак със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с подходящ обем. Изчислява се необходимият обем Erbitux. От сака се изтегля съответното количество разтвор на натриев хлорид, използвайки подходяща стерилна спринцовка със съответна игла. Взема се подходяща стерилна спринцовка и се прикрепва съответна игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Erbitux се прехвърля в подготвения инфузионен сак. Тази процедура се повтаря, докато се достигне изчисленият обем за инфузия. Инфузионната линия се свързва и се промива с разредения Erbitux преди началото на инфузията. При въвеждането се използва капков метод или инфузионна помпа. Скоростта се определя и контролира така, както е обяснено в точка 4.2.
- За прилагане с инфузионна помпа или чрез капково вливане (неразреден): Изчислява се необходимият обем Erbitux. Взема се подходяща стерилна спринцовка (минимум 50 ml) и се прикрепва подходяща игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Erbitux се прехвърля в стерилен вакуумиран контейнер или сак. Тази процедура се повтаря, докато се достигне изчисленият обем за инфузия. Инфузионната линия се свързва и се промива с Erbitux преди началото на инфузията. Скоростта се определя и контролира така, както е обяснено в точка 4.2.
- За прилагане с инжекционна помпа: Изчислява се необходимият обем Erbitux. Към подходяща стерилна спринцовка се прикрепва съответна игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Иглата се отстранява и спринцовката се поставя в инжекционната помпа. Инфузионната линия се свързва към спринцовката, скоростта се определя и контролира както е посочено в точка 4.2 и след промиване на линията с Erbitux или със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), се провежда инфузията. Ако е необходимо процедурата се повтаря, докато се приложи изчисления обем.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/281/003
EU/1/04/281/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 юни 2004 г.
Дата на последно подновяване: 17 юни 2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ММ/ГГГГ

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Германия

Merck Serono SA
Succursale de Corsier-sur-Vevey
Zone Industrielle B
Chemin du Fenil
1804 Corsier-sur-Vevey
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Erbitux 5 mg/ml инфузионен разтвор
цетуксимаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон от 20 ml съдържа 100 mg цетуксимаб (5 mg/ml).
Всеки флакон от 100 ml съдържа 500 mg цетуксимаб (5 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор
1 флакон от 100 mg/20 ml
1 флакон от 500 mg/100 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/04/281/003
EU/1/04/281/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Erbitux 5 mg/ml инфузионен разтвор
цетуксимаб
Интравенозно приложение.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ДРУГО

Да се съхранява в хладилник.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Erbitux 5 mg/ml инфузионен разтвор

цетуксимаб
(cetuximab)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Erbitux и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Erbitux
3. Как да използвате Erbitux
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Erbitux
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Erbitux и за какво се използва

Какво представлява Erbitux

Erbitux съдържа цетуксимаб - моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които специфично разпознават и се свързват с други уникални протеини, наречени антигени. Цетуксимаб се свързва с рецептора на епидермалния растежен фактор (РЕРФ), който е антиген на повърхността на някои ракови клетки. РЕРФ активира протеини, наречени РАС. РАС протеините играят важна роля в биохимичния път на РЕРФ – комплексна сигнална каскада, която е включена развитието и прогресията на рака. В резултат на това свързване раковата клетка не е в състояние да получава сигналите, необходими за растежа, развитието и метастазирането ѝ.

За какво се използва Erbitux

Erbitux се използва за лечение на два различни вида ракови заболявания:

- метастатичен карцином на дебелото черво. При тези пациенти Erbitux се използва самостоятелно или в комбинация с други противоракови лекарства.
- определен тип рак на главата и шията (плоскоклетъчен рак). При тези пациенти Erbitux се използва в комбинация с лъчева терапия или с други противоракови лекарства.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Erbitux

Не използвайте Erbitux

Не използвайте Erbitux, ако някога сте имали тежка реакция на свръхчувствителност (алергична реакция) към цетуксимаб.

Преди започване на лечение за метастатичен карцином на дебелото черво Вашият лекар ще провери дали раковите клетки във Вашия случай съдържат нормалната (див тип) или мутантна форма на RAS. Не трябва да приемате Erbitux в комбинация с други противоракови лекарства, съдържащи оксалиплатина, ако раковите клетки във Вашия случай съдържат мутантната форма на RAS.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Erbitux, ако някаква част от следната информация не Ви е ясна.

Erbitux може да причини нежелани реакции, свързани с инфузията. Тези реакции може да са алергични по характер. Моля прочетете "Реакции, свързани с инфузията" в точка 4 за повече информация, тъй като те може да имат сериозни последици за Вас, включително животозастрашаващи състояния. Тези нежелани реакции обикновено се проявяват по време на инфузията, в рамките на един час след това или понякога и по-късно. За разпознаване ранните признаци на тези реакции, състоянието Ви трябва редовно да се проследява по време на всяка инфузия на Erbitux и поне 1 час след нея.

Вероятността да получите тежки алергични реакции е по-голяма, ако сте алергични към червено месо, ухапване от кърлеж или имате положителни резултати за определени антитела (от направен тест). Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящите мерки.

Erbitux може да предизвика нежелани реакции, засягащи кожата. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали имате нужда от някакви профилактични мерки или ранно лечение. Моля също така прочетете "Нежелани реакции, свързани с кожата" в точка 4 за повече подробности, тъй като е възможно кожните реакции да имат сериозни последици за Вас, включително животозастрашаващи състояния.

Ако имате проблеми със сърцето, Вашият лекар ще обсъди с Вас дали можете да приемате Erbitux, в комбинация с други противоракови лекарства, особено ако сте на възраст 65 години или повече.

Erbitux може да предизвика нежелани ефекти, засягащи очите. Моля информирайте Вашия лекар, ако имате остри или влошаващи се проблеми с очите като замъглено зрение, болка в очите, зачервяване на очите и/или тежка сухота в очите, ако сте имали подобни проблеми в миналото или ако използвате контактни лещи. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали трябва да се консултирате със специалист.

Ако получавате Erbitux в комбинация с противоракови лекарства, включително платина, е по-вероятно броят на белите Ви кръвни клетки да намалее. Затова Вашият лекар ще проследява кръвните Ви показатели и общото Ви състояние за белези на инфекция (вж. също "Нежелани реакции при комбиниране с други видове противораково лечение" в точка 4).

Ако получавате Erbitux в комбинация с други противоракови лекарства, включително флуоропиримидини, може да е по-вероятно при Вас да се получат проблеми със сърцето, които могат да бъдат животозастрашаващи. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали Ви е необходимо специално наблюдение (вижте също "Нежелани реакции при комбиниране с други видове противораково лечение" в точка 4).

Деца и юноши

Няма съответна употреба на Erbitux при деца и юноши.

Други лекарства и Erbitux

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително такива без рецепта.

Бременност

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте бременна или ако не прилагате надеждни противозачатъчни средства (посъветвайте се с Вашия лекар, ако не сте сигурна). Вашият лекар ще обсъди с Вас риска и ползата от употребата на Erbitux при тези ситуации.

Кърмене

Не трябва да кърмите, докато се лекувате с Erbitux и в продължение на два месеца след последната доза.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с никакви инструменти или машини, ако се появят свързани с лечението симптоми, влияещи на способността Ви да се концентрирате и реагирате.

3. Как да използвате Erbitux

Вашето лечение с Erbitux ще се ръководи от опитен лекар, онколог. По време на всяка инфузия и поне 1 час след това състоянието Ви редовно ще бъде проследявано за откриване на ранни признаци на възможни реакции, свързани с инфузията.

Подготовка за лечението

Преди първата доза ще получите противоалергично лекарство за намаляване риска от алергична реакция. Вашият лекар ще реши дали такава подготовка е необходима при следващите дози.

Дозировка и начин на приложение

Обикновено Erbitux се влива венозно (като капково вливане). Вашият лекар ще изчисли правилната доза Erbitux за Вас. Дозата на Erbitux зависи от Вашата телесна повърхност и от това дали получавате Erbitux веднъж седмично или на всеки две седмици.

Инфузия веднъж седмично при лечение на плоскоклетъчен рак на главата и шията и метастатичен карцином на дебелото черво:

Първата доза (400 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 2 часа. Всяка следваща доза (250 mg/m² телесна повърхност) се влива за около 1 час.

Инфузия веднъж на всеки две седмици при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията, ако се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, и метастатичен карцином на дебелото черво:

Дозата Erbitux (500 mg/m² телесна повърхност) се влива за около 2 часа.

Подробни указания за Вашия лекар или медицинска сестра за приготвянето на инфузионния разтвор на Erbitux са включени в края на тази листовка (вижте “Указания за работа”).

Продължителност на лечението

Обикновено Erbitux се влива веднъж седмично. Продължителността на лечението може да се променя в зависимост от заболяването и е индивидуална при отделните пациенти, затова Вашият лекар ще обсъди с Вас колко дълго ще получавате Erbitux.

Комбиниране с друго противораково лечение

Ако приемате Erbitux в комбинация с други противоракови лекарства, те трябва да се прилагат поне 1 час след края на инфузията на Erbitux.

Ако приемате Erbitux в комбинация с лъчева терапия, лечението с Erbitux обикновено се започва 1 седмица преди лъчевата терапия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Основните нежелани реакции на Erbitux са реакции, свързани с инфузията, и реакции, засягащи кожата:

Реакции, свързани с инфузията

Реакции, свързани с инфузията, се наблюдават при повече от 10 на 100 пациенти; при повече от 1 на 100 пациенти тези нежелани реакции може да са тежки. Такива реакции могат да са алергични по характер. Те обикновено се проявяват по време на инфузията, в рамките на един час след това или понякога и по-късно.

Леки или умерени нежелани реакции, свързани с инфузията, включват:

- висока температура
- втрисане
- замаяност
- затруднено дишане

Ако се проявят подобни признаци, моля уведомете Вашия лекар възможно най-скоро.

Вашият лекар може да намали скоростта на инфузията на Erbitux, за да се овладеят тези симптоми.

Тежки нежелани реакции, свързани с инфузията, включват:

- тежки затруднения в дишането, които се развиват бързо
- уртикария
- припадък
- болка в гърдите (симптом за нежелани реакции, засягащи сърцето)

Ако се развият подобни признаци, незабавно се обърнете към лекар. Тези нежелани лекарствени реакции може да имат сериозни последствия, включително в редки случаи животозастрашаващи състояния, и да изискват незабавна намеса. В такъв случай лечението с Erbitux трябва да се преустанови.

Нежелани реакции, свързани с кожата

При над 80 на 100 от пациентите е вероятно да се получат нежелани лекарствени реакции, засягащи кожата. При 15 на 100 от пациентите тези кожни реакции може да са тежки. Повечето от тези нежелани лекарствени реакции се развиват през първите три седмици от лечението. Обикновено те изчезват с времето след края на лечението с Erbitux.

Основните нежелани реакции, свързани с кожата, включват:

- подобни на акне кожни промени
- сърбеж
- суха кожа
- лющене на кожата

- прекомерно окосмяване
- нарушения на ноктите като например възпаление на нокътното легло.

В много редки случаи (могат да засегнат до 1 на 10 000 човека) пациентите могат да получат мехури или белене на кожата, които могат да са знак за тежка кожна реакция, наречена синдром на Stevens-Johnson. **Ако забележите тези симптоми, моля обърнете се към Вашия лекар незабавно**, понеже тези признаци могат да имат сериозни последици, включително животозастрашаващи състояния.

Ако забележите други значителни кожни промени, моля уведомете Вашия лекар възможно най-бързо, тъй като е възможно да се наложи промяна в дозата на Egritux или на интервалите между инфузиите. Вашият лекар ще реши дали лечението трябва да бъде спряно в случай, че кожните реакции отново се появят след неколккратно намаляване на дозата.

Ако забележите, че състоянието на засегнатите участъци от кожата се влоши, незабавно се обърнете към лекар и особено, ако допълнително се появят общи признаци на инфекция като висока температура и умора. Тези признаци може да означават развитие на кожна инфекция, която може да има сериозни последици, включително животозастрашаващи състояния.

Нежелани реакции, свързани с белите дробове

В нечести случаи (могат да засегнат до 1 на 100 човека) пациентите могат да получат възпаление на белите дробове (наречено интерстициална белодробна болест), което да има сериозни последици, включително животозастрашаващи състояния.

Ако забележите симптоми като поява или влошаване на затрудненото дишане, незабавно се обърнете към лекар, особено ако имате и кашлица или висока температура. Вашият лекар ще реши дали лечението трябва да се прекрати.

Други нежелани реакции

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 човека)

- възпаление на лигавиците на червата, устата и носа (тежко в някои случаи), което може да доведе до кървене от носа при някои пациенти
- намаляване на нивата на магнезий в кръвта
- увеличаване на нивата на определени чернодробни ензими в кръвта

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)

- главоболие
- умора
- възпаление и зачервяване на очите
- диария
- обезводняване, което може да се дължи на диария или на намален прием на течности
- гадене
- повръщане
- загуба на апетит, водеща до намаляване на теглото
- намаляване на нивата на калция в кръвта

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека)

- кръвни съсиреци във вените на краката
- кръвни съсиреци в белите дробове
- възпаление на клепачите или предната част на окото

Нежелани реакции с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- възпаление на мозъчната обвивка (асептичен менингит)

Нежелани реакции при комбиниране с други видове противораково лечение

Ако приемате Erbitux в комбинация с други противоракови лекарства, някои от възможните нежелани реакции могат да са свързани също с комбинацията или с другите лекарства. Затова, моля прочетете и листовките на другите лекарства.

Ако получавате Erbitux в комбинация с противоракови лекарства, включително платина, е по-вероятно броят на белите Ви кръвни клетки да намалее. Това може да доведе до инфекциозни усложнения, включително животозастрашаващи състояния, особено ако имате кожни реакции, възпаление на лигавицата на червата и устната кухина или диария. **Затова, ако се появят общи признаци на инфекция като висока температура и умора, моля незабавно се обърнете към лекар.**

Ако приемате Erbitux в комбинация с противораково лекарство, съдържащо флуоропиримидини, е по-вероятно да получите следните нежелани реакции на това лекарство:

- гръдна болка
- инфаркт
- сърдечна недостатъчност
- зачервяване и оток на дланите или ходилата, които може да доведат до обелване на кожата (синдром ръка-крак)

Ако приемате Erbitux в комбинация с лъчева терапия, някои от възможните нежелани реакции могат да са свързани и с тази комбинация, като:

- възпаление на лигавицата на червата и устната кухина
- типични за лъчевата терапия кожни реакции
- затруднено преглъщане
- намален брой на белите кръвни клетки

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Erbitux

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Erbitux трябва да се използва непосредствено след отваряне на опаковката.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Erbitux

- Активно вещество: цетуксимаб.
Всеки милилитър от инфузионния разтвор съдържа 5 mg цетуксимаб.
Всеки флакон от 20 ml съдържа 100 mg цетуксимаб.
Всеки флакон от 100 ml съдържа 500 mg цетуксимаб.

- Други съставки: натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, лимонена киселина монохидрат, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Erbitux и какво съдържа опаковката

Erbitux 5 mg/ml инфузионен разтвор се доставя във флакони по 20 ml или 100 ml. Всяка опаковка съдържа един флакон.

Не всички видове флакони могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Нидерландия

Производител

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Указания за работа

Erbitux може да се приложи чрез капков метод, посредством инфузионна помпа или инжекционна помпа. Тъй като Erbitux е съвместим само със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за инжекции, той не трябва да се смесва с други интравенозно прилагани лекарствени продукти. Трябва да се използва отделна инфузионна линия, която в края на инфузията задължително се промива със стерилен инжекционен 9 mg/ml разтвор на натриев хлорид (0,9%).

Erbitux 5 mg/ml е съвместим с:

- полиетиленови (PE), етилвинилацетатни (EVA) или поливинилхлоридни (PVC) сакове,
- полиетиленови (PE), полиуретанови (PUR), етилвинилацетатни (EVA), полиолефинови термопластични (TP) или поливинилхлоридни (PVC) инфузионни комплекти,
- полипропиленови (PP) спринцовки за инжекционна помпа.

Erbitux 5 mg/ml е химически и физически стабилен в течение на 48 часа при 25°C, ако разтворът е приготвен, както е описано по-долу. Все пак, тъй като не съдържа никакъв антимикробиален консервант или бактериостатичен агент, той е предназначен за непосредствена употреба. Трябва стриктно да се следи за осигуряване на асептични условия на работа при приготвяне на инфузията. Erbitux 5 mg/ml трябва да се приготви както следва:

- За прилагане с инфузионна помпа или чрез капково вливане (разреден със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%)): Взема се сак със стерилен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) с подходящ обем. Изчислява се необходимият обем Erbitux. От сака се изтегля съответното количество разтвор на натриев хлорид, използвайки подходяща стерилна спринцовка със съответна игла. Взема се подходяща стерилна спринцовка и се прикрепва съответна игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Erbitux се прехвърля в подготвения инфузионен сак. Тази процедура се повтаря, докато се достигне изчисленият обем за инфузия. Инфузионната линия се свързва и се промива с разредения Erbitux преди началото на инфузията. При вливането се използва капков метод или инфузионна помпа.

Инфузия веднъж седмично при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията и метастатичен карцином на дебелото черво:

Първата доза (400 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 2 часа. Всяка следваща доза (250 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 1 час със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min.

Инфузия веднъж на всеки две седмици при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията, ако се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, и метастатичен карцином на дебелото черво:

Началната и следващите дози (500 mg/m² телесна повърхност) се вливат в продължение на около 2 часа със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min.

- За прилагане с инфузионна помпа или чрез капково вливане (неразреден): Изчислява се необходимият обем Erbitux. Взема се подходяща стерилна спринцовка (минимум 50 ml) и се прикрепва подходяща игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Erbitux се прехвърля в стерилен вакуумиран контейнер или сак. Тази процедура се повтаря, докато се достигне изчисленият обем. Инфузионната линия се свързва и се промива с Erbitux преди началото на инфузията.

Инфузия веднъж седмично при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията и метастатичен карцином на дебелото черво:

Първата доза (400 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 2 часа. Всяка следваща доза (250 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 1 час със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min.

Инфузия веднъж на всеки две седмици при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията, ако се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, и метастатичен карцином на дебелото черво:

Началната и следващите дози (500 mg/m² телесна повърхност) се вливат в продължение на около 2 часа със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min.

- За прилагане с инжекционна помпа: Изчислява се необходимият обем Erbitux. Към подходяща стерилна спринцовка се прикрепва съответна игла. Изтегля се необходимият обем Erbitux от флакона. Иглата се отстранява и спринцовката се поставя в инжекционната помпа. Инфузионната линия се свързва към спринцовката и инфузията започва след промиване на линията с Erbitux или със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%). Процедурата се повтаря, докато се приложи изчисленият обем.

Инфузия веднъж седмично при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията и метастатичен карцином на дебелото черво:

Първата доза (400 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 2 часа. Всяка следваща доза (250 mg/m² телесна повърхност) се влива в продължение на около 1 час със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min.

Инфузия веднъж на всеки две седмици при лечение на плоскоклетъчен карцином на главата и шията, ако се прилага в комбинация с други противоракови лекарства, и метастатичен карцином на дебелото черво:

Началната и следващите дози (500 mg/m^2 телесна повърхност) се вливат в продължение на около 2 часа със скорост на вливане не по-висока от 10 mg/min .