

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erbix 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml του διαλύματος για έγχυση περιέχει 5 mg cetuximab.

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 100 mg cetuximab.

Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 500 mg cetuximab.

Το cetuximab είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₁ παραγόμενο σε γραμμή κυττάρων θηλαστικού (Sp2/0) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Αχρωμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Erbix ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου μη μεταλλαγμένου (*wild-type*) RAS γονιδίου που εκδηλώνει τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*epidermal growth factor receptor, EGFR*)

- σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση το irinotecan,
- σε θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με FOLFOX,
- ως μονοθεραπεία σε ασθενείς στους οποίους απέτυχε η θεραπεία με βάση το oxaliplatin και το irinotecan και οι οποίοι δεν είναι ανεκτικοί στο irinotecan.

Για λεπτομέρειες, βλ. παράγραφο 5.1.

Το Erbix ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου

- σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη νόσο
- σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για υποτροπιάζουσα ή/και μεταστατική νόσο.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Erbix πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων. Απαιτείται στενή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της έγχυσης και τουλάχιστον για 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης. Η διαθεσιμότητα εξοπλισμού ανάνηψης πρέπει να είναι διασφαλισμένη.

Δοσολογία

Πριν από την πρώτη έγχυση, πρέπει να γίνει στους ασθενείς προκαταρκτική χορήγηση ενός αντισταμινικού και ενός κορτικοστεροειδούς τουλάχιστον 1 ώρα πριν από τη χορήγηση του cetuximab. Αυτή η προκαταρκτική χορήγηση συνιστάται σε όλες τις επόμενες εγχύσεις.

Καρκίνος του ορθού/παχέος εντέρου

Σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου, το cetuximab χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1). Απαιτούνται αποδείξεις της κατάστασης του μη μεταλλαγμένου (*wild-type*) γονιδίου RAS (KRAS και NRAS) πριν από την έναρξη θεραπείας με Erbitux. Η μεταλλαξιόγonos κατάσταση θα πρέπει να προσδιορίζεται από ένα έμπειρο εργαστήριο χρησιμοποιώντας επικυρωμένες δοκιμαστικές μεθόδους για την ανίχνευση των μεταλλάξεων του KRAS και NRAS (εξώνια 2, 3 και 4) (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1).

Το Erbitux μπορεί να χορηγείται σε εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα

Το Erbitux χορηγείται μία φορά την εβδομάδα. Η αρχική δόση είναι 400 mg cetuximab ανά m² σωματικής επιφάνειας (BSA). Όλες οι επόμενες εβδομαδιαίες δόσεις είναι 250 mg/m² η καθεμία.

Δοσολογικό σχήμα κάθε δύο εβδομάδες

Το Erbitux χορηγείται μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Κάθε δόση είναι 500 mg cetuximab ανά m² σωματικής επιφάνειας.

Για τη δοσολογία ή τις συνιστώμενες τροποποιήσεις δόσης των παράλληλα χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ανατρέξτε στις πληροφορίες προϊόντος για αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα. Αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται νωρίτερα από 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης cetuximab.

Συνιστάται η συνέχιση της θεραπείας με cetuximab μέχρι την εξέλιξη της υφιστάμενης νόσου.

Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου

Σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία

Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, το cetuximab χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία. Συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με cetuximab μία εβδομάδα πριν την ακτινοθεραπεία και η συνέχιση της θεραπείας με cetuximab μέχρι το τέλος της περιόδου ακτινοθεραπείας.

Το Erbitux χορηγείται μία φορά την εβδομάδα. Η αρχική δόση είναι 400 mg cetuximab ανά m² σωματικής επιφάνειας (BSA). Όλες οι επόμενες εβδομαδιαίες δόσεις είναι 250 mg/m² η καθεμία.

Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα

Σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή/και μεταστατικό καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, το cetuximab χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ακολουθούμενη από cetuximab ως θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1). Η χημειοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται νωρίτερα από 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης cetuximab.

Το Erbitux μπορεί να χορηγείται σε εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα ή κάθε δεύτερη εβδομάδα.

Εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα

Το Erbitux χορηγείται μία φορά την εβδομάδα. Η αρχική δόση είναι 400 mg cetuximab ανά m² σωματικής επιφάνειας (BSA). Όλες οι επόμενες εβδομαδιαίες δόσεις είναι 250 mg/m² η καθεμία.

Δοσολογικό σχήμα κάθε δύο εβδομάδες

Το Erbitux χορηγείται μία φορά κάθε δεύτερη εβδομάδα. Κάθε δόση είναι 500 mg cetuximab ανά m² σωματικής επιφάνειας.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Μέχρι σήμερα έχουν διερευνηθεί μόνο περιπτώσεις ασθενών με επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Το cetuximab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αιματολογικές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.4).

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους, αλλά η εμπειρία σε ασθενείς ηλικίας 75 ετών και άνω είναι περιορισμένη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του cetuximab στον παιδιατρικό πληθυσμό για τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Τρόπος χορήγησης

Το Erbitux 5 mg/ml χορηγείται ενδοφλέβια με αντλία έγχυσης, με βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) ή με αντλία σύριγγας (για οδηγίες χειρισμού, βλ. παράγραφο 6.6).

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται αργά για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4). Η συνιστώμενη περίοδος έγχυσης είναι 120 λεπτά. Για την επόμενη χορήγηση cetuximab, ο ρυθμός έγχυσης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg/λεπτό. Εάν η αρχική έγχυση είναι καλά ανεκτή, η συνιστώμενη περίοδος έγχυσης για το εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα των 250 mg/m² είναι 60 λεπτά και η συνιστώμενη περίοδος έγχυσης για το δοσολογικό σχήμα των 500 mg/m² κάθε δύο εβδομάδες είναι 120 λεπτά.

4.3 Αντενδείξεις

Το Erbitux αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστές σοβαρές (βαθμού 3 ή 4) αντιδράσεις υπερευαισθησίας στο cetuximab.

Ο συνδυασμός του Erbitux με χημειοθεραπεία που περιλαμβάνει oxaliplatin αντενδείκνυται για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου (mCRC - *metastatic colorectal cancer*) μεταλλαγμένου RAS γονιδίου ή για εκείνους που η κατάσταση RAS mCRC είναι άγνωστη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πριν την έναρξη της θεραπείας συνδυασμού, πρέπει να εξετάζονται οι αντενδείξεις για τους παράλληλα χορηγούμενους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή την ακτινοθεραπεία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων

Μπορεί να παρουσιαστούν συχνά σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων, με μοιραία έκβαση σε ορισμένες περιπτώσεις. Η εμφάνιση σοβαρής αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση επιβάλλει την άμεση και μόνιμη διακοπή της θεραπείας με cetuximab και μπορεί να απαιτεί αντιμετώπιση έκτακτης ανάγκης. Ορισμένες από αυτές τις αντιδράσεις μπορεί να είναι αναφυλακτικής ή αναφυλακτοειδούς φύσεως ή να αντιπροσωπεύουν ένα σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS). Τα συμπτώματα μπορεί να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης και για μέχρι και αρκετές ώρες μετά ή και σε μετέπειτα εγχύσεις. Συνιστάται να ενημερώνονται οι ασθενείς για την πιθανότητα καθυστερημένης

εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων και για την αναγκαιότητα να επικοινωνήσουν με το γιατρό τους σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων ή σημείων αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν βρογχόσπασμο, κνίδωση, αύξηση ή μείωση της αρτηριακής πίεσης, απώλεια συνείδησης ή καταπληξία. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παρατηρήθηκαν στηθάγχη, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή καρδιακή ανακοπή.

Αναφυλακτικές αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν ακόμα και εντός μερικών λεπτών από την πρώτη έγχυση π.χ. λόγω προσχηματισμένων αντισωμάτων IgE που αντιδρούν διασταυρούμενα με το cetuximab. Αυτές οι αντιδράσεις συσχετίζονται συχνά με βρογχόσπασμο και κνίδωση. Μπορεί να εμφανιστούν παρά τη χρήση προκαταρκτικής φαρμακευτικής αγωγής. Ο κίνδυνος αναφυλακτικών αντιδράσεων είναι κατά πολύ αυξημένος σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας στο κόκκινο κρέας ή στα δαγκώματα κροτώνων ή με θετικά αποτελέσματα δοκιμασιών για αντισώματα IgE έναντι του cetuximab (α-1-3-γαλακτόζη). Σε αυτούς τους ασθενείς, το cetuximab πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των εναλλακτικών θεραπειών, και μόνο υπό τη στενή παρακολούθηση καλά εκπαιδευμένου προσωπικού με εξοπλισμό ανάνηψης σε ετοιμότητα.

Η πρώτη δόση πρέπει να χορηγείται αργά ενώ όλα τα σήματα ζωτικών παραμέτρων παρακολουθούνται στενά για τουλάχιστον δύο ώρες. Εάν, κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, εμφανιστεί αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση εντός των πρώτων 15 λεπτών, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί. Θα πρέπει να γίνει προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου λαμβάνοντας επίσης υπόψη την πιθανότητα ο ασθενής να έχει προσχηματισμένα αντισώματα IgE πριν να χορηγηθεί επόμενη έγχυση.

Εάν αναπτυχθεί αντίδραση σχετιζόμενη με τις εγχύσεις στη συνέχεια κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή σε επόμενη έγχυση, η περαιτέρω διαχείριση θα εξαρτηθεί από τη σοβαρότητά της:

- α) Βαθμού 1: συνεχίστε βραδεία έγχυση υπό στενή παρακολούθηση
- β) Βαθμού 2: συνεχίστε βραδεία έγχυση και χορηγήστε αμέσως αγωγή για τα συμπτώματα
- γ) Βαθμού 3 και 4: σταματήστε αμέσως την έγχυση, αντιμετωπίστε τα συμπτώματα δυναμικά και ορίστε αντένδειξη για την περαιτέρω χρήση του cetuximab

Ένα σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) τυπικά εμφανίζεται εντός μίας ώρας μετά την έγχυση και συσχετίζεται λιγότερο συχνά με βρογχόσπασμο και κνίδωση. Το CRS είναι κανονικά σοβαρότερο σε σχέση με την πρώτη έγχυση.

Ήπιες ή μέτριες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση είναι πολύ συχνές, οι οποίες περιλαμβάνουν συμπτώματα όπως πυρετός, ρίγος, ζάλη ή δύσπνοια, τα οποία παρουσιάζονται σε στενή χρονική σχέση κυρίως με την πρώτη έγχυση cetuximab. Σε περίπτωση που ο ασθενής εμφανίσει ήπια ή μέτρια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, ο ρυθμός έγχυσης μπορεί να μειωθεί. Συνιστάται ο ρυθμός έγχυσης να παραμείνει σε αυτήν τη χαμηλότερη τιμή για όλες τις επόμενες εγχύσεις.

Απαιτείται στενή παρακολούθηση των ασθενών, ιδίως κατά τη διάρκεια της πρώτης χορήγησης. Συνιστάται ειδική προσοχή για ασθενείς με κατάσταση μειωμένης απόδοσης και προϋπάρχουσα καρδιοπνευμονική νόσο.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονικής νόσου (ILD), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, με την πλειονότητα των ασθενών να προέρχονται από τον Ιαπωνικό πληθυσμό.

Συγγενικοί ή συνεισφέροντες παράγοντες, όπως παράλληλη χημειοθεραπεία γνωστή ως σχετιζόμενη με ILD, και προϋπάρχουσες πνευμονικές νόσοι παρατηρήθηκαν συχνά στα θανατηφόρα περιστατικά. Τέτοιοι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σε περίπτωση συμπτωμάτων (όπως δύσπνοια, βήχας, πυρετός) ή ακτινογραφικών ευρημάτων που υποδηλώνουν ILD, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί άμεση διαγνωστική διερεύνηση.

Σε περίπτωση διάγνωσης διάμεσης πνευμονικής νόσου, το cetuximab πρέπει να διακοπεί και ο ασθενής να υποβληθεί στην κατάλληλη θεραπεία.

Δερματικές αντιδράσεις

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του cetuximab είναι δερματικές αντιδράσεις οι οποίες μπορούν να γίνουν σοβαρές, ειδικά σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Ο κίνδυνος δευτερογενών λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακών) είναι αυξημένος και έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας, νεκρωτικής περιτονίτιδας και σήψης, σε ορισμένες περιπτώσεις με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι δερματικές αντιδράσεις είναι πολύ συχνές και ενδέχεται να απαιτείται προσωρινή ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας. Σύμφωνα με τις οδηγίες κλινικής πρακτικής, θα πρέπει να εξετάζεται προφυλακτική χρήση από στόματος τετρακυκλινών (6-8 εβδομάδες) και τοπική εφαρμογή κρέμας 1% υδροκορτιζόνης με ενυδατικό παράγοντα. Μέσης ή υψηλής ισχύος τοπικά κορτικοστεροειδή ή από στόματος τετρακυκλίνες έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία των δερματικών αντιδράσεων.

Εάν ένας ασθενής εμφανίσει μη ανεκτή ή σοβαρή δερματική αντίδραση ($\geq$ βαθμού 3, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), η θεραπεία με cetuximab πρέπει να διακοπεί. Η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου μόνο εάν η αντίδραση έχει υποχωρήσει σε αντίδραση βαθμού 2.

Εάν η σοβαρή δερματική αντίδραση παρουσιάστηκε για πρώτη φορά, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου χωρίς καμία αλλαγή στο επίπεδο της δόσης.

Σε περίπτωση που οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις παρουσιαστούν για δεύτερη και τρίτη φορά, η θεραπεία με cetuximab πρέπει και πάλι να διακοπεί.

Εάν η αντίδραση έχει υποχωρήσει σε αντίδραση βαθμού 2, η θεραπεία μπορεί να αρχίσει εκ νέου μόνο με μείωση της δόσης κατά 20% (200 mg/m² BSA στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, 400 mg/m² BSA στο δοσολογικό σχήμα κάθε δύο εβδομάδες) μετά τη δεύτερη εμφάνιση και με μείωση της δόσης κατά 40% (150 mg/m² BSA στο εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα, 300 mg/m² BSA στο δοσολογικό σχήμα κάθε δύο εβδομάδες) μετά την τρίτη εμφάνιση.

Εάν οι σοβαρές δερματικές αντιδράσεις εμφανιστούν μία τέταρτη φορά ή δεν υποχωρήσουν σε αντιδράσεις βαθμού 2 κατά τη διάρκεια της διακοπής της θεραπείας, απαιτείται μόνιμη διακοπή της θεραπείας με cetuximab.

Διαταραχές των ηλεκτρολυτών

Παρουσιάζεται συχνά προοδευτική μείωση των επιπέδων μαγνησίου στον ορό που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή υπομαγνησιαιμία. Η υπομαγνησιαιμία είναι αναστρέψιμη μετά από τη διακοπή του cetuximab. Επιπλέον, υποκαλσιαιμία μπορεί να αναπτυχθεί ως συνέπεια διάρροιας. Υπασβεσταιμία μπορεί επίσης να εμφανιστεί. Ειδικά σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η συχνότητα της σοβαρής υπασβεσταιμίας μπορεί να είναι αυξημένη.

Συνιστάται προσδιορισμός των επιπέδων των ηλεκτρολυτών στον ορό πριν από τη θεραπεία με cetuximab καθώς και περιοδικά κατά τη διάρκεια αυτής. Συνιστάται αναπλήρωση των ηλεκτρολυτών, σύμφωνα με τις ανάγκες.

Ουδετεροπενία και σχετικές λοιμώδεις επιπλοκές

Ασθενείς που λαμβάνουν cetuximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρή ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε επακόλουθες λοιμώδεις επιπλοκές όπως εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία ή σήψη. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση για τους συγκεκριμένους ασθενείς, ειδικά εκείνους που παρουσιάζουν δερματικές βλάβες, βλεννογονίτιδα ή διάρροια, που μπορεί να διευκολύνουν την εμφάνιση λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακές διαταραχές

Αυξημένη συχνότητα σοβαρών και μερικές φορές θανάσιμων καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων εμφανιζόμενων κατά τη διάρκεια της θεραπείας έχει παρατηρηθεί στη θεραπεία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, του καρκινώματος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και του καρκινώματος του ορθού/παχέος εντέρου. Σε ορισμένες μελέτες παρατηρήθηκε συσχέτιση με ηλικία ≥ 65 ετών ή με την κατάσταση απόδοσης. Κατά τη συνταγογράφηση του cetuximab, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καρδιαγγειακή κατάσταση και η κατάσταση απόδοσης των ασθενών και η συγχορήγηση καρδιοτοξικών ενώσεων, όπως οι φθοροπυριμιδίνες.

Οφθαλμικές διαταραχές

Ασθενείς που παρουσιάζουν σημεία και συμπτώματα που υποδεικνύουν κερατίτιδα, όπως οξεία ή επιδεινούμενη: οφθαλμική φλεγμονή, δακρύρροια, φωτοευαισθησία, θολή όραση, πόνο ή/και ερυθρότητα του οφθαλμού θα πρέπει να παραπέμπονται άμεσα σε ειδικό οφθαλμίατρο.

Εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση ελκώδους κερατίτιδας, η θεραπεία με cetuximab θα πρέπει να διακόπτεται ή να τερματίζεται. Σε περίπτωση διάγνωσης κερατίτιδας, θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά τα οφέλη και οι κίνδυνοι από τη συνέχιση της θεραπείας.

Το cetuximab θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κερατίτιδας, ελκώδους κερατίτιδας ή σοβαρής ξηροφθαλμίας. Η χρήση φακών επαφής αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση κερατίτιδας και εξέλκωσης.

Ασθενείς με καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου με όγκους μεταλλαγμένου RAS γονιδίου

Το cetuximab δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου των οποίων οι όγκοι έχουν μεταλλάξεις RAS ή για τους οποίους η κατάσταση όγκων RAS είναι άγνωστη. Τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες δείχνουν αρνητική ισορροπία οφέλους-κινδύνου σε όγκους με μεταλλάξεις RAS. Ειδικότερα, σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρήθηκαν αρνητικές επιδράσεις στο χρόνο επιβίωσης ελεύθερο εξέλιξης της ασθένειας (PFS) και στο συνολικό χρόνο επιβίωσης (OS) ως προσθήκη στο FOLFOX4 (βλ. παράγραφο 5.1).

Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν επίσης όταν το cetuximab χορηγήθηκε ως προσθήκη στο XELOX σε συνδυασμό με bevacizumab (CAIRO2). Ωστόσο, στη συγκεκριμένη μελέτη δεν καταδείχθηκαν θετικές επιδράσεις στο PFS ή στην OS ούτε σε ασθενείς με όγκους μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Μέχρι σήμερα έχουν διερευνηθεί μόνο περιπτώσεις ασθενών με επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ φορές, τρανσαμινάσες ≤ 5 φορές και χολερυθρίνη $\leq 1,5$ φορές το άνω όριο της φυσιολογικής τιμής).

Το cetuximab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες εργαστηριακές παραμέτρους:

- αιμοσφαιρίνη < 9 g/dl
- αριθμός λευκοκυττάρων < 3.000/mm³
- απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων < 1.500/mm³
- αριθμός αιμοπεταλίων < 100.000/mm³

Η εμπειρία από τη χρήση cetuximab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στην περίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου είναι περιορισμένη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η αποτελεσματικότητα του cetuximab στους παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν αναγνωρίστηκαν νέα σήματα ασφαλείας στους παιδιατρικούς ασθενείς όπως αναφέρονται από μια μελέτη φάσης I.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η συχνότητα σοβαρής λευκοπενίας ή σοβαρής ουδετεροπενίας μπορεί να είναι αυξημένη, οδηγώντας έτσι σε υψηλότερο ρυθμό λοιμωδών επιπλοκών όπως εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία ή σήψη σε σύγκριση με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε συνδυασμό με φθοροπυριμιδίνες, η συχνότητα της καρδιακής ισχαιμίας συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και η συχνότητα του συνδρόμου χεριών-ποδιών (παλαμιαία-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) μπορεί να είναι αυξημένες σε σύγκριση με τις φθοροπυριμιδίνες.

Σε συνδυασμό με capecitabine και oxaliplatin (XELOX), η συχνότητα σοβαρής διάρροιας μπορεί να είναι αυξημένη.

Μία επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης κατέδειξε ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του cetuximab παραμένουν αναλλοίωτα μετά την ταυτόχρονη χορήγηση εφάπαξ δόσης irinotecan (350 mg/m² σωματικής επιφάνειας). Ομοίως, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του irinotecan παρέμειναν αναλλοίωτα όταν χορηγήθηκε ταυτόχρονα cetuximab.

Δεν έχουν διενεργηθεί άλλες επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης με cetuximab σε ανθρώπους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ο EGFR εμπλέκεται στην ανάπτυξη του εμβρύου. Περιορισμένες παρατηρήσεις σε ζώα είναι ενδεικτικές μιας πλακουντιακής μεταφοράς του cetuximab, και άλλα αντισώματα IgG₁ έχει βρεθεί ότι διαπερνούν τον πλακουντιακό φραγμό. Δεδομένα από τα ζώα δεν αποκάλυψαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης. Εντούτοις, ανάλογα με τη δόση, παρατηρήθηκε ένα αυξημένο ποσοστό αποβολών (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα επαρκή δεδομένα από έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες.

Συνιστάται ιδιαίτερα η χορήγηση του Erbitux κατά την κύηση ή σε οποιαδήποτε γυναίκα δεν χρησιμοποιεί επαρκή αντισύλληψη να γίνεται μόνο εάν το ενδεχόμενο θεραπευτικό όφελος για τη μητέρα δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το νεογνό.

Θηλασμός

Δεν συνιστάται ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Erbitux και για 2 μήνες μετά την τελευταία δόση, διότι δεν είναι γνωστό εάν το cetuximab απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση του cetuximab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Οι επιδράσεις στην ανδρική και γυναικεία γονιμότητα δεν έχουν αξιολογηθεί στα πλαίσια επίσημων μελετών σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Σε περίπτωση που οι ασθενείς εμφανίσουν συμπτώματα που επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης, συνιστάται να μην οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα μέχρι την υποχώρηση των συμπτωμάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του cetuximab είναι δερματικές αντιδράσεις, οι οποίες παρουσιάζονται σε πάνω από 80% των ασθενών, υπομαγνησισαιμία η οποία παρουσιάζεται σε πάνω από 10% των ασθενών και αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, οι οποίες παρουσιάζονται με ήπια έως μέτρια συμπτώματα σε πάνω από 10% των ασθενών και με σοβαρά συμπτώματα σε πάνω από 1% των ασθενών.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται στο εξής:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Ένας αστερίσκος (*) υποδηλώνει ότι παρέχονται πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με την αντίστοιχη ανεπιθύμητη ενέργεια στο τέλος του πίνακα

Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές

Πολύ συχνές:

Υπομαγνησισαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

Συχνές:

Αφυδάτωση, ειδικά δευτερογενής ως συνέπεια διάρροιας ή βλεννογονίτιδας, υπασβεσταιμία (βλ. παράγραφο 4.4), ανορεξία η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Συχνές:

Κεφαλαλγία.

Η συχνότητα είναι μη γνωστή:

Άσηπτη μηνιγγίτιδα.

Διαταραχές του οφθαλμού

Συχνές:

Επιπεφυκίτιδα.

Όχι συχνές:

Βλεφαρίτιδα, κερατίτιδα.

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές:

Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση.

Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: Πνευμονική εμβολή, διάμεση πνευμονική νόσος, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία (βλ. παράγραφο 4.4).

Γαστρεντερικές διαταραχές

Συχνές: Διάρροια, ναυτία; έμετος.

Ηπατοχολικές διαταραχές

Πολύ συχνές: Αύξηση στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων (ASAT, ALAT, AP).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ συχνές: Δερματικές αντιδράσεις*.
Πολύ Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens-Johnson/Τοξική επιδερμική νεκρόλυση.
Η συχνότητα είναι μη γνωστή: Επιμολύνσεις δερματικών βλαβών*.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης

Πολύ συχνές: Ήπιες ή μέτριες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4), βλεννογονίτιδα, σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρή. Η βλεννογονίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε ρινορραγία.
Συχνές: Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, σε ορισμένες περιπτώσεις με μοιραία έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4), κόπωση.

Πρόσθετες πληροφορίες

Γενικά, δεν έχει παρατηρηθεί κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των φύλων.

Δερματικές αντιδράσεις

Δερματικές αντιδράσεις μπορεί να αναπτυχθούν σε περισσότερο από το 80% των ασθενών και παρουσιάζονται κυρίως ως εξάνθημα όμοιο με ακμή ή/και, λιγότερο συχνά, ως κνησμός, ξηροδερμία, απολέπιση, υπερτρίχωση ή διαταραχές των ονύχων (π.χ. παρωνυχία). Περίπου το 15% των δερματικών αντιδράσεων είναι σοβαρές, συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων αναφορών νέκρωσης του δέρματος. Η πλειοψηφία των δερματικών αντιδράσεων παρουσιάζεται εντός των πρώτων τριών εβδομάδων της θεραπείας. Γενικά υποχωρούν, χωρίς επακόλουθα, με την πάροδο του χρόνου μετά την παύση της θεραπείας εάν τηρηθούν οι συνιστώμενες προσαρμογές στη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δερματικές βλάβες προκαλούμενες από το cetuximab μπορεί να προδιαθέσουν τους ασθενείς σε επιμολύνσεις (π.χ. με *S. aureus*), οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε μετέπειτα επιπλοκές, π.χ. κυτταρίτιδα, ερυσίπελας ή, με την πιθανότητα μοιραίας έκβασης, σύνδρομο τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης σταφυλοκοκκικής αιτιολογίας, νεκρωτική περιτονίτιδα ή σήψη.

Θεραπεία συνδυασμού

Όταν το cetuximab χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, ανατρέξτε επίσης στις αντίστοιχες πληροφορίες προϊόντος.

Σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, η συχνότητα σοβαρής λευκοπενίας ή σοβαρής ουδετεροπενίας μπορεί να είναι αυξημένη, οδηγώντας έτσι σε υψηλότερο ρυθμό λοιμωδών επιπλοκών όπως εμπύρετη ουδετεροπενία, πνευμονία ή σήψη σε σύγκριση με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μόνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε συνδυασμό με φθοροπυριμιδίνες, η συχνότητα της καρδιακής ισχαιμίας συμπεριλαμβανομένου του εμφράγματος του μυοκαρδίου και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και η συχνότητα του συνδρόμου χεριών-ποδιών (παλαμιαία-πελματιαία ερυθροδυσαισθησία) μπορεί να είναι αυξημένες σε σύγκριση με τις φθοροπυριμιδίνες.

Σε συνδυασμό με την τοπική ακτινοθεραπεία της περιοχής της κεφαλής και του τραχήλου, επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν οι τυπικές της ακτινοθεραπείας (όπως βλεννογονίτιδα, δερματίτιδα από ακτινοβολία, δυσφαγία ή λευκοπενία, κυρίως εκφραζόμενη ως λεμφοκυτταροπενία). Σε μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη με 424 ασθενείς, τα αναφερόμενα ποσοστά της σοβαρής οξείας δερματίτιδας από ακτινοβολία και βλεννογονίτιδας, καθώς και των όψιμων σχετιζόμενων με ακτινοθεραπεία συμβαμάτων ήταν ελαφρά υψηλότερα σε ασθενείς υπό ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με cetuximab από ότι σε εκείνους υπό ακτινοθεραπεία μόνο.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Μέχρι σήμερα, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με εβδομαδιαίες χορηγήσεις δόσεων υψηλότερων από 250 mg/m² σωματικής επιφάνειας ή χορηγήσεις κάθε δύο εβδομάδες δόσεων υψηλότερων από 500 mg/m² σωματικής επιφάνειας. Σε κλινικές μελέτες με δόσεις μέχρι 700 mg/m² χορηγούμενες κάθε 2 εβδομάδες, η εικόνα ασφαλείας ήταν συναφής με εκείνη που περιγράφεται στην παράγραφο 4.8.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01FE01

Μηχανισμός δράσης

Το cetuximab είναι ένα χμαιοειδές μονοκλωνικό αντίσωμα IgG₁ που κατευθύνεται ειδικά εναντίον του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR).

Οι οδοί επικοινωνίας του EGFR συμμετέχουν στον έλεγχο της επιβίωσης των κυττάρων, στην εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου, στην αγγειογένεση, στη μετανάστευση των κυττάρων και στην κυτταρική εισβολή/μετάσταση.

Το cetuximab δεσμεύεται στον EGFR με συγγένεια που είναι περίπου 5 έως 10 φορές υψηλότερη από εκείνη των ενδογενών συζευκτών. Το cetuximab εμποδίζει τη δέσμευση των ενδογενών συζευκτών EGFR προκαλώντας την αναστολή της λειτουργίας του υποδοχέα. Επάγει περαιτέρω την εσωτερική του EGFR, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην υπορρύθμιση του EGFR. Το cetuximab επίσης στοχεύει κυτταροτοξικά ανοσοδραστικά κύτταρα προς τα νεοπλασματικά κύτταρα που εκδηλώνουν EGFR (κυτταροτοξικότητα εξαρτώμενη από αντίσωμα με την μεσολάβηση κυττάρων *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Το cetuximab δεν δεσμεύεται σε άλλους υποδοχείς που ανήκουν στην οικογένεια HER.

Το προϊόν πρωτεΐνης του πρωτο-ογκογονιδίου RAS (rat sarcoma) είναι ένας κεντρικός ομόρροπος μορφοτροπέας σήματος του EGFR. Στους όγκους, η ενεργοποίηση του RAS από τον EGFR συνεισφέρει σε αυξημένη, με τη μεσολάβηση του EGFR, κυτταρική υπερπλασία, επιβίωση και παραγωγή προ-αγγειογόνων παραγόντων.

Το RAS είναι μία από τις συχνότερα ενεργοποιούμενες οικογένειες ογκογονιδίων στους καρκίνους του ανθρώπου. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων RAS σε ορισμένα θερμά σημεία στα εξόνια 2, 3 και 4 έχουν ως αποτέλεσμα την ιδιοσυστασιακή ενεργοποίηση των πρωτεϊνών RAS ανεξάρτητα από τη σηματοδότηση EGFR.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε αναλύσεις *in vitro* και *in vivo*, το cetuximab αναστέλλει την υπερπλασία και επάγει την απόπτωση των ανθρώπινων νεοπλασματικών κυττάρων που εκδηλώνουν EGFR. *In vitro* το cetuximab αναστέλλει την παραγωγή αγγειογόνων παραγόντων από νεοπλασματικά κύτταρα και διακόπτει τη μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων. *In vivo* το cetuximab αναστέλλει την έκφραση αγγειογόνων παραγόντων από νεοπλασματικά κύτταρα και προκαλεί μείωση στη νεοπλασματική νεο-αγγειοποίηση και μετάσταση.

Ανοσογονικότητα

Η ανάπτυξη ανθρώπινων αντι-χμαιοειδών αντισωμάτων (*human anti-chimeric antibodies*, HACA) είναι μία ενέργεια της τάξης των μονοκλωνικών χμαιοειδών αντισωμάτων. Τα τρέχοντα δεδομένα σχετικά με την ανάπτυξη των HACAs είναι περιορισμένα. Γενικά, μετρήσιμοι τίτλοι HACA παρατηρήθηκαν στο 3,4% των ασθενών που μελετήθηκαν, με επίπεδα εμφάνισης από 0% έως 9,6% στις μελέτες ένδειξης στόχου. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν διαθέσιμα αδιαμφισβήτητα δεδομένα σχετικά με την ουδετεροποιητική επίδραση των HACA στο cetuximab. Η εμφάνιση HACA δεν αντιστοιχούσε με την εμφάνιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας ή οποιασδήποτε άλλης ανεπιθύμητης ενέργειας στο cetuximab.

Καρκίνος του ορθού/παχέος εντέρου

Μία διαγνωστική ανάλυση (EGFR pharmDx) χρησιμοποιήθηκε για την ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης EGFR σε υλικό όγκου. Ένας όγκος θεωρήθηκε ότι εκφράζει EGFR, εάν ήταν δυνατή η ανίχνευση ενός χρωματισμένου κυττάρου. Περίπου το 75% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου που επιλέχθηκαν για κλινικές μελέτες είχαν όγκο με έκφραση EGFR και θεωρήθηκαν επομένως κατάλληλοι για θεραπεία με cetuximab. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cetuximab δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με όγκους όπου δεν ανιχνεύθηκε EGFR.

Δεδομένα μελετών καταδεικνύουν ότι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου και ενεργοποίηση μεταλλάξεων RAS είναι ιδιαίτερος απίθανο να επωφεληθούν από τη θεραπεία με cetuximab ή ένα συνδυασμό cetuximab και χημειοθεραπείας και, ως προσθήκη στο FOLFOX4, καταδείχθηκε μια σημαντική αρνητική επίδραση στο χρόνο επιβίωσης ελεύθερο εξέλιξης της ασθένειας (PFS).

Το cetuximab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία διερευνήθηκε σε 5 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες και διάφορες υποστηρικτικές μελέτες. Οι 5 τυχαιοποιημένες μελέτες διερεύνησαν ένα σύνολο 3.734 ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου, στους οποίους η έκφραση EGFR ήταν ανιχνεύσιμη και οι οποίοι είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG ≤ 2 . Η πλειοψηφία των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν είχαν κατάσταση απόδοσης ECOG ≤ 1 . Σε όλες τις μελέτες, το cetuximab χορηγήθηκε όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.

Η κατάσταση του εξωνίου 2 του KRAS αναγνωρίστηκε ως προγνωστικός παράγοντας για τη θεραπεία με cetuximab στις 4 από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 και CA225025). Η μεταλλαξιογόνος κατάσταση KRAS ήταν διαθέσιμη για 2.072 ασθενείς. Πραγματοποιήθηκαν περαιτέρω εκ των υστέρων αναλύσεις για τις μελέτες EMR 62 202-013 και EMR 62 202-047, όπου προσδιορίστηκαν επίσης μεταλλάξεις στα γονίδια RAS (NRAS και KRAS) διαφορετικές από το εξώνιο 2 του KRAS. Μόνο στη μελέτη EMR 62 202-007, μια εκ των υστέρων ανάλυση δεν ήταν δυνατή.

Επιπλέον, το cetuximab διερευνήθηκε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε μια ανειλημμένη με πρωτοβουλία ερευνητών τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης III (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy - *Συνεχής χημειοθεραπεία συν cetuximab ή διαλείπουσα χημειοθεραπεία*). Στη μελέτη αυτή, η έκφραση EGFR δεν αποτελούσε κριτήριο ένταξης. Δείγματα όγκων από περίπου 81% των ασθενών αναλύθηκαν αναδρομικά για έκφραση KRAS.

Η FIRE-3, μια κλινική μελέτη φάσης III με πρωτοβουλία των ερευνητών, σύγκρινε τη θεραπεία του FOLFIRI σε συνδυασμό είτε με cetuximab είτε με bevacizumab στη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με mCRC μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS. Περαιτέρω εκ των υστέρων αναλύσεις στις μεταλλάξεις στα γονίδια RAS άλλες από το εξώνιο 2 του KRAS έχουν αξιολογηθεί.

Cetuximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

- EMR 62 202-013: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο σύγκρινε το συνδυασμό του cetuximab και irinotecan συν εγχέόμενο 5-fluorouracil/φολινικό οξύ (FOLFIRI) (599 ασθενείς) με την ίδια χημειοθεραπεία μόνο (599 ασθενείς). Το ποσοστό των ασθενών με όγκους μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου από τον πληθυσμό ασθενών υπό αξιολόγηση για κατάσταση KRAS αποτέλεσε το 63%. Για την αξιολόγηση της κατάστασης RAS, προσδιορίστηκαν μεταλλάξεις διαφορετικές από εκείνες στο εξώνιο 2 του KRAS γονιδίου από όλα τα αξιολογήσιμα δείγματα όγκων εντός του πληθυσμού μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS γονιδίου (65%). Ο πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου αποτελείται από ασθενείς με γνωστές μεταλλάξεις εξωνίου 2 του KRAS καθώς και επιπροσθέτως αναγνωρισθείσες μεταλλάξεις RAS.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Πληθυσμός μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου		Πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου	
	Cetuximab συν FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab συν FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
Τιμή p	0,0024		0,6355	
PFS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
Τιμή p	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95% CI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Τιμή p	<0,0001		0,3970	

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, FOLFIRI = irinotecan συν εγγεόμενο 5-FU/FA, ORR (objective response rate) = αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση), OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (progression-free survival time) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας

- EMR 62 202-047: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο σύγκρινε το συνδυασμό του cetuximab και oxaliplatin συν συνεχές εγγεόμενο 5-fluorouracil/φολινικό οξύ (FOLFOX4) (169 ασθενείς) με την ίδια χημειοθεραπεία μόνο (168 ασθενείς). Το ποσοστό των ασθενών με όγκους μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου από τον πληθυσμό ασθενών υπό αξιολόγηση για κατάσταση KRAS αποτέλεσε το 57%. Για την αξιολόγηση της κατάστασης RAS, προσδιορίστηκαν μεταλλάξεις διαφορετικές από εκείνες στο εξώνιο 2 του KRAS γονιδίου από όλα τα αξιολογήσιμα δείγματα όγκων εντός του πληθυσμού μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS γονιδίου. Ο πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου αποτελείται από ασθενείς με γνωστές μεταλλάξεις εξωνίου 2 του KRAS καθώς και επιπροσθέτως αναγνωρισθείσες μεταλλάξεις RAS.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Πληθυσμός μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου		Πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου	
	Cetuximab συν FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab συν FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
Τιμή p	0,8002		0,1573	
PFS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	12,0 (5,8; M/E)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
Τιμή p	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
Τιμή p	0,0084		0,0865	

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, FOLFOX4 = oxaliplatin συν συνεχές εγχέόμενο 5-FU/FA, ORR (objective response rate) = αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση), OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (progression-free survival time) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας, M/E = μη εκτιμητέο

Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μια αρνητική επίδραση της προσθήκης cetuximab στον πληθυσμό μεταλλαγμένου RAS γονιδίου.

- COIN: Αυτή ήταν μια τυχαιοποιημένη μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου (open-label), με 3 σκέλη σε 2445 ασθενείς με μη εγχειρίσιμο μεταστατικό ή τοπικό περιοχικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία για μεταστατική νόσο και σύγκρινε το oxaliplatin συν φθοροπυριμιδίνες (εγχέόμενο 5-fluorouracil/φολινικό οξύ [OxMdG] ή capecitabine [XELOX]) σε συνδυασμό με cetuximab με την ίδια αγωγή χημειοθεραπείας μόνο. Το τρίτο πειραματικό σκέλος χρησιμοποίησε μια διαλείπουσα αγωγή OxMdG ή XELOX χωρίς cetuximab. Τα δεδομένα για την αγωγή XELOX και το τρίτο πειραματικό σκέλος δεν παρουσιάζονται.

Δείγματα όγκων από περίπου 81% των ασθενών αναλύθηκαν αναδρομικά για έκφραση KRAS, από τα οποία 55% ήταν μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου. Από αυτά, 362 ασθενείς έλαβαν cetuximab και oxaliplatin συν φθοροπυριμιδίνες (117 ασθενείς OxMdG και 245 ασθενείς XELOX) και 367 ασθενείς έλαβαν oxaliplatin συν φθοροπυριμιδίνες μόνο (127 ασθενείς OxMdG και 240 ασθενείς XELOX). Από τον πληθυσμό μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου, 297 ασθενείς έλαβαν cetuximab και oxaliplatin συν φθοροπυριμιδίνες (101 ασθενείς OxMdG και 196 ασθενείς XELOX) και 268 ασθενείς έλαβαν oxaliplatin συν φθοροπυριμιδίνες μόνο (78 ασθενείς OxMdG και 190 ασθενείς XELOX).

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για την αγωγή OxMdG που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Πληθυσμός μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου		Πληθυσμός μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου	
	Cetuximab συν OxMdG	OxMdG	Cetuximab συν OxMdG	OxMdG
	(N=117)	(N=127)	(N=101)	(N=78)
OS				
μήνες, διάμεσος	16,3	18,2	13,1	14,6
(95% CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Τιμή p	0,617		0,931	
PFS				
μήνες, διάμεσος	9,0	9,2	6,8	8,5
(95% CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Τιμή p	0,056		0,78	
Βέλτιστος συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Τιμή p	0,171		0,529	

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, OxMdG = oxaliplatin συν εγγερόμενο 5-FU/FA, OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (progression-free survival time) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας

Στα σχετιζόμενα με το χρόνο τελικά σημεία, δεν ήταν δυνατό να καταδειχθούν τάσεις που να υποδεικνύουν κλινικό όφελος για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν cetuximab σε συνδυασμό με την αγωγή XELOX.

Υπήρξαν σημαντικές μειώσεις δόσης και καθυστερήσεις της χορήγησης capecitabine ή oxaliplatin κυρίως λόγω της υψηλότερης συχνότητας διάρροιας στο σκέλος που περιλάμβανε cetuximab. Επιπλέον, σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με cetuximab έλαβαν θεραπεία δεύτερης γραμμής.

FIRE-3 (Συνδυασμός πρώτης γραμμής του cetuximab με FOLFIRI): Η δοκιμή FIRE-3 ήταν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III η οποία διερεύνησε σε άμεση σύγκριση το 5-FU, φολινικό οξύ και irinotecan (FOLFIRI) σε συνδυασμό είτε με cetuximab είτε με bevacizumab σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου (mCRC) μη μεταλλαγμένου (wild-type) εξωνίου 2 του KRAS. Η κατάσταση RAS ήταν αξιολογήσιμη σε δείγματα όγκων 407 ασθενών μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS, αντιπροσωπεύοντας το 69% του συνολικού πληθυσμού ασθενών μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS (592 ασθενείς). Από αυτούς, 342 ασθενείς είχαν όγκους μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου ενώ μεταλλάξεις RAS αναγνωρίστηκαν σε 65 ασθενείς. Ο πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου περιλαμβάνει αυτούς τους 65 ασθενείς μαζί με 113 ασθενείς με όγκους μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS που έλαβαν θεραπεία πριν η ένταξη στη μελέτη να περιοριστεί στους ασθενείς με mCRC μη μεταλλαγμένου εξωνίου 2 του KRAS.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Πληθυσμός μη μεταλλαγμένου RAS γονιδίου		Πληθυσμός μεταλλαγμένου RAS γονιδίου	
	Cetuximab συν FOLFIRI	Bevacizumab συν FOLFIRI	Cetuximab συν FOLFIRI	Bevacizumab συν FOLFIRI
	(N=171)	(N=171)	(N=92)	(N=86)
OS				
μήνες, διάμεσος	33,1	25,6	20,3	20,6
(95% CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Τιμή p	0,011		0,60	
PFS				
μήνες, διάμεσος	10,4	10,2	7,5	10,1
(95% CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
Τιμή p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Λόγος πιθανοτήτων (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Τιμή p	0,32		0,097	

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, FOLFIRI = irinotecan συν εγγεόμενο 5-FU/FA, ORR (objective response rate) = αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση), OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (progression-free survival time) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας

Στον πληθυσμό μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου της μελέτης CALGB/SWOG 80405 (n=1137), δεν καταδείχθηκε ανωτερότητα του cetuximab συν χημειοθεραπεία έναντι του bevacizumab συν χημειοθεραπεία.

- CA225006: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε αρχική θεραπεία συνδυασμού με oxaliplatin συν fluoropyrimidine για μεταστατική νόσο σύγκρινε το συνδυασμό του cetuximab και irinotecan (648 ασθενείς) με το irinotecan μόνο (650 ασθενείς). Μετά την εξέλιξη της ασθένειας, θεραπεία με παράγοντες που στόχευαν στο EGFR ξεκίνησε στο 50% των ασθενών στο σκέλος irinotecan μόνο.

Στο συνολικό πληθυσμό, ανεξάρτητα από την κατάσταση KRAS, τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν για cetuximab συν irinotecan (648 ασθενείς) έναντι irinotecan μόνο (650 ασθενείς) ήταν: διάμεσος συνολικός χρόνος επιβίωσης (OS) 10,71 έναντι 9,99 μηνών (HR 0,98), διάμεσος χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας (PFS) 4,0 έναντι 2,6 μηνών (HR 0,69) και αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (ORR) 16,4% έναντι 4,2%.

Σχετικά με την κατάσταση KRAS, δείγματα όγκων ήταν διαθέσιμα μόνο από το 23% των ασθενών (300 από 1298). Από τον αξιολογημένο για KRAS πληθυσμό, 64% των ασθενών (192) είχαν όγκους μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου και 108 ασθενείς είχαν μεταλλάξεις KRAS. Με βάση τα δεδομένα αυτά και καθώς δεν διενεργήθηκε ανεξάρτητη ανασκόπηση των δεδομένων απεικόνισης, τα αποτελέσματα σε σχέση με την κατάσταση μετάλλαξης θεωρούνται ως μη ερμηνεύσιμα.

- EMR 62 202-007: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου μετά από αποτυχία της θεραπείας με βάση το irinotecan για μεταστατική νόσο ως τελευταία θεραπεία πριν την ένταξή τους στη μελέτη σύγκρινε το συνδυασμό του cetuximab και irinotecan (218 ασθενείς) με τη μονοθεραπεία με cetuximab (111 ασθενείς).

Ο συνδυασμός του cetuximab με το irinotecan σε σύγκριση με το cetuximab μόνο μείωσε το συνολικό κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 46% και αύξησε σημαντικά τον αντικειμενικό ρυθμό ανταπόκρισης. Στην τυχαιοποιημένη δοκιμή, η βελτίωση στο συνολικό χρόνο επιβίωσης δεν έφθασε να είναι στατιστικά σημαντική. Ωστόσο, στη θεραπεία παρακολούθησης, σχεδόν το 50% των ασθενών του σκέλους cetuximab μόνο έλαβαν ένα συνδυασμό cetuximab και irinotecan μετά την εξέλιξη της νόσου, το οποίο μπορεί να επηρέασε το συνολικό χρόνο επιβίωσης.

Cetuximab ως μονοθεραπεία

- CA225025: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του ορθού/παχέος εντέρου οι οποίοι είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με βάση τα oxaliplatin, irinotecan και fluoropyrimidine για μεταστατική νόσο σύγκρινε την προσθήκη του cetuximab ως μονοθεραπεία στη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (*best supportive care*, BSC) (287 ασθενείς) με τη βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα (285 ασθενείς). Το ποσοστό των ασθενών με όγκους μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου από τον πληθυσμό ασθενών υπό αξιολόγηση για κατάσταση KRAS αποτέλεσε το 58%.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Πληθυσμός μη μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου		Πληθυσμός μεταλλαγμένου KRAS γονιδίου	
	Cetuximab συν BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab συν BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Τιμή p	<0,0001		0,9522	
PFS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Τιμή p	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95% CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
Τιμή p	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = βέλτιστη υποστηρικτική φροντίδα, CI (*confidence interval*) = διάστημα εμπιστοσύνης, ORR (*objective response rate*) = αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης (ασθενείς με πλήρη ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση), OS (*overall survival time*) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (*progression-free survival time*) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας

Καρκίνος εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου

Δεν πραγματοποιήθηκε ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης EGFR, εφόσον περισσότερο από το 90% των ασθενών με καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου έχουν όγκους με έκφραση EGFR.

Το cetuximab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία για τοπικά προχωρημένη νόσο

- EMR 62 202-006: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σύγκρινε το συνδυασμό cetuximab και ακτινοθεραπείας (211 ασθενείς) με ακτινοθεραπεία μόνο (213 ασθενείς) σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου. Η θεραπεία με cetuximab άρχισε μία εβδομάδα πριν την ακτινοθεραπεία και χορηγήθηκε στις δόσεις που περιγράφονται στην παράγραφο 4.2 μέχρι το τέλος της περιόδου ακτινοθεραπείας.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Ακτινοθεραπεία συν cetuximab (N=211)		Ακτινοθεραπεία μόνο (N=213)	
Τοπικός περιοχικός έλεγχος				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	24,4	(15,7-45,1)	14,9	(11,8-19,9)
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,68 (0,52-0,89)		
Τιμή p		0,005		
OS				
μήνες, διάμεσος (95% CI)	49,0	(32,8-69,5+)	29,3	(20,6-41,4)
Λόγος κινδύνου (95% CI)		0,73 (0,56-0,95)		
Τιμή p		0,018		
διάμεση παρακολούθηση, μήνες		60,0		60,1
ποσοστό OS 1 έτους, % (95% CI)		77,6 (71,4-82,7)		73,8 (67,3-79,2)
ποσοστό OS 2 ετών, % (95% CI)		62,2 (55,2-68,4)		55,2 (48,2-61,7)
ποσοστό OS 3 ετών, % (95% CI)		54,7 (47,7-61,2)		45,2 (38,3-51,9)
ποσοστό OS 5 ετών, % (95% CI)		45,6 (38,5-52,4)		36,4 (29,7-43,1)

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, ένα '+' υποδηλώνει ότι δεν επετεύχθη το άνω όριο κατά την οριακή τιμή αποκοπής

Ασθενείς με καλή πρόγνωση σχετικά με το στάδιο του όγκου, την κατάσταση απόδοσης Karnofsky (KPS) και την ηλικία είχαν ένα πιο έκδηλο όφελος όταν το cetuximab προστέθηκε στην ακτινοθεραπεία. Σε ασθενείς με $KPS \leq 80$ και ηλικία 65 χρόνων και άνω δεν έγινε δυνατό να επιδειχθεί κλινικό όφελος.

Η χρήση του cetuximab σε συνδυασμό με χημειο-ακτινοθεραπεία δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς επί του παρόντος. Συνεπώς δεν έχει εξακριβωθεί ακόμα η αναλογία όφελος/κίνδυνος για τον εν λόγω συνδυασμό.

Το cetuximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για υποτροπιάζουσα ή/και μεταστατική νόσο

- EMR 62 202-002: Αυτή η τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή/και μεταστατικό καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη χημειοθεραπεία για τη συγκεκριμένη νόσο σύγκρινε το συνδυασμό του cetuximab και cisplatin ή carboplatin συν εγχέόμενο 5-fluorouracil (222 ασθενείς) με την ίδια χημειοθεραπεία μόνο (220 ασθενείς). Η θεραπεία στο σκέλος cetuximab περιλάμβανε έως 6 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με cetuximab, ακολουθούμενη από cetuximab ως θεραπεία συντήρησης μέχρι την εξέλιξη της νόσου.

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας που προέκυψαν από αυτήν τη μελέτη συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα:

Μεταβλητή/στατιστική	Cetuximab συν CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
μήνες, διάμεσος (95% CI)	10,1 (8,6-11,2)	7,4 (6,4-8,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,797 (0,644-0,986)	
Τιμή p	0,0362	
PFS		
μήνες, διάμεσος (95% CI)	5,6 (5,0-6,0)	3,3 (2,9-4,3)
Λόγος κινδύνου (95% CI)	0,538 (0,431-0,672)	
Τιμή p	<0,0001	
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3-42,3)	19,5 (14,5-25,4)
Τιμή p	0,0001	

CI (confidence interval) = διάστημα εμπιστοσύνης, CTX = χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, ORR (objective response rate) = αντικειμενικός ρυθμός ανταπόκρισης, OS (overall survival time) = συνολικός χρόνος επιβίωσης, PFS (progression-free survival time) = χρόνος επιβίωσης ελεύθερος εξέλιξης της ασθένειας

Ασθενείς με καλή πρόγνωση σχετικά με το στάδιο του όγκου, την κατάσταση απόδοσης Karnofsky (KPS) και την ηλικία είχαν ένα πιο έκδηλο όφελος όταν το cetuximab προστέθηκε στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Αντίθετα με το χρόνο επιβίωσης ελεύθερο εξέλιξης της ασθένειας, σε ασθενείς με KPS ≤ 80 και ηλικία 65 χρόνων και άνω δεν έγινε δυνατό να επιδειχθεί όφελος.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το cetuximab σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στις ενδείξεις αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, και στοματοφαρυγγικό, λαρυγγικό ή ρινικό επιθηλιακό καρκίνωμα (εξαιρουμένου του ρινοφαρυγγικού καρκινώματος ή του λεμφοεπιθηλιώματος, βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του cetuximab μελετήθηκαν όταν το cetuximab χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με παράλληλη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία σε κλινικές μελέτες. Ενδοφλέβιες εγχύσεις cetuximab κατέδειξαν εξαρτώμενες από τη δόση φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε εβδομαδιαίες δόσεις στο εύρος από 5 έως 500 mg/m² σωματικής επιφάνειας.

Όταν το cetuximab χορηγήθηκε σε αρχική δόση 400 mg/m² σωματικής επιφάνειας, ο μέσος όγκος κατανομής ήταν κατά προσέγγιση ισοδύναμος με τον αγγειακό όγκο (2,9 l/m² με εύρος από 1,5 έως 6,2 l/m²). Η μέση τιμή C_{max} (± σταθερή απόκλιση) ήταν 185±55 µg/ml. Η μέση κάθαρση ήταν 0,022 l/h ανά m² σωματικής επιφάνειας. Το cetuximab έχει μακρά ημίσεια ζωής αποβολής με τιμές που κυμαίνονται από 70 έως 100 ώρες.

Όταν το cetuximab χορηγήθηκε σε εβδομαδιαίο δοσολογικό σχήμα (400 mg/m² δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 250 mg/m² εβδομαδιαία δόση), οι συγκεντρώσεις cetuximab στον ορό έφθασαν σε σταθερά επίπεδα μετά από τρεις εβδομάδες μονοθεραπείας με cetuximab. Οι μέσες συγκεντρώσεις κορυφής του cetuximab ήταν 155,8 µg/ml την εβδομάδα 3 και 151,6 µg/ml την εβδομάδα 8, ενώ οι αντίστοιχες μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις ήταν 41,3 και 55,4 µg/ml, αντίστοιχα. Σε μία μελέτη όπου το cetuximab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με irinotecan, τα μέσα κατώτατα επίπεδα cetuximab ήταν 50,0 µg/ml την εβδομάδα 12 και 49,4 µg/ml την εβδομάδα 36.

Όταν το cetuximab χορηγήθηκε σε δοσολογικό σχήμα κάθε δύο εβδομάδες (500 mg/m² κάθε δεύτερη εβδομάδα), οι συγκεντρώσεις στον ορό έφθασαν σε σταθερά επίπεδα μετά από πέντε εβδομάδες μονοθεραπείας με cetuximab. Η μέση συγκέντρωση κορυφής του cetuximab ήταν 297 µg/ml την εβδομάδα 5, ενώ η αντίστοιχη μέση κατώτατη συγκέντρωση ήταν 31,0 µg/ml.

Περιγράφηκαν διάφορες οδοί που μπορεί να συνεισφέρουν στο μεταβολισμό των αντισωμάτων. Όλες αυτές οι οδοί περιλαμβάνουν την βιοαποδόμηση του αντισώματος σε μικρότερα μόρια, δηλ. μικρά πεπτίδια ή αμινοξέα.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές ομάδες ασθενών

Μία ολοκληρωμένη ανάλυση όλων των κλινικών μελετών κατέδειξε ότι τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του cetuximab δεν επηρεάζονται από τη φυλετική προέλευση, την ηλικία, το φύλο και την κατάσταση της νεφρικής ή ηπατικής λειτουργίας.

Μέχρι σήμερα έχουν διερευνηθεί μόνο περιπτώσεις ασθενών με επαρκή νεφρική και ηπατική λειτουργία (κρεατινίνη ορού $\leq 1,5$ φορές, τρανσαμινάσες ≤ 5 φορές και χολερυθρίνη $\leq 1,5$ φορές το άνω όριο της φυσιολογικής τιμής).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε μια μελέτη φάσης I σε παιδιατρικούς ασθενείς (1-18 ετών) με ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους, το cetuximab χορηγήθηκε σε συνδυασμό με irinotecan. Τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με εκείνα στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δοσοεξαρτώμενες δερματικές αλλοιώσεις, ξεκινώντας σε επίπεδα δόσης ισοδύναμα με εκείνα που χρησιμοποιούνται στους ανθρώπους, ήταν τα κύρια ευρήματα που παρατηρήθηκαν στις μελέτες τοξικότητας με *Cynomolgus* πιθήκους (μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και μία μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης).

Μια μελέτη εμβρυϊκής τοξικότητας σε *Cynomolgus* πιθήκους δεν αποκάλυψε σημεία τερατογόνου δράσης. Εντούτοις, ανάλογα με τη δόση, παρατηρήθηκε ένα αυξημένο ποσοστό αποβολών.

Τα μη κλινικά δεδομένα για γονοτοξικότητα και τοπική ανεκτικότητα συμπεριλαμβανομένης της τυχαίας χορήγησης από οδούς διαφορετικές από την προβλεπόμενη έγχυση δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Δεν διενεργήθηκαν επίσημες μελέτες σε πειραματόζωα για τον προσδιορισμό της ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του cetuximab ή των επιπτώσεών του στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών.

Δεν διενεργήθηκαν μελέτες τοξικότητας σχετικά με την ταυτόχρονη χορήγηση cetuximab και χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν διαθέσιμα μη κλινικά δεδομένα σχετικά με την ενέργεια του cetuximab στην επούλωση τραυμάτων. Εντούτοις, σε προκλινικά μοντέλα επούλωσης τραυμάτων, καταδείχθηκε ότι EGFR επιλεκτικοί αναστολείς τυροσινοκινάσης καθυστερούν την επούλωση τραυμάτων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Γλυκίνη
Polysorbate 80
Μονοένυδρο κιτρικό οξύ
Υδροξείδιο του νατρίου
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Καταδείχθηκε χημική και φυσική σταθερότητα του Erbitux 5 mg/ml κατά τη χρήση για 48 ώρες στους 25°C, εάν το διάλυμα προετοιμαστεί όπως περιγράφεται στην παράγραφο 6.6.

Το Erbitux δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα. Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως μετά το άνοιγμα. Σε περίπτωση που δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρησιμοποιούμενοι χρόνοι και συνθήκες αποθήκευσης πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν πρέπει κανονικά να είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός εάν το άνοιγμα πραγματοποιήθηκε σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το άνοιγμα, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

20 ml ή 100 ml διάλυμα σε φιαλίδιο (Υαλος τύπου I) με πώμα εισχώρησης (αλοβουτυλικό ελαστικό) και σφράγιση (αλουμινίου/πολυπροπυλενίου).
Μέγεθος συσκευασίας 1 τεμαχίου φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα φιαλίδια.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το Erbitux μπορεί να χορηγηθεί μέσω βραδείας στάγδην έγχυσης (βαρύτητας), αντλίας έγχυσης ή αντλίας σύριγγας. Για την έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί ξεχωριστή γραμμή έγχυσης και η γραμμή πρέπει να εκπλυθεί με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ένεση στο τέλος της έγχυσης.

Το Erbitux 5 mg/ml είναι συμβατό

- με σάκκους πολυαιθυλενίου (PE), οξικού αιθυλοβινυλεστέρα (EVA) ή πολυβινυλοχλωριδίου (PVC),
- με σετ έγχυσης πολυαιθυλενίου (PE), πολυουρεθάνης (PUR), οξικού αιθυλοβινυλεστέρα (EVA), θερμοπλαστικού πολυολεφίνης (TP) ή πολυβινυλοχλωριδίου (PVC),
- με σύριγγες πολυπροπυλενίου (PP) για αντλία σύριγγας.

Η προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλίζονται άσηπτες συνθήκες χειρισμού.

Η προετοιμασία του Erbitux 5 mg/ml πρέπει να γίνεται ως εξής:

- Για χορήγηση με αντλία έγχυσης ή βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) (αραιωμένο με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)): Πάρτε ένα σάκκο έγχυσης κατάλληλου μεγέθους με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Αφαιρέστε επαρκή όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου από το σάκκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μια κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα με κατάλληλη βελόνη. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Μεταφέρετε το Erbitux στον προετοιμασμένο σάκκο έγχυσης. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να επιτύχετε τον υπολογισμένο όγκο. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης και γεμίστε τη με το αραιωμένο Erbitux πριν την έναρξη της έγχυσης. Χρησιμοποιήστε μία βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) ή μία αντλία έγχυσης για τη χορήγηση. Ρυθμίστε και ελέγξτε το ρυθμό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.
- Για χορήγηση με αντλία έγχυσης ή βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) (μη αραιωμένο): Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα (ελάχιστο 50 ml) και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Μεταφέρετε το Erbitux σε αποστειρωμένο εκκενωμένο περιέκτη ή σάκκο. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να επιτύχετε τον υπολογισμένο όγκο. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης και γεμίστε τη με Erbitux πριν την έναρξη της έγχυσης. Ρυθμίστε και ελέγξτε το ρυθμό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2.
- Για χορήγηση με αντλία σύριγγας: Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Αφαιρέστε τη βελόνη και εισάγετε τη σύριγγα στην αντλία σύριγγας. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης στη σύριγγα, ρυθμίστε και ελέγξτε το ρυθμό όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 και αρχίστε την έγχυση αφού γεμίσετε τη γραμμή με Erbitux ή με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Εάν είναι απαραίτητο, επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να εγχυθεί ο υπολογισμένος όγκος.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29/06/2004
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 17/06/2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

MM/EEEE

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <https://www.ema.europa.eu>.

ΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Erbitux 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση
Cetuximab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 100 mg cetuximab (5 mg/ml).
Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 500 mg cetuximab (5 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Χλωριούχο νάτριο, γλυκίνη, polysorbate 80, μονοένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, ύδωρ για ενέσιμα

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διάλυμα για έγχυση
1 φιαλίδιο των 100 mg/20 ml
1 φιαλίδιο των 500 mg/100 ml

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:
SN:
NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Erbitux 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση
Cetuximab
Ενδοφλέβια χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Erbitux 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση cetuximab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Erbitux και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Erbitux
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Erbitux
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Erbitux
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Erbitux και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Erbitux

Το Erbitux περιέχει cetuximab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες οι οποίες αναγνωρίζουν ειδικά και δεσμεύονται σε άλλες ειδικές πρωτεΐνες που ονομάζονται αντιγόνα. Το cetuximab δεσμεύεται στον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (*epidermal growth factor receptor, EGFR*), ένα αντιγόνο στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων. Ο EGFR ενεργοποιεί πρωτεΐνες που ονομάζονται RAS. Οι πρωτεΐνες RAS παίζουν σημαντικό ρόλο στην οδό του EGFR – ένας σύνθετος καταρράκτης σηματοδότησης που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου. Ως αποτέλεσμα αυτής της δέσμευσης, το καρκινικό κύτταρο δεν μπορεί πλέον να λάβει τα μηνύματα που χρειάζεται για ανάπτυξη, εξέλιξη και μετάσταση.

Ποια είναι η χρήση του Erbitux

Το Erbitux χρησιμοποιείται για τη θεραπεία δύο διαφορετικών τύπων καρκίνου:

- μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε αυτούς τους ασθενείς, το Erbitux χρησιμοποιείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.
- καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου (καρκίνο εκ πλακωδών κυττάρων). Σε αυτούς τους ασθενείς, το Erbitux χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Erbitux

Μην χρησιμοποιήσετε το Erbitux

Μην χρησιμοποιήσετε το Erbitux σε περίπτωση σοβαρής υπερευαισθησίας (αλλεργίας) στο cetuximab.

Πριν ξεκινήσετε θεραπεία για μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, ο γιατρός σας θα ελέγξει εάν τα καρκινικά σας κύτταρα περιέχουν τη φυσιολογική (μη μεταλλαγμένη, *wild-type*) ή τη μεταλλαγμένη μορφή του RAS. Δεν πρέπει να λάβετε το Erbitux σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες που περιέχουν oxaliplatin εάν τα καρκινικά σας κύτταρα περιέχουν τη μεταλλαγμένη μορφή του RAS.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Erbitux, εάν κάποια από τις ακόλουθες πληροφορίες δεν είναι σαφής.

Το Erbitux μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι αλλεργικής φύσεως. Παρακαλείσθε να διαβάσετε τις «Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση» στην παράγραφο 4 για λεπτομέρειες, καθώς μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για σας, συμπεριλαμβανομένων και καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή. Τέτοιες ανεπιθύμητες ενέργειες κανονικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, εντός 1 ώρας μετά από αυτήν, ή μπορεί κάποιες φορές και μετά από αυτό το χρονικό διάστημα. Για την έγκαιρη αναγνώριση τέτοιων επιπτώσεων, η κατάστασή σας θα παρακολουθείται τακτικά κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης του Erbitux και τουλάχιστον για 1 ώρα μετά. Είναι πιθανότερο να εμφανίσετε σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις εάν είστε αλλεργικοί στο κόκκινο κρέας, στα δαγκώματα κροτώνων (τσιμπουριών) ή είχατε θετικά αποτελέσματα για ορισμένα αντισώματα (διαπιστώνεται σε μια εξέταση). Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα κατάλληλα μέτρα μαζί σας.

Το Erbitux μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν ενδέχεται να χρειάζεστε οποιαδήποτε προληπτικά μέτρα ή έγκαιρη θεραπεία. Παρακαλείσθε να διαβάσετε επίσης τις «Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα» στην παράγραφο 4 για λεπτομέρειες, καθώς ορισμένες δερματικές αντιδράσεις μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις για σας, συμπεριλαμβανομένων και καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή.

Εάν έχετε καρδιακά προβλήματα, ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν μπορείτε να λάβετε Erbitux σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, ειδικά εάν είστε 65 ετών και άνω. Το Erbitux μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν τα μάτια. Παρακαλείσθε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν έχετε οξεία ή επιδεινούμενα οφθαλμικά προβλήματα, όπως θολή όραση, οφθαλμικό πόνο, ερυθρότητα των οφθαλμών ή/και σοβαρή ξηροφθαλμία, εάν είχατε τέτοια προβλήματα κατά το παρελθόν ή εάν χρησιμοποιείτε φακούς επαφής. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν χρειάζεται να συμβουλευθείτε ειδικό.

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της πλατίνας, το πιθανότερο είναι ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μπορεί να μειωθεί. Ο γιατρός σας συνεπώς θα παρακολουθεί το αίμα σας και τη γενική κατάστασή σας για σημεία λοίμωξης (βλ. επίσης «Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες» στην παράγραφο 4).

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φθοροπυριμιδινών, υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσετε καρδιακά προβλήματα που μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας εάν χρειάζεστε οποιαδήποτε ειδική παρακολούθηση (βλ. επίσης «Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες» στην παράγραφο 4).

Παιδιά και έφηβοι

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Erbitux στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Άλλα φάρμακα και Erbitux

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση

Ενημερώστε το γιατρό σας σε περίπτωση που είστε έγκυος ή εάν δεν χρησιμοποιείτε αξιόπιστη αντισύλληψη (μιλήστε στο γιατρό σας εάν δεν είστε σίγουρη). Ο γιατρός σας θα συζητήσει τότε μαζί σας τους κινδύνους και τα οφέλη από τη χρήση του Erbitux σε αυτές τις περιπτώσεις.

Θηλασμός

Μην θηλάζετε το μωρό σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με Erbitux και για δύο μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα σε περίπτωση που εμφανίζετε συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία και επηρεάζουν την ικανότητα συγκέντρωσης και αντίδρασης.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Erbitux

Η θεραπεία σας με Erbitux γίνεται υπό την επίβλεψη γιατρού έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων. Κατά τη διάρκεια κάθε έγχυσης και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά, η κατάστασή σας θα ελέγχεται τακτικά για πρώιμα σημεία πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την έγχυση.

Πριν από τη θεραπεία

Πριν από την πρώτη δόση, θα πάρετε αντιαλλεργικό φάρμακο με σκοπό τη μείωση του κινδύνου αλλεργικής αντίδρασης. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν αυτό το προ-θεραπευτικό μέτρο είναι απαραίτητο για μετέπειτα δόσεις.

Δοσολογία και χορήγηση

Συνήθως πραγματοποιείται έγχυση (στάγδην) σε φλέβα με Erbitux. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή για σας δόση του Erbitux. Η δόση του Erbitux εξαρτάται από το εμβαδόν της σωματικής σας επιφάνειας και εξαρτάται από το εάν λαμβάνετε το Erbitux είτε μία φορά την εβδομάδα είτε κάθε δύο εβδομάδες.

Εβδομαδιαία έγχυση για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η πρώτη δόση (400 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 2 ώρες. Κάθε επόμενη δόση (250 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 1 ώρα.

Έγχυση κάθε δύο εβδομάδες για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η δόση του Erbitux (500 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 2 ώρες.

Λεπτομερείς οδηγίες προς το γιατρό ή το νοσηλευτικό προσωπικό σχετικά με την προετοιμασία της έγχυσης Erbitux συμπεριλαμβάνονται στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης (βλ. «Οδηγίες χειρισμού»).

Διάρκεια της θεραπείας

Έγχυση με Erbitux συνήθως πραγματοποιείται μία φορά την εβδομάδα. Η διάρκεια της θεραπείας μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη νόσο σας, καθώς και από άτομο σε άτομο, επομένως ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας σχετικά με το χρονικό διάστημα για το οποίο θα παίρνετε Erbitux.

Συνδυασμός με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, αυτά τα φάρμακα πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον 1 ώρα μετά από το τέλος της έγχυσης Erbitux.

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, η θεραπεία με Erbitux συνήθως αρχίζει μία εβδομάδα πριν από την ακτινοθεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του Erbitux είναι ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση και ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα:

Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση

Περισσότεροι από 10 στους 100 ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση, ενώ σε περισσότερους από 1 στους 100 ασθενείς αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι αλλεργικής φύσεως. Αυτές κανονικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, εντός 1 ώρας μετά από αυτήν, ή μπορεί κάποιες φορές και μετά από αυτό το χρονικό διάστημα.

Ήπιες ή μέτριες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβάνουν:

- πυρετό
- ρίγος
- ζάλη
- αναπνευστική δυσχέρεια

Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να αντιμετωπίσει αυτά τα συμπτώματα με μείωση του ρυθμού έγχυσης του Erbitux.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση συμπεριλαμβάνουν:

- σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια με γρήγορη ανάπτυξη
- κνίδωση
- λιποθυμία
- στηθάγχη (σύμπτωμα των παρενεργειών στην καρδιά σας)

Σε περίπτωση εμφάνισης τέτοιων συμπτωμάτων, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένων και καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή σε σπάνιες περιπτώσεις, και απαιτούν άμεση αντιμετώπιση. Η θεραπεία με Erbitux πρέπει τότε να διακοπεί.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα

Περισσότεροι από 80 στους 100 ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα. Σε περίπου 15 στους 100 ασθενείς αυτές οι δερματικές αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζονται εντός των πρώτων τριών εβδομάδων θεραπείας. Συνήθως εξαφανίζονται με την πάροδο του χρόνου μετά το τέλος της θεραπείας με Erbitux.

Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν το δέρμα συμπεριλαμβάνουν:

- μεταβολές του δέρματος όμοιες με ακμή
- κνησμό
- ξηροδερμία
- απολέπιση
- υπερβολική τριχοφυΐα
- διαταραχές των ονύχων, για παράδειγμα, φλεγμονή της κοίτης των ονύχων

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα), ασθενείς είναι πιθανό να παρουσιάσουν φυσαλίδες ή απολέπιση του δέρματος, τα οποία μπορεί να υποδεικνύουν μια σοβαρή δερματική αντίδραση που ονομάζεται “σύνδρομο Stevens-Johnson”. **Εάν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**, διότι αυτά τα σημεία μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή.

Εάν παρατηρήσετε άλλες εκτεταμένες δερματικές αλλοιώσεις, ενημερώστε το γιατρό σας το συντομότερο δυνατόν διότι η δόση του Erbitux ή ο χρόνος μεταξύ των εγχύσεων μπορεί να χρειάζεται τροποποίηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία χρειάζεται να διακοπεί σε περίπτωση επανεμφάνισης των δερματικών αντιδράσεων μετά από αρκετές μειώσεις δόσεων.

Σε περίπτωση που παρατηρήσετε επιδείνωση υπάρχοντων δερματικών προβλημάτων, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ειδικά εάν παρουσιαστούν επίσης γενικά συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετός ή κόπωση. Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να είναι ενδεικτικά δερματικής λοίμωξης, η οποία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούν τους πνεύμονες

Σε όχι συχνές περιπτώσεις (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα), οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν φλεγμονή των πνευμόνων (που ονομάζεται διάμεση πνευμονική νόσος), η οποία μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες συμπεριλαμβανομένων καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή.

Εάν παρατηρήσετε συμπτώματα όπως εμφάνιση ή επιδείνωση αναπνευστικών δυσκολιών, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως, ειδικά εάν παρουσιάσετε επίσης βήχα ή πυρετό. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει εάν η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- φλεγμονή της εσωτερικής στοιβάδας του εντέρου, στόματος και μύτης (σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρή), η οποία μπορεί να προκαλέσει ρινορραγία σε ορισμένους ασθενείς
- μείωση των επιπέδων μαγνησίου στο αίμα
- αύξηση στα επίπεδα ορισμένων ηπατικών ενζύμων στο αίμα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)

- πονοκέφαλος
- κόπωση
- ερεθισμός και ερυθρότητα των οφθαλμών (επιπεφυκίτιδα)
- διάρροια
- αφυδάτωση που μπορεί να οφείλεται σε διάρροια ή σε μειωμένη πρόσληψη υγρών

- ναυτία
- έμετος
- απώλεια όρεξης, που οδηγεί σε μείωση του βάρους
- μείωση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα)

- θρόμβοι στις φλέβες των κάτω άκρων
- θρόμβοι στους πνεύμονες
- φλεγμονή των βλεφάρων ή του πρόσθιου μέρους (κερατοειδής χιτώνας) του οφθαλμού

Ανεπιθύμητες ενέργειες των οποίων η συχνότητα είναι μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Φλεγμονή της επένδυσης του εγκεφάλου (άσηπτη μηνιγγίτιδα)

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνδυασμό με άλλες αντικαρκινικές θεραπείες

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιάσετε μπορεί επίσης να σχετίζονται με το συνδυασμό ή με τα άλλα φάρμακα. Επομένως, παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης το φύλλο οδηγιών χρήσης των άλλων φαρμάκων.

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με αντικαρκινικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένης της πλατίνας, το πιθανότερο είναι ότι ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μπορεί να μειωθεί. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε λοιμώδεις επιπλοκές συμπεριλαμβανομένων και καταστάσεων απειλητικών για τη ζωή, ειδικά εάν παρουσιάζετε δερματικές αντιδράσεις, φλεγμονή της εσωτερικής στοιβάδας των εντέρων και του στόματος ή διάρροια. **Συνεπώς, εάν παρουσιαστούν γενικά συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετός ή κόπωση, ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

Εάν παίρνετε Erbitux σε συνδυασμό με ένα αντικαρκινικό φάρμακο που περιέχει φθοροπυριμιδίνες, είναι πιθανό να παρουσιάσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτό το άλλο φάρμακο:

- στηθάγχη
- καρδιακή προσβολή
- καρδιακή ανεπάρκεια
- ερυθρότητα και οίδημα στις παλάμες των χεριών ή στα πέλματα των ποδιών που μπορεί να προκαλέσουν ξεφλούδισμα του δέρματος (σύνδρομο χεριών-ποδιών)

Εάν παίρνετε Erbitux με ακτινοθεραπεία, ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να παρουσιάσετε μπορεί επίσης να σχετίζονται με αυτό το συνδυασμό, όπως:

- φλεγμονή της εσωτερικής στοιβάδας των εντέρων και του στόματος
- δερματικές αντιδράσεις χαρακτηριστικές της ακτινοθεραπείας
- δυσχέρεια στην κατάποση
- μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Erbitux

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Αφού ανοιχθεί, το Erbitux προορίζεται για άμεση χρήση.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Erbitux

- Η δραστική ουσία είναι το cetuximab.
Κάθε ml του διαλύματος για έγχυση περιέχει 5 mg cetuximab.
Κάθε φιαλίδιο των 20 ml περιέχει 100 mg cetuximab.
Κάθε φιαλίδιο των 100 ml περιέχει 500 mg cetuximab.
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, γλυκίνη, polysorbate 80, μονοένυδρο κιτρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Erbitux και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Erbitux 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση παρέχεται σε φιαλίδια που περιέχουν 20 ml ή 100 ml. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλα τα φιαλίδια.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες υγείας:

Οδηγίες χειρισμού

Το Erbitux μπορεί να χορηγηθεί μέσω βραδείας στάγδην έγχυσης (βαρύτητας), αντλίας έγχυσης ή αντλίας σύριγγας. Επειδή το Erbitux είναι συμβατό μόνο με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση, δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται ενδοφλέβια. Για την έγχυση πρέπει να χρησιμοποιηθεί ξεχωριστή γραμμή έγχυσης και η γραμμή πρέπει να εκπλυθεί με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για ένεση στο τέλος της έγχυσης.

Το Erbitux 5 mg/ml είναι συμβατό

- με σάκκους πολυαιθυλενίου (PE), οξικού αιθυλοβινυλεστέρα (EVA) ή πολυβινυλοχλωριδίου (PVC),
- με σετ έγχυσης πολυαιθυλενίου (PE), πολυουρεθάνης (PUR), οξικού αιθυλοβινυλεστέρα (EVA), θερμοπλαστικού πολυολεφίνης (TP) ή πολυβινυλοχλωριδίου (PVC),
- με σύριγγες πολυπροπυλενίου (PP) για αντλία σύριγγας.

Το Erbitux 5 mg/ml είναι χημικά και φυσικά σταθερό για μέχρι 48 ώρες στους 25°C, εάν το διάλυμα προετοιμαστεί όπως περιγράφεται παρακάτω. Ωστόσο, επειδή δεν περιέχει αντιμικροβιακό συντηρητικό ή βακτηριοστατικό παράγοντα, προορίζεται για άμεση χρήση. Η προετοιμασία της έγχυσης πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή ώστε να διασφαλίζονται συνθήκες ασηψίας κατά το χειρισμό. Η προετοιμασία του Erbitux 5 mg/ml πρέπει να γίνεται ως εξής:

- Για χορήγηση με αντλία έγχυσης ή βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) (αραιωμένο με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%)): Πάρτε ένα σάκκο έγχυσης κατάλληλου μεγέθους με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Αφαιρέστε επαρκή όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου από το σάκκο έγχυσης, χρησιμοποιώντας μια κατάλληλα αποστειρωμένη σύριγγα με κατάλληλη βελόνη. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Μεταφέρετε το Erbitux στον προετοιμασμένο σάκκο έγχυσης. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να επιτύχετε τον υπολογισμένο όγκο. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης και γεμίστε τη με το αραιωμένο Erbitux πριν την έναρξη της έγχυσης. Χρησιμοποιήστε μία βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) ή μία αντλία έγχυσης για τη χορήγηση.

Εβδομαδιαία έγχυση για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η πρώτη δόση (400 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 2 ώρες. Κάθε επόμενη δόση (250 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 1 ώρα με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό.

Έγχυση κάθε δύο εβδομάδες για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η αρχική και οι επόμενες δόσεις (500 mg/m² σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης περίπου 2 ωρών με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό.

- Για χορήγηση με αντλία έγχυσης ή βραδεία στάγδην έγχυση (βαρύτητας) (μη αραιωμένο): Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα (ελάχιστο 50 ml) και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Μεταφέρετε το Erbitux σε αποστειρωμένο εκκενωμένο περιέκτη ή σάκκο. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να επιτύχετε τον υπολογισμένο όγκο. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης και γεμίστε τη με Erbitux πριν την έναρξη της έγχυσης.

Εβδομαδιαία έγχυση για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η πρώτη δόση (400 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 2 ώρες. Κάθε επόμενη δόση (250 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 1 ώρα με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό .

Έγχυση κάθε δύο εβδομάδες για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η αρχική και οι επόμενες δόσεις (500 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης περίπου 2 ωρών με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό .

- Για χορήγηση με αντλία σύριγγας: Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux. Πάρτε μία κατάλληλη αποστειρωμένη σύριγγα και προσαρτήστε την κατάλληλη βελόνη. Αντλήστε τον απαιτούμενο όγκο Erbitux από ένα φιαλίδιο. Αφαιρέστε τη βελόνη και εισάγετε τη σύριγγα στην αντλία σύριγγας. Συνδέστε τη γραμμή έγχυσης στη σύριγγα και αρχίστε την έγχυση αφού γεμίσετε τη γραμμή με Erbitux ή με αποστειρωμένο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να εγχυθεί ο υπολογισμένος όγκος.

Εβδομαδιαία έγχυση για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η πρώτη δόση (400 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 2 ώρες. Κάθε επόμενη δόση (250 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης κατά προσέγγιση 1 ώρα με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό .

Έγχυση κάθε δύο εβδομάδες για τη θεραπεία του καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων της κεφαλής και του τραχήλου, εάν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντικαρκινικά φάρμακα, και του μεταστατικού καρκίνου του παχέος εντέρου:

Η αρχική και οι επόμενες δόσεις (500 mg/m^2 σωματικής επιφάνειας) είναι με διάρκεια έγχυσης περίπου 2 ωρών με ρυθμό έγχυσης όχι ταχύτερο από 10 mg/λεπτό .