

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Erbix 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml soluție perfuzabilă conține cetuximab 5 mg.

Fiecare flacon a 20 ml conține cetuximab 100 mg.

Fiecare flacon a 100 ml conține cetuximab 500 mg.

Cetuximab este un anticorp monoclonal chimeric de tip IgG₁ produs într-o linie de celule de mamifer (Sp2/0) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Erbix este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer colorectal metastatic care prezintă gena RAS de tip sălbatic și care exprimă receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE)

- în asociere cu chimioterapie pe bază de irinotecan,
- ca tratament de primă linie, în asociere cu FOLFOX,
- în monoterapie la pacienții la care terapia pe bază de oxaliplatină și irinotecan a eșuat și care prezintă intoleranță la irinotecan.

Pentru detalii, vezi pct. 5.1.

Erbix este indicat pentru tratamentul pacienților cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

- în asociere cu radioterapia pentru boala local avansată,
- în asociere cu chimioterapia pe bază de platină pentru boala recurentă și/sau metastatică.

4.2 Doze și mod de administrare

Erbix trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Este necesară monitorizarea strictă în timpul perfuziei și cel puțin o oră după terminarea perfuziei. Trebuie asigurată disponibilitatea echipamentului de resuscitare.

Doze

Înainte de prima perfuzie, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu un antihistaminic și un corticosteroid cu cel puțin o oră înainte de administrarea cetuximabului. Această premedicație este recomandată înaintea tuturor perfuziilor ulterioare.

În toate indicațiile, Erbix se administrează o dată pe săptămână. Doza inițială este de 400 mg cetuximab pe m² de suprafață corporală. Fiecare dintre dozele săptămânale ulterioare este de câte 250 mg cetuximab pe m².

Cancer colorectal

La pacienții cu cancer colorectal metastatic, cetuximab este utilizat în asociere cu chimioterapie sau în monoterapie (vezi pct. 5.1). Înainte de inițierea tratamentului cu Erbitux este necesară demonstrarea existenței statusului RAS (KRAS și NRAS) de tip sălbatic. Statusul mutațiilor trebuie determinat de către un laborator cu experiență care utilizează metode de testare validate pentru detectarea mutațiilor KRAS și NRAS (exoni 2, 3 și 4) (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Pentru dozajul sau modificările dozelor recomandate în cazul medicamentelor chimioterapice administrate concomitent, a se vedea Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru aceste medicamente. Ele nu trebuie administrate mai devreme de o oră de la terminarea perfuziei cu cetuximab.

Se recomandă continuarea tratamentului cu cetuximab până când se observă progresia bolii subiacente.

Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

La pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului, local avansat, cetuximab este utilizat în asociere cu radioterapia. Se recomandă începerea tratamentului cu cetuximab cu o săptămână înaintea radioterapiei și continuarea tratamentului cu cetuximab până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

La pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului, recurent și/sau metastatic, cetuximab este utilizat în asociere cu chimioterapie pe bază de platină, urmat de cetuximab sub formă de terapie de întreținere până la progresia bolii (vezi pct. 5.1). Chimioterapia nu trebuie administrată mai devreme de o oră de la terminarea perfuziei cu cetuximab.

Grupe speciale de pacienți

Până în prezent s-au investigat numai pacienții cu funcție renală și hepatică adecvată (vezi pct. 4.4).

Cetuximab nu a fost studiat la pacienții cu tulburări hematologice preexistente (vezi pct. 4.4).

Nu este necesară ajustarea dozei la persoanele în vârstă, dar experiența este limitată la pacienții cu vârsta de 75 ani sau peste.

Copii și adolescenți

Cetuximab nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicațiile aprobate.

Mod de administrare

Erbitux 5 mg/ml se administrează intravenos, cu ajutorul unei pompe de perfuzie, al unui picurător gravitațional sau al unui injectomat (pentru instrucțiuni privind manipularea, vezi pct. 6.6.).

Doza inițială trebuie administrată lent, iar viteza perfuziei nu trebuie să depășească 5 mg/min (vezi pct. 4.4). Se recomandă o durată de perfuzie de 120 minute. Pentru dozele săptămânale ulterioare, se recomandă o durată de perfuzie de 60 minute. Rata de perfuzie nu trebuie să depășească 10 mg/min.

4.3 Contraindicații

Erbitux este contraindicat la pacienții cu antecedente cunoscute de reacții severe (gradul 3 sau 4) de hipersensibilitate la cetuximab.

Asocierea Erbitux cu scheme chimioterapice care conțin oxaliplatină este contraindicată la pacienții cu cancer colorectal metastatic (CCRM) care prezintă gena RAS cu mutații sau la care statusul genei RAS nu este cunoscut (vezi și pct. 4.4).

Înainte de începerea tratamentului combinat, trebuie avute în vedere contraindicațiile pentru medicamentele chimioterapice utilizate concomitent sau pentru radioterapie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții adverse legate de perfuzie, inclusiv reacții anafilactice

Reacțiile severe legate de perfuzie, inclusiv reacții anafilactice, pot apărea frecvent, în unele cazuri având evoluție letală. Apariția unei reacții severe legate de perfuzie impune întreruperea imediată și definitivă a terapiei cu cetuximab și poate necesita tratament de urgență. Unele dintre aceste reacții pot fi de natură anafilactică sau anafilactoidă sau pot reprezenta un sindrom de eliberare de citokine (SEC). Simptomele pot apărea în timpul primei perfuzii și în interval de până la câteva ore după aceea sau în timpul perfuziilor ulterioare. Se recomandă ca pacienții să fie atenționați despre posibilitatea unui astfel de debut tardiv și să fie sfătuiți să își contacteze medicul, dacă apar simptomele sau semnele unei reacții legate de perfuzie. Simptomele pot include bronhospasmul, urticaria, creșterea sau scăderea presiunii arteriale, pierderea conștienței sau șocul. În cazuri rare s-au observat angină pectorală, infarct miocardic sau stop cardiac.

Pot apărea reacții anafilactice chiar și în câteva minute de la administrarea primei perfuzii, de exemplu din cauza reactivității încrucișate a anticorpilor IgE sintetizați anterior la contactul cu cetuximab. Aceste reacții se asociază frecvent cu bronhospasm și urticarie. Acestea pot apărea în pofida utilizării premedicației.

Riscul de reacții anafilactice este mult mai crescut la pacienții cu antecedente de alergii la carnea roșie sau la mușcăturile de căpușă sau cu rezultate pozitive la testele pentru anticorpi IgE împotriva cetuximabului (α -1-3-galactoză). La acești pacienți, cetuximabul trebuie administrat numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, care să includă tratamentele alternative și numai sub supravegherea atentă a personalului bine instruit, având echipament de resuscitare pregătit.

Prima doză trebuie administrată lent, iar viteza nu trebuie să depășească 5 mg/min, în timp ce se monitorizează îndeaproape toate semnele vitale, timp de cel puțin două ore. Dacă în timpul primei perfuzii apare o reacție asociată perfuziei în primele 15 minute, perfuzia trebuie oprită. Trebuie efectuată o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc, inclusiv cu luarea în considerare a prezenței la pacient a anticorpilor IgE sintetizați anterior, înainte de administrarea unei perfuzii ulterioare.

Dacă apare o reacție asociată perfuziei mai târziu în timpul acesteia sau la o perfuzie ulterioară, măsurile care trebuie luate depind de severitatea reacției:

- a) Grad 1: se continuă administrarea lentă a perfuziei, sub supraveghere atentă
- b) Grad 2: se continuă administrarea lentă a perfuziei și se administrează imediat tratament pentru simptome
- c) Grad 3 și 4: se oprește imediat perfuzia, se tratează intens simptomele, iar utilizarea ulterioară de cetuximab devine contraindicată

Sindromul de eliberare de citokine (SEC) apare de obicei în interval de o oră de la administrarea perfuziei și se asociază mai puțin frecvent cu bronhospasmul și urticaria. Severitatea SEC atinge un nivel maxim, în mod normal, la administrarea primei perfuzii.

Reacțiile ușoare sau moderate legate de perfuzie sunt foarte frecvente, incluzând simptome cum sunt febră, frisoane, amețeli sau dispnee, care pot apărea în special în timpul sau la scurt timp după prima perfuzie cu cetuximab. Dacă pacientul prezintă o reacție ușoară sau moderată legată de perfuzie, rata de perfuzie poate fi scăzută. Se recomandă menținerea acestei rate scăzute de perfuzie pentru toate perfuziile ulterioare.

Este necesară monitorizarea cu atenție a pacienților, în special în timpul primei administrări. Se recomandă atenție deosebită în cazul pacienților cu un status redus al performanțelor fizice și cu patologie cardio-pulmonară preexistentă.

Tulburări respiratorii

S-au raportat cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI), incluzând cazuri letale, majoritatea pacienților provenind din populația japoneză.

În cazurile letale au existat frecvent factori de confuzie sau contributivi, cum este chimioterapia concomitentă, cunoscută a fi asociată cu BPI, și patologie pulmonară preexistentă. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție. În cazul unor simptome (cum ar fi dispnee, tuse, febră) sau semne radiologice care sugerează BPI, trebuie să fie efectuată cu promptitudine o investigație în scop diagnostic.

În cazul diagnosticării unei boli pulmonare interstițiale, tratamentul cu cetuximab trebuie întrerupt, iar pacientul trebuie tratat în mod corespunzător.

Reacții cutanate

Principalele reacții adverse la cetuximab sunt reacțiile cutanate, care pot deveni severe, în special în asociere cu chimioterapia. Riscul de infecții secundare (în special bacteriene) este crescut și au fost raportate cazuri de infecție stafilococică asociată cu descumare cutanată, fasceită necrozantă și sepsis, în unele cazuri cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Reacțiile cutanate sunt foarte frecvente și poate fi necesară întreruperea sau oprirea tratamentului. Conform recomandărilor din practica clinică, trebuie luate în considerare utilizarea preventivă a tetraciclinelor cu administrare orală (6 – 8 săptămâni) și aplicarea topică de hidrocortizon cremă 1% împreună cu o componentă hidratantă. Pentru tratarea reacțiilor cutanate s-au utilizat corticosteroizi topici cu potență medie până la mare sau tetraciline cu administrare orală.

Dacă pacientul prezintă o reacție cutanată intolerabilă sau severă (\geq gradul 3; Criteriile de Terminologie Uzuale pentru Evenimente Adverse, CTUEA), terapia cu cetuximab trebuie întreruptă. Tratamentul poate fi reluat numai dacă reacția s-a redus la gradul 2.

Dacă reacția cutanată severă a apărut pentru prima dată, tratamentul poate fi reluat fără nici o modificare a regimului de dozaj.

La a doua și a treia apariție a reacțiilor cutanate severe, terapia cu cetuximab trebuie din nou întreruptă. Tratamentul poate fi reluat cu o doză mică (200 mg/m² după a doua apariție și 150 mg/m² după a treia apariție) numai dacă reacția s-a redus la gradul 2.

Dacă reacțiile cutanate severe apar pentru a patra oară sau nu se reduc la gradul 2 în timpul întreruperii temporare a tratamentului, se impune întreruperea definitivă a tratamentului cu cetuximab.

Tulburări electrolitice

Scăderea progresivă a concentrațiilor serice de magneziu apare frecvent și poate determina apariția unei hipomagnezemii severe. Hipomagnezemia este reversibilă după întreruperea administrării de cetuximab. În plus, hipokaliemia poate apărea ca o consecință a diareei. Poate apărea, de asemenea, hipocalcemia; frecvența episoadelor de hipocalcemie severă poate crește în special în cazul asocierii cu chimioterapia pe bază de platină.

Se recomandă determinarea concentrațiilor serice de electroliți înaintea tratamentului cu cetuximab și periodic în timpul tratamentului. Se recomandă instituirea unui tratament de substituție electrolitică, în funcție de necesități.

Neutropenia și complicațiile asociate determinate de infecții

Pacienții care primesc cetuximab în asociere cu chimioterapia pe bază de platină prezintă un risc crescut de apariție a neutropeniei severe, care poate duce la apariția unor ulterioare complicații infecțioase cum ar fi neutropenie febrilă, pneumonie sau sepsis. Se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți, în special a celor care prezintă leziuni cutanate, mucozită sau diaree, care pot facilita apariția infecțiilor (vezi pct. 4.8).

Tulburări cardiovasculare

S-a observat o frecvență crescută a unor evenimente cardiovasculare severe și uneori letale, precum și a deceselor în urma tratamentului în cazul tratamentului cancerului pulmonar cu celule non mici, al carcinomului cu celule scuamoase al capului și gâtului și al carcinomului colorectal. În unele studii s-a observat o corelație cu vârsta ≥ 65 de ani sau cu statusul performanțelor fizice. Când se prescrie cetuximab trebuie să se țină cont de statusul cardiovascular și al performanțelor fizice ale pacienților și de administrarea concomitentă de compuși cardiotoxici, cum sunt fluoropirimidinele.

Tulburări oculare

Pacienții care prezintă semne și simptome care sugerează cheratita, cum sunt: inflamare oculară, lăcrimare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, dureri oculare și/sau înroșire a ochilor, sub formă acută sau care se agravează, trebuie trimiși imediat la un medic oftalmolog.

Dacă se confirmă diagnosticul de cheratită ulcerativă, tratamentul cu cetuximab trebuie întrerupt sau oprit. Dacă se diagnostichează cheratita, beneficiile și riscurile continuării tratamentului trebuie atent evaluate.

Cetuximab trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu antecedente de cheratită, cheratită ulcerativă sau xeroftalmie severă. De asemenea, utilizarea lentilelor de contact este un factor de risc pentru cheratită și ulceratie.

Pacienți cu cancer colorectal ale căror tumori prezintă mutații ale genei RAS

Cetuximab nu trebuie utilizat în tratamentul pacienților cu cancer colorectal ale căror tumori conțin mutații ale genei RAS sau pentru care nu se cunoaște statusul RAS al tumorii. Rezultatele provenite din studii clinice au demonstrat un profil beneficiu-risc nefavorabil în cazul tumorilor care conțin mutații ale genei RAS. În mod special, la acești pacienți s-au observat efecte negative asupra timpului de supraviețuire fără progresia bolii (SFPB) și a timpului total de supraviețuire (SG) la administrarea ca adjuvant la tratamentul cu FOLFOX4 (vezi pct. 5.1).

S-au raportat, de asemenea, constatări similare la administrarea cetuximab ca adjuvant la tratamentul cu XELOX în asociere cu bevacizumab (CAIRO2). Totuși, în acest studiu nu s-au demonstrat nici efecte pozitive asupra SFPB sau SG la pacienții cu tumori cu genă KRAS de tip sălbatic.

Grupe speciale de pacienți

Până în prezent au fost investigați doar pacienții cu funcție renală și hepatică adecvată (concentrația plasmatică a creatininei $\leq 1,5$ ori limita superioară a normalului, concentrațiile plasmatice ale transaminazelor ≤ 5 ori limita superioară a normalului și concentrația plasmatică a bilirubinei $\leq 1,5$ ori limita superioară a normalului).

Cetuximab nu a fost studiat la pacienții care au prezentat una sau mai multe dintre următoarele valori ale parametrilor de laborator:

- hemoglobina < 9 g/dl
- număr de leucocite $< 3000/\text{mm}^3$
- număr absolut de neutrofile $< 1500/\text{mm}^3$
- număr de trombocite $< 100000/\text{mm}^3$

Există o experiență limitată privind utilizarea cetuximabului în asociere cu radioterapia în cancerul colorectal.

Copii și adolescenți

Eficacitatea cetuximabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită. Nu au fost identificate semnale noi privind siguranța la copii și adolescenți din datele raportate într-un studiu de fază I.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

În cazul asocierii cu chimioterapia pe bază de platină poate crește frecvența cazurilor de leucopenie severă sau neutropenie severă, ducând astfel la o incidență mai mare a complicațiilor infecțioase cum ar fi neutropenie febrilă, pneumonie și sepsis, prin comparație cu chimioterapia pe bază de platină, administrată ca monoterapie (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării concomitente cu fluoropirimidine, s-a observat creșterea frecvenței ischemiei cardiace, inclusiv a infarctului miocardic și insuficienței cardiace congestive, precum și a frecvenței sindromului mână-picior (eritrodisestezie palmo-plantară) comparativ cu fluoropirimidinele.

În cazul asocierii cu capecitabină și oxaliplatină (XELOX), frecvența cazurilor de diaree severă poate fi crescută.

Un studiu convențional privind interacțiunile a arătat că proprietățile farmacocinetice ale cetuximabului rămân nemodificate în cazul administrării concomitente a unei doze unice de irinotecan (350 mg/m² de suprafață corporală). În mod similar, proprietățile farmacocinetice ale irinotecanului au rămas nemodificate în cazul administrării concomitente de cetuximab.

La om, nu s-au efectuat alte studii convenționale privind interacțiunile cetuximabului cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

RFCE este implicat în dezvoltarea fetală. Un număr limitat de observații la animale indică un transfer placentar al cetuximabului și s-a constatat că alți anticorpi de tip IgG₁ traversează bariera fetoplacentară. Datele obținute la animale nu au evidențiat teratogenitate. Cu toate acestea, s-a observat o incidență crescută a avorturilor, dependentă de doză (vezi pct. 5.3). Nu sunt disponibile date suficiente de la femeile gravide sau care alăptează.

Se recomandă insistent ca Erbitux să fie administrat în timpul sarcinii sau la orice femeie care nu utilizează metode adecvate de contracepție numai dacă beneficiul potențial pentru mamă justifică eventualele riscuri pentru făt.

Alăptarea

Femeilor li se recomandă să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Erbitux și timp de 2 luni de la administrarea ultimei doze, deoarece nu se cunoaște dacă cetuximab se excretă în laptele matern.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul cetuximabului asupra fertilității la om. Nu au fost evaluate efectele asupra fertilității la ambele sexe în studii specifice la animale (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă în urma tratamentului pacienții prezintă simptome care le afectează capacitatea de concentrare și reacție, acestora li se recomandă să nu conducă sau să nu folosească utilaje până la diminuarea efectului medicamentului.

4.8 Reacții adverse

Principalele reacții adverse ale cetuximabului sunt reacțiile cutanate, care apar la peste 80% din pacienți, hipomagnezemia, care apare la peste 10% din pacienți și reacțiile legate de perfuzie, care se manifestă prin simptome ușoare până la moderate la mai mult de 10% din pacienți și simptome severe la mai mult de 1% din pacienți.

Următoarele definiții se referă la terminologia privind frecvența, utilizată în continuare:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Un asterisc (*) indică faptul că informații suplimentare cu privire la reacțiile adverse respective sunt furnizate sub tabel.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvente:

Hipomagnezemie (vezi pct. 4.4).

Frecvente:

Deshidratare, în special datorată diareei sau mucozitei; hipocalcemie (vezi pct. 4.4); anorexie care poate duce la scădere ponderală.

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente:

Cefalee.

Cu frecvență necunoscută:

Meningită aseptică.

Tulburări oculare

Frecvente:

Conjunctivită.

Mai puțin frecvente:

Blefarită; cheratită.

Tulburări vasculare

Mai puțin frecvente:

Tromboză venoasă profundă.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente:

Embolie pulmonară; boală pulmonară interstițială, care poate fi letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente:

Diaree; greață; vărsături.

Tulburări hepatobiliare

Foarte frecvente: Creșteri ale valorilor concentrațiilor enzimelor hepatice (ASAT, ALAT, FA).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Foarte frecvente: Reacții cutanate*.
Foarte rare: Sindrom Steven-Johnson/Necroliză epidermică toxică.
Cu frecvență necunoscută: Suprainfecția leziunilor cutanate*.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte frecvente: Reacții ușoare sau moderate legate de perfuzie (vezi pct. 4.4); mucozită, în unele cazuri severă. Mucozita poate duce la epistaxis.
Frecvente: Reacții severe legate de perfuzie, în unele cazuri având evoluție letală (vezi pct. 4.4); oboseală.

Informații suplimentare

În general, nu s-au observat diferențe semnificative clinic legate de sex.

Reacții adverse legate de perfuzie

Reacțiile ușoare sau moderate legate de perfuzie sunt foarte frecvente, incluzând simptome cum sunt febră, frisoane, amețeli sau dispnee, care pot apărea în special în timpul sau la scurt timp după prima perfuzie cu cetuximab.

Reacțiile severe legate de perfuzie pot apărea frecvent, în cazuri rare având evoluție letală. Ele se dezvoltă de obicei în decursul primei ore a perfuziei inițiale cu cetuximab, dar pot apărea după câteva ore sau după perfuziile ulterioare. Deși mecanismul de producere nu a fost identificat, unele dintre aceste reacții pot fi de natură anafilactoidă/anafilactică și pot include simptome cum sunt bronhospasmul, urticaria, creșterea sau scăderea presiunii arteriale, pierderea conștienței sau șocul. În cazuri rare s-au observat angină pectorală, infarct miocardic sau stop cardiac.

Pentru abordarea clinică a reacțiilor legate de perfuzie, vezi pct. 4.4.

Reacții cutanate

Reacțiile cutanate pot apărea la peste 80% dintre pacienți și se prezintă, în principal, sub forma unei erupții cutanate acneiforme și/sau, mai puțin frecvent, sub formă de prurit, piele uscată, descumare, hipertricoză sau afecțiuni ale unghiilor (de exemplu paronichie). Aproximativ 15% dintre reacțiile cutanate sunt severe, incluzând cazuri izolate de necroză cutanată. Majoritatea reacțiilor cutanate apar în timpul primelor trei săptămâni de tratament. Ele se vindecă în timp, în general fără sechele, după întreruperea tratamentului și dacă sunt respectate recomandările privind ajustarea regimului de dozaj (vezi pct. 4.4).

Leziunile cutanate induse de cetuximab pot expune pacientul la suprainfecții (de exemplu cu *S. aureus*), care pot duce la apariția unor complicații cum sunt celulita, erizipel sau a unor complicații cu evoluție potențial letală, cum sunt infecție stafilococică asociată cu descumare cutanată, fascită necrozantă sau sepsis.

Tratamentul asociat

Când cetuximab este utilizat în asociere cu alte medicamente chimioterapice, a se vedea de asemenea Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru medicamentele respective.

În cazul asocierii cu chimioterapia pe bază de platină poate crește frecvența cazurilor de leucopenie severă sau neutropenie severă, ducând astfel la o incidență mai mare a complicațiilor infecțioase cum ar fi neutropenie febrilă, pneumonie și sepsis, prin comparație cu chimioterapia pe bază de platină, administrată ca monoterapie (vezi pct. 4.4).

În cazul administrării concomitente cu fluoropirimidine, s-a observat creșterea frecvenței ischemiei cardiace, inclusiv a infarctului miocardic și insuficienței cardiace congestive, precum și a frecvenței sindromului mână-picior (eritrodisestezie palmo-plantară) comparativ cu fluoropirimidinele.

În asociere cu radioterapia locală pentru zona capului și gâtului, reacțiile adverse suplimentare au fost cele tipice radioterapiei (cum sunt inflamații ale mucoaselor, dermatită de iradiere, disfagie sau leucopenie, prezentă mai ales sub formă de limfocitopenie). Într-un studiu clinic controlat randomizat incluzând 424 pacienți, s-a raportat apariția dermatitei severe acute de iradiere și a inflamației mucoaselor, precum și a evenimentelor legate de radioterapie, cu o frecvență ușor mai mare la pacienții cărora li s-a administrat radioterapie în asociere cu cetuximab, față de cei care au primit doar radioterapie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Până în prezent există o experiență limitată în utilizarea de doze unice mai mari de 400 mg/m² de suprafață corporală sau în administrarea de doze săptămânale mai mari de 250 mg/m² de suprafață corporală. În studiile clinice în care s-au administrat doze de până la 700 mg/m² la fiecare două săptămâni, profilul de siguranță a fost comparabil cu cel descris la pct. 4.8.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antineoplazice, anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC06

Mecanism de acțiune

Cetuximab este un anticorp monoclonal chimeric de tip IgG₁ care acționează în mod specific asupra receptorului pentru factorul de creștere epidermică (RFCE).

Căile de semnalizare ale RFCE sunt implicate în controlul supraviețuirii celulare, progresiei ciclului celular, angiogenezei, migrării celulelor și invaziei celulare/metastazei.

Cetuximab se leagă de RFCE cu o afinitate care este de aproximativ 5-10 ori mai mare decât cea a liganzilor endogeni. Cetuximab blochează legarea liganzilor endogeni de RFCE, determinând astfel inhibarea funcției receptorului. În plus, cetuximab determină internalizarea RFCE, ceea ce poate determina scăderea numărului de receptori RFCE. De asemenea, cetuximab determină inducerea unui răspuns al celulelor efectoare imune de tip citotoxic împotriva celulelor tumorale care exprimă RFCE (citotoxicitatea dependentă de anticorpi mediată celular, CDAC).

Cetuximab nu se leagă de alți receptori aparținând familiei HER.

Produsul proteic al proto-oncogenei RAS (sarcom la șobolan) are un rol central în transducția semnalului RFCE în aval. În tumori, activarea RAS de către RFCE contribuie la proliferarea crescută, mediată de RFCE, la supraviețuirea și producerea factorilor pro-angiogeni.

RAS este una dintre familiile de oncogene cel mai frecvent activate în cancerul uman. Mutațiile genelor RAS în anumite puncte susceptibile mutațiilor de la nivelul exonilor 2, 3 și 4 provoacă o activare constitutivă a proteinelor RAS, independent de semnalul RFCE.

Efecte farmacodinamice

În testele efectuate atât *in vitro*, cât și *in vivo*, cetuximab inhibă proliferarea și induce apoptoza celulelor tumorale umane care exprimă RFCE. *In vitro*, cetuximab inhibă producerea factorilor angiogeni de către celulele tumorale și blochează migrarea celulelor endoteliale. *In vivo*, cetuximab inhibă expresia factorilor angiogeni de către celulele tumorale și determină o diminuare a neovascularizației și metastazării tumorale.

Imunogenitate

Inducerea apariției anticorpilor anti-chimerici umani (AACU) este un efect de clasă al anticorpilor monoclonali chimerici. Datele actuale privind apariția AACU sunt limitate. În general, s-au observat titruri măsurabile de AACU la 3,4% dintre pacienții studiați, cu incidențe variind între 0% și 9,6% în studiile privind indicațiile terapeutice specifice. Până în prezent, nu sunt disponibile date concludente referitoare la efectul neutralizant al AACU asupra cetuximabului. Apariția AACU nu este corelată cu dezvoltarea reacțiilor de hipersensibilitate sau cu alte reacții adverse datorate cetuximabului.

Cancer colorectal

Pentru determinarea imunohistochimică a exprimării de RFCE în materialul tumoral s-a utilizat un test diagnostic (EGFR pharmDx). S-a considerat că o tumoră exprimă RFCE dacă poate fi identificată o singură celulă colorată. Aproximativ 75% dintre pacienții cu cancer colorectal metastatic investigați în vederea includerii în studiile clinice au avut o tumoră care exprima RFCE și au fost astfel considerați adecvați pentru tratamentul cu cetuximab. Eficacitatea și siguranța cetuximabului nu au fost investigate la pacienții cu tumori la care RFCE nu a putut fi detectat.

Datele provenite din studii demonstrează că pacienții cu cancer colorectal metastatic și cu activarea mutațiilor genei RAS au posibilități foarte scăzute de a beneficia de pe urma tratamentului cu cetuximab sau de asocierea cetuximabului cu chimioterapia și că administrarea cetuximab ca adjuvant la tratamentul cu FOLFOX4 a evidențiat un efect negativ semnificativ asupra timpului de supraviețuire fără progresia bolii (SFPB).

Cetuximab în monoterapie sau în asociere cu chimioterapie a fost investigat în 5 studii clinice controlate, randomizate și în unele studii suplimentare. Cele 5 studii randomizate au inclus un număr total de 3734 pacienți cu cancer colorectal metastatic, la care expresia RFCE a fost detectabilă și care au avut un indice de performanță fizică ECOG ≤ 2 . Cea mai mare parte a pacienților au avut un indice de performanță fizică ECOG ≤ 1 . În toate studiile, cetuximab a fost administrat conform descrierii de la pct. 4.2.

În 4 dintre studiile randomizate controlate (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 și CA225025), statusul exonului 2 al genei KRAS a fost recunoscut ca factor predictiv pentru tratamentul cu cetuximab. Statusul mutațiilor genei KRAS a fost disponibil pentru 2072 pacienți. În cadrul studiilor EMR 62 202-013 și EMR 62 202-047 s-au efectuat analize suplimentare post-hoc care au determinat, de asemenea, prezența de mutații ale genelor RAS (NRAS și KRAS), altele decât cele de la nivelul exonului 2 al genei KRAS. Numai în studiul EMR 62 202-007 nu a fost posibilă o analiză post-hoc.

În plus, cetuximab a fost investigat în asociere cu chimioterapie într-un studiu de fază III controlat, randomizat, inițiat de către investigator (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or

Intermittent chemotherapy) (chimioterapie continuă plus cetuximab sau chimioterapie intermitentă). În acest studiu, expresia RFCE nu a reprezentat un criteriu de includere. Material tumoral de la aproximativ 81% dintre pacienți a fost analizat retrospectiv în vederea stabilirii expresiei genei KRAS.

FIRE-3, un studiu clinic de fază III sponsorizat de investigator, a comparat tratamentul cu FOLFIRI în asociere fie cu cetuximab, fie cu bevacizumab în tratamentul de primă linie la pacienți cu CCRm care prezintă exonul 2 al genei KRAS de tip sălbatic. Au fost evaluate post-hoc analize suplimentare privind mutațiile genelor RAS, altele decât la nivelul exonului 2 al genei KRAS.

Cetuximab în asociere cu chimioterapie

- EMR 62 202-013: Acest studiu randomizat, efectuat la pacienți cu cancer colorectal metastatic care nu au primit anterior tratament pentru boala metastatică, a comparat asocierea cetuximab și irinotecan plus 5-fluorouracil/acid folic (FOLFIRI) în perfuzie (599 pacienți), cu aceeași chimioterapie administrată în monoterapie (599 pacienți). Procentul pacienților cu tumori cu genă KRAS de tip sălbatic în cadrul populației de pacienți la care s-a evaluat statusul genei KRAS a fost de 63%. Pentru evaluarea statusului RAS, a fost determinată prezența altor mutații decât cele de la nivelul exonului 2 al genei KRAS pe baza tuturor materialelor tumorale evaluabile provenind de la populația cu exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic (65%). Populația cu genă RAS cu mutații constă din pacienți cu mutații cunoscute la nivelul exonului 2 al genei KRAS și cu mutații RAS identificate suplimentar.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Populația cu genă RAS de tip sălbatic		Populația cu genă RAS cu mutații	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
SG				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,69 (0,54; 0,88) 0,0024		1,05 (0,86; 1,28) 0,6355	
SFPB				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,56 (0,41; 0,76) 0,0002		1,10 (0,85; 1,42) 0,4696	
RRO				
% (Î 95%)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Raportul probabilităților (Î 95%) valoare p	3,1145 (2,0279; 4,7835) <0,0001		0,8478 (0,5767; 1,2462) 0,3970	

Î = interval de încredere, FOLFIRI = irinotecan plus 5-FU/AF în perfuzie, RRO = rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii

- EMR 62 202-047: Acest studiu randomizat, efectuat la pacienți cu cancer colorectal metastatic care nu au primit anterior tratament pentru boala metastatică, a comparat asocierea cetuximab și oxaliplatină plus 5-fluorouracil/acid folic (FOLFOX4) în perfuzie continuă (169 pacienți), cu aceeași chimioterapie administrată în monoterapie (168 pacienți). Procentul de pacienți cu tumori cu genă KRAS de tip sălbatic în cadrul populației de pacienți la care s-a evaluat statusul genei KRAS a fost de 57%. Pentru evaluarea statusului RAS, a fost determinată prezența altor mutații decât cele de la nivelul exonului 2 al genei KRAS pe baza tuturor materialelor tumorale evaluabile provenind de la populația cu exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic. Populația cu genă RAS cu mutații constă din pacienți cu mutații cunoscute la nivelul exonului 2 al genei KRAS și cu mutații RAS identificate suplimentar.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Populația cu genă RAS de tip sălbatic		Populația cu genă RAS cu mutații	
	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab plus FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
SG				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,94 (0,56; 1,56) 0,8002		1,29 (0,91; 1,84) 0,1573	
SFPB				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	12,0 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,53 (0,27; 1,04) 0,0615		1,54 (1,04; 2,29) 0,0309	
RRO				
% (Î 95%)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Raportul probabilităților (Î 95%) valoare p	3,3302 (1,375; 8,172) 0,0084		0,580 (0,311; 1,080) 0,0865	

Î = interval de încredere, FOLFOX4 = oxaliplatină plus 5-FU/AF în perfuzie continuă, RRO = rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii, NE = neestimabil

În mod special, s-a observat un efect negativ în cazul administrării cetuximab ca adjuvant la tratamentul populației cu genă RAS cu mutații.

- COIN: Acesta a fost un studiu randomizat, în regim deschis, cu 3 grupe de tratament, la 2445 pacienți cu cancer colorectal metastatic sau locoregional inoperabil, cărora nu li s-a administrat anterior tratament pentru boala metastatică, și care a comparat oxaliplatină plus fluoropirimidine (5-fluorouracil/acid folinic în perfuzie) [OxMdG] sau capecitabină [XELOX]) în asociere cu cetuximab, față de același regim chimioterapeutic în monoterapie. La al treilea grup experimental s-a utilizat un regim terapeutic intermitent cu OxMdG sau XELOX, fără cetuximab. Datele pentru regimul XELOX și pentru al treilea grup experimental nu sunt prezentate.

Material tumoral de la aproximativ 81% dintre pacienți a fost analizat retrospectiv pentru expresia genei KRAS și 55% dintre acestea au fost tumori cu gena KRAS de tip sălbatic. Dintre acestea, la 362 pacienți s-a administrat cetuximab și oxaliplatină plus fluoropirimidine (117 pacienți cu OxMdG și 245 pacienți cu XELOX) și la 367 pacienți s-a administrat numai oxaliplatină plus fluoropirimidine (127 pacienți cu OxMdG și 240 pacienți cu XELOX). Din populația cu genă KRAS cu mutații, la 297 pacienți s-au administrat cetuximab și oxaliplatină plus fluoropirimidine (101 pacienți cu OxMdG și 196 pacienți cu XELOX) și la 268 pacienți s-a administrat numai oxaliplatină plus fluoropirimidine (78 pacienți cu OxMdG și 190 pacienți cu XELOX).

Datele privind eficacitatea regimului OxMdG, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/ statistică	Populația cu genă KRAS de tip sălbatic		Populația cu genă KRAS cu mutații	
	Cetuximab plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
SG				
Valoarea mediană, luni (Î95%)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,6 (9,5; 22,0)
Risc relativ (Î 95%)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
valoare p	0,617		0,931	
SFPB				
Valoarea mediană, luni (Î95%)	9,0 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Risc relativ (Î 95%)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
valoare p	0,056		0,78	
Cea mai bună rată de răspuns global				
% (Î 95%)	68 (58; 76)	59 (50; 68)	47 (37; 57)	51 (40; 63)
Raportul probabilităților (Î 95%)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
valoare p	0,171		0,529	

Î = interval de încredere, OxMdG = oxaliplatină plus 5-FU/FA în perfuzie, SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii

În criteriile finale în funcție de timp nu s-au putut demonstra tendințe care să indice un beneficiu clinic pentru pacienții cărora li s-a administrat cetuximab în asociere cu regimul XELOX.

Au existat scăderi semnificative ale dozelor și întâzieri în administrarea capecitabinei sau oxaliplatină, în principal datorită frecvenței mai mari a cazurilor de diaree în grupul la care s-a administrat cetuximab. În plus, la un număr semnificativ mai mic de pacienți tratați cu cetuximab s-a administrat tratamentul de a doua linie.

FIRE-3 (Asociere de primă linie a cetuximab cu FOLFIRI): Studiul FIRE-3 a fost un studiu multicentric, randomizat, de fază III, care a investigat comparativ 5-FU, acid folinic și irinotecan (FOLFIRI) în asociere fie cu cetuximab, fie cu bevacizumab la pacienți cu cancer colorectal metastatic (CCRM) care prezintă exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic. Statusul RAS a fost evaluabil în materialul tumoral provenind de la 407 pacienți cu exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic, care reprezentau 69% din totalul populației de pacienți cu exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic (592 pacienți). Dintre aceștia, 342 pacienți prezentau tumori cu gene RAS de tip sălbatic, fiind identificate mutații la nivelul genelor RAS la 65 pacienți. Populația cu mutații la nivelul genelor RAS i-a inclus pe acești 65 pacienți, împreună cu 113 pacienți cu tumori cu mutații la nivelul exonului 2 al genei KRAS tratați înainte ca înrolarea în studiu să fie restricționată la pacienți cu CCRM cu exon 2 al genei KRAS de tip sălbatic.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Populația cu genă RAS de tip sălbatic		Populația cu genă RAS cu mutații	
	Cetuximab plus FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuximab plus FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=86)
SG				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	33,1 (24,5; 39,4)	25,6 (22,7; 28,6)	20,3 (16,4; 23,4)	20,6 (17,0; 26,7)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,70 (0,53; 0,92) 0,011		1,09 (0,78; 1,52) 0,60	
SFPB				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	10,4 (9,5; 12,2)	10,2 (9,3; 11,5)	7,5 (6,1; 9,0)	10,1 (8,9; 12,2)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,93 (0,74; 1,17) 0,54		1,31 (0,96; 1,78) 0,085	
RRO				
% (Î 95%)	65,5 (57,9; 72,6)	59,6 (51,9; 67,1)	38,0 (28,1; 48,8)	51,2 (40,1; 62,1)
Raportul probabilităților (Î 95%) valoare p	1,28 (0,83; 1,99) 0,32		0,59 (0,32; 1,06) 0,097	

Î = interval de încredere, FOLFIRI = irinotecan plus 5-FU/AF în perfuzie, RRO = rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii

La populația cu genă KRAS de tip sălbatic din studiul CALGB/SWOG 80405 (n=1137), pe baza unei analize intermediare nu s-a demonstrat superioritatea tratamentului cu cetuximab plus chimioterapie față de tratamentul cu bevacizumab plus chimioterapie. Sunt necesare analize efectuate la populația cu genă RAS de tip sălbatic pentru a fi evaluate în mod adecvat aceste date.

- CA225006: Acest studiu randomizat, efectuat la pacienți cu cancer colorectal metastatic cărora li s-a administrat inițial tratament asociat cu oxaliplatină plus fluoropirimidină pentru boala metastatică, a comparat asocierea cetuximab și irinotecan (648 pacienți) cu administrarea doar a irinotecan (650 pacienți). Datorită progresiei bolii, la 50% dintre pacienții din grupul cărui i s-a administrat doar irinotecan a fost inițiat un tratament cu medicamente îndreptate împotriva RFCE.

În populația generală, indiferent de statusul genei KRAS, rezultatele raportate pentru cetuximab plus irinotecan (648 pacienți) față de irinotecan în monoterapie (650 pacienți) au fost: valoarea mediană a supraviețuirii globale (SG) 10,71 față de 9,99 luni (RR 0,98), valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFPB) 4,0 față de 2,6 luni (RR 0,69) și rata de răspuns obiectiv (RRO) 16,4% față de 4,2%.

În ceea ce privește statusul genei KRAS, a fost disponibil material tumoral de la numai 23% dintre pacienți (300 din 1298). Din populația la care s-a efectuat evaluarea genei KRAS, 64% dintre pacienți (192) au prezentat tumori cu genă KRAS de tip sălbatic și 108 pacienți au prezentat tumori cu genă KRAS cu mutații. Pe baza acestor date și întrucât datele de imagistică nu au fost revizuite în mod independent, se consideră că rezultatele legate de statusul mutațiilor nu sunt interpretabile.

- EMR 62 202-007: Acest studiu randomizat efectuat la pacienți cu cancer colorectal metastatic după eșecul tratamentului pe bază de irinotecan pentru boala metastatică, ca ultim tratament înainte de intrarea în studiu, a comparat asocierea cetuximab și irinotecan (218 pacienți) cu monoterapia pe bază de cetuximab (111 pacienți).

Asocierea cetuximabului cu irinotecan în comparație cu cetuximab utilizat în monoterapie a redus riscul global de progresie a bolii cu 46% și a crescut semnificativ rata de răspuns obiectiv. În studiul clinic randomizat, ameliorarea timpului total de supraviețuire nu a atins un nivel statistic semnificativ; cu toate acestea, în timpul tratamentului de urmărire, aproximativ 50% dintre pacienții din grupul cărui i s-a administrat doar cetuximab au primit o asociere de cetuximab și irinotecan după progresia bolii, ceea ce a influențat probabil supraviețuirea globală.

Cetuximab în monoterapie

- CA225025: Acest studiu randomizat la pacienți cu cancer colorectal metastatic la care s-a administrat anterior tratament bazat pe oxaliplatină, irinotecan și fluoropirimidină pentru boala metastatică a comparat adăugarea cetuximabului ca monoterapie la cel mai bun tratament de susținere (CMBTS) (287 pacienți) față de cel mai bun tratament de susținere (285 pacienți). Procentul de pacienți cu tumori cu genă KRAS de tip sălbatic în cadrul populației de pacienți la care s-a evaluat statusul genei KRAS a fost de 58%.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Populația cu genă KRAS de tip sălbatic		Populația cu genă KRAS cu mutații	
	Cetuximab plus CMBTS (N=117)	CMBTS (N=113)	Cetuximab plus CMBTS (N=81)	CMBTS (N=83)
SG				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,552 (0,408; 0,748) <0,0001		0,990 (0,705; 1,389) 0,9522	
SFPB				
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Risc relativ (Î 95%) valoare p	0,401 (0,299; 0,536) <0,0001		1,002 (0,732; 1,371) 0,9895	
RRO				
% (Î 95%) valoare p	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
	<0,001		0,314	

CMBTS = cel mai bun tratament de susținere, Î = interval de încredere, RRO = rata de răspuns obiectiv (pacienți cu răspuns complet sau parțial), SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii

Cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului

Nu s-a realizat detectarea imunohistochimică a exprimării de RFCE, deoarece peste 90% dintre pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului prezintă tumori care exprimă RFCE.

Cetuximab în asociere cu radioterapia pentru boala local avansată

- EMR 62 202-006: Acest studiu randomizat efectuat la pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului, local avansat, a comparat asocierea cetuximabului cu radioterapia (211 pacienți) față de tratamentul bazat numai pe radioterapie (213 pacienți). Tratamentul cu cetuximab a fost început cu o săptămână înaintea radioterapiei și a fost administrat în dozele descrise la pct. 4.2, până la sfârșitul perioadei de radioterapie.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Radioterapie plus cetuximab (N=211)		Numai radioterapie (N=213)	
Control locoregional				
Valoare mediană, luni (Î 95%)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Risc relativ (Î 95%)		0,68 (0,52; 0,89)		
valoare p		0,005		
SG				
Valoare mediană, luni (Î 95%)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Risc relativ (Î 95%)		0,73 (0,56; 0,95)		
valoare p		0,018		
Valoarea mediană a perioadei de urmărire, luni		60,0		60,1
rata SG la 1 an, % (Î 95%)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
rata SG la 2 ani, % (Î 95%)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
rata SG la 3 ani, % (Î 95%)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
rata SG la 5 ani, % (Î 95%)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

Î = interval de încredere, SG = supraviețuire globală, '+' denotă faptul că limita superioară nu a fost atinsă la valoarea de referință

Pacienții cu un prognostic bun, indicat de stadiul tumoral, indicele de performanță fizică Karnofsky (IPFK) și vârstă, au avut un beneficiu mai pronunțat în cazul asocierii cetuximabului cu radioterapia. La pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste, cu IPFK \leq 80, nu s-a putut demonstra un beneficiu clinic.

Utilizarea cetuximabului în asociere cu chimio-radioterapia nu a fost investigată în mod adecvat până la această dată. De aceea, nu s-a stabilit încă raportul beneficiu/risc pentru această asociere.

Cetuximab în asociere cu chimioterapia pe bază de platină în boala recurentă și/sau metastatică

- EMR 62 202-002: Acest studiu randomizat efectuat la pacienții cu cancer cu celule scuamoase al capului și gâtului, recurent și/sau metastatic, care nu au primit anterior chimioterapie pentru această afecțiune, a comparat asocierea cetuximabului cu cisplatină sau carboplatină și 5-fluorouracil administrat în perfuzie (222 pacienți) față de același tratament bazat numai pe chimioterapie (220 pacienți). Tratamentul în grupul tratat cu cetuximab a constat în până la 6 cicluri de chimioterapie pe bază de platină asociate cu cetuximab, urmat de cetuximab sub formă de terapie de întreținere până la progresia bolii.

Datele privind eficacitatea, obținute în acest studiu, sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Variabilă/statistică	Cetuximab plus CTX (N=222)	CTX (N=220)
SG		
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Risc relativ (Î 95%)		0,797 (0,644; 0,986)
valoare p		0,0362
SFPB		
Valoarea mediană, luni (Î 95%)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Risc relativ (Î 95%)		0,538 (0,431; 0,672)
valoare p		<0,0001
RRO		
% (Î 95%)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
valoare p		0,0001

Î = interval de încredere, CTX = chimioterapie pe bază de platină, RRO = rata de răspuns obiectiv, SG = supraviețuire globală, SFPB = timp de supraviețuire fără progresia bolii

Pacienții cu un prognostic bun, indicat de stadiul tumoral, indicele de performanță fizică Karnofsky (IPFK) și vârstă, au avut un beneficiu mai pronunțat în cazul asocierii cetuximabului cu chimioterapia pe bază de platină. Spre deosebire de situația timpului de supraviețuire fără progresia bolii, la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste, cu IPFK \leq 80, nu s-a putut demonstra un beneficiu în privința timpului total de supraviețuire.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu cetuximab la toate subgrupele de copii și adolescenți în indicațiile adenocarcinom la nivelul colonului și rectului și carcinom epitelial orofaringian, laringian sau nazal (excluzând carcinomul nazofaringian sau limfoepiteliomul, vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica cetuximabului a fost studiată în studii clinice în care cetuximab a fost administrat ca monoterapie sau în asociere cu chimioterapie sau radioterapie concomitentă. Perfuzia intravenoasă de cetuximab a prezentat o farmacocinetică dependentă de doză, la doze săptămânale care au variat între 5 și 500 mg/m² de suprafață corporală.

În cazul administrării de cetuximab în doză inițială de 400 mg/m² de suprafață corporală, valoarea medie a volumului de distribuție a fost aproximativ egală cu volumul compartimentului vascular (2,9 l/m², cu un interval de variație între 1,5 și 6,2 l/m²). Valoarea medie a C_{max} (± deviația standard) a fost de 185±55 micrograme pe ml. Valoarea medie a clearance-ului a fost de 0,022 l/h pe m² de suprafață corporală. Cetuximab are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung, cu valori cuprinse între 70 și 100 ore la doza terapeutică.

Concentrațiile plasmatice de cetuximab au atins starea de echilibru după trei săptămâni de monoterapie. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime de cetuximab a fost de 155,8 micrograme pe ml în a 3-a săptămână și de 151,6 micrograme pe ml în a 8-a săptămână, în timp ce valoarea medie a concentrațiilor plasmatice minime corespunzătoare a fost de 41,3 și respectiv 55,4 micrograme pe ml. Într-un studiu în care cetuximab a fost administrat în asociere cu irinotecan, valoarea medie a concentrațiilor plasmatice minime de cetuximab a fost de 50,0 micrograme pe ml în a 12-a săptămână și 49,4 micrograme pe ml în a 36-a săptămână.

Au fost descrise mai multe mecanisme care pot contribui la metabolismul anticorpilor. Toate aceste mecanisme implică biodegradarea anticorpului în molecule mai mici, cum sunt peptide de dimensiuni mici sau aminoacizi.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

O analiză globală, luând în considerare toate studiile clinice, a evidențiat faptul că proprietățile farmacocinetice ale cetuximabului nu sunt influențate de apartenența etnică, vârstă, sex, status renal sau hepatic.

Până în prezent au fost investigați doar pacienții cu funcție renală și hepatică adecvată (concentrația plasmatică a creatininei ≤ 1,5 ori limita superioară a normalului, concentrațiile plasmatice ale transaminazelor ≤ 5 ori limita superioară a normalului și concentrația plasmatică a bilirubinei ≤ 1,5 ori limita superioară a normalului).

Copii și adolescenți

Într-un studiu de fază I la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani) cu tumori solide refractare, s-a administrat cetuximab în asociere cu irinotecan. Rezultatele farmacocinetice au fost comparabile cu cele obținute la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Modificările cutanate dependente de doză, începând de la valori de dozare echivalente celor utilizate la om, au fost efectul major observat în studiile de toxicitate la maimuțele *Cynomolgus* (un studiu privind toxicitatea după doze repetate și un studiu privind dezvoltarea embrio-fetală).

Un studiu privind toxicitatea embrio-fetală la maimuțele *Cynomolgus* nu a relevat semne de teratogenitate. Cu toate acestea, dependent de doză s-a observat o incidență crescută a avorturilor.

Datele non-clinice privind genotoxicitatea și toleranța locală, incluzând administrarea accidentală pe alte căi decât cea intenționată (perfuzie), nu au evidențiat niciun risc special pentru om.

Nu s-au efectuat studii convenționale la animale pentru a stabili potențialul carcinogen al cetuximabului sau pentru a determina efectele acestuia asupra funcției de reproducere la masculi sau femele.

Nu s-au efectuat studii de toxicitate pentru a investiga efectele administrării concomitente de cetuximab și medicamente chimioterapice.

Până în prezent, nu sunt disponibile date non-clinice cu privire la efectul cetuximab asupra cicatrizării rănilor. Cu toate acestea, în modelele preclinice de cicatrizare a rănilor, inhibitorii de tirozin-kinază cu acțiune selectivă asupra RFCE au determinat întârzierea cicatrizării rănilor.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Glicină
Polisorbat 80
Acid citric monohidrat
Hidroxid de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

Stabilitatea chimică și fizică după deschidere a soluției de Erbitux 5 mg/ml a fost demonstrată pentru 48 ore la 25°C, dacă soluția este preparată conform descrierii de la pct. 6.6.

Erbitux nu conține nici un conservant antimicrobian sau agent bacteriostatic. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după deschidere. Dacă nu este utilizat imediat, durata de păstrare și condițiile care trebuie respectate înaintea utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie, în mod normal, să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția situației în care flaconul a fost deschis în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

Pentru condițiile de păstrare după deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

20 ml sau 100 ml soluție într-un flacon (sticlă de tip I) prevăzut cu dop (cauciuc halobutitic) și capsă (aluminiu/polipropilenă).

Cutie cu 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de flacon să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Erbitux poate fi administrat prin picurător gravitațional, pompă de perfuzie sau injectomat. Trebuie utilizată o linie separată de perfuzie, iar la sfârșitul perfuziei linia trebuie spălată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Erbitux 5 mg/ml este compatibil

- cu pungi din polietilenă (PE), etil-vinil-acetat (EVA) sau policlorură de vinil (PVC),
- cu seturi de perfuzie din polietilenă (PE), poliuretan (PUR), etil-vinil-acetat (EVA), poliolefine termoplastice (PT) sau policlorură de vinil (PVC),
- cu seringi din polipropilenă (PP) pentru injectomat.

Este necesară atenție deosebită pentru a asigura o manipulare aseptică în timpul preparării perfuziei.

Erbitux 5 mg/ml trebuie preparat în modul următor:

- Pentru administrarea cu o pompă de perfuzie sau un picurător gravitațional (diluat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)): Se utilizează o pungă de perfuzie de dimensiuni adecvate, conținând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se extrage volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu din punga de perfuzie, utilizând o seringă adecvată, având atașat un ac corespunzător. Se utilizează o seringă sterilă adecvată și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se transferă Erbitux în punga de perfuzie pregătită anterior. Se repetă acest procedeu până la atingerea volumului calculat. Se conectează linia de perfuzie; înainte începerii perfuziei, linia de perfuzie se spală cu Erbitux diluat. Pentru administrare se utilizează un picurător gravitațional sau o pompă de perfuzie. Rata de perfuzie trebuie fixată și controlată conform explicațiilor de la pct. 4.2.
- Pentru administrarea cu o pompă de perfuzie sau un picurător gravitațional (nediluat): Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se utilizează o seringă sterilă adecvată (de minim 50 ml) și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se transferă Erbitux într-un recipient steril gol sau o pungă sterilă goală. Se repetă acest procedeu până la atingerea volumului calculat. Se conectează linia de perfuzie; înainte începerii perfuziei, linia de perfuzie se spală cu Erbitux. Rata de perfuzie trebuie fixată și controlată conform explicațiilor de la pct. 4.2.
- Pentru administrarea cu un injectomat: Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se utilizează o seringă sterilă adecvată și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se scoate acul și se introduce seringă în injectomat. Se conectează linia de perfuzie la seringă, se fixează și se controlează rata de perfuzie conform explicațiilor de la pct. 4.2 și se începe perfuzia după spălarea liniei de perfuzie cu Erbitux sau cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Dacă este necesar, se repetă acest procedeu până la perfuzarea întregului volum calculat.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/04/281/003

EU/1/04/281/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29/06/2004

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 29/06/2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

LL/AAAA

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantilor substanței biologice active

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Germania

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach
Germania

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Erbix 5 mg/ml soluție perfuzabilă
Cetuximab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 20 ml conține cetuximab 100 mg (5 mg/ml).
Fiecare flacon a 100 ml conține cetuximab 500 mg (5 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, glicină, polisorbitat 80, acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu, apă pentru preparate injectabile

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă
1 flacon a 100 mg/20 ml
1 flacon a 500 mg/100 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare intravenoasă
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Erbitux 5 mg/ml soluție perfuzabilă
Cetuximab
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. ALTE INFORMAȚII

A se păstra la frigider.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Olanda

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Erbix 5 mg/ml soluție perfuzabilă Cetuximab

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Erbitux și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erbitux
3. Cum să utilizați Erbitux
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Erbitux
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Erbitux și pentru ce se utilizează

Ce este Erbitux

Erbitux conține cetuximab, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc și se leagă în mod specific de alte proteine unice numite antigene. Cetuximab se leagă de receptorul pentru factorul de creștere epidermică (RFCE), un antigen prezent pe suprafața anumitor celule canceroase. RFCE activează proteine numite RAS. Proteinele RAS dețin un rol important în cadrul căii RFCE – o cascadă de semnalizare complexă, care este implicată în dezvoltarea și progresia cancerului. Datorită acestei legări a cetuximabului de RFCE, celula canceroasă nu mai poate primi mesajele de care are nevoie pentru creștere, dezvoltare și metastazare.

Pentru ce se utilizează Erbitux

Erbitux este utilizat în tratamentul a două tipuri diferite de cancer:

- cancer metastatic al intestinului gros. La acești pacienți, Erbitux este utilizat singur sau în asociere cu alte medicamente anticanceroase.
- un anumit tip de cancer al capului și gâtului (cancer cu celule scuamoase). La acești pacienți, Erbitux este utilizat în asociere cu radioterapia sau cu alte medicamente anticanceroase.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Erbitux

Nu utilizați Erbitux

Nu utilizați Erbitux dacă ați avut vreodată o reacție alergică (hipersensibilitate) severă la cetuximab.

Înainte de începerea tratamentului pentru cancer metastatic al intestinului gros, medicul dumneavoastră vă va testa celulele canceroase pentru a afla dacă acestea conțin forma normală (de tip sălbatic) sau forma cu mutații a genei RAS. Nu trebuie să vi se administreze Erbitux în asociere cu alte tratamente anticanceroase care conțin oxaliplatină, dacă celulele dumneavoastră canceroase conțin forma cu mutații a genei RAS.

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră înainte să utilizați Erbitux, dacă oricare dintre următoarele informații nu este clară.

Erbitux poate determina reacții adverse legate de perfuzie. Aceste reacții pot fi de natură alergică. Pentru detalii, vă rugăm să citiți “Reacții adverse legate de perfuzie”, de la pct. 4, deoarece ele pot avea consecințe grave pentru dumneavoastră, incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol. Aceste reacții apar în mod normal în timpul perfuziei, într-un interval de 1 oră după aceea sau, uneori, pot apărea și după această perioadă. Pentru a depista semnele precoce ale unor astfel de reacții, starea dumneavoastră este controlată periodic în timpul fiecărei perfuzii cu Erbitux și pe o durată de cel puțin o oră după aceea.

Probabilitatea de a avea reacții alergice severe crește dacă sunteți alergic la carne roșie, la mușcăturile de căpușă sau dacă ați avut rezultate pozitive cu privire la prezența anumitor anticorpi (observate la o analiză). Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră cu privire la măsurile adecvate care trebuie luate.

Erbitux poate determina reacții adverse la nivelul pielii. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă este posibil să aveți nevoie de măsuri de prevenție sau tratament precoce. Citiți și “Reacții adverse la nivelul pielii” de la pct. 4 pentru detalii, deoarece unele reacții la nivelul pielii pot avea consecințe grave pentru dumneavoastră, incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol.

Dacă aveți probleme cu inima, medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă vi se poate administra Erbitux în asociere cu alte medicamente anticanceroase, în special dacă aveți vârsta de 65 de ani sau peste.

Erbitux poate determina reacții adverse la nivelul ochilor. Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme cu ochii, acute sau care se înrăutățesc, cum sunt vederea încețoșată, durerile la nivelul ochilor, înroșire a ochilor și/sau uscăciune severă a ochilor, dacă ați avut astfel de probleme în trecut sau dacă utilizați lentile de contact. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă este nevoie să vă adresați unui medic specialist.

Dacă vi se administrează Erbitux în asociere cu medicamente anticanceroase care includ platină, există o probabilitate mai mare ca numărul de celule albe din sânge să scadă. De aceea, medicul dumneavoastră vă va monitoriza sângele și starea generală pentru a detecta semnele de infecție (vezi și “Reacții adverse în asociere cu alte tratamente anticanceroase” de la pct. 4).

Dacă vi se administrează Erbitux în asociere cu alte medicamente anticanceroase, incluzând fluoropirimidine, există o probabilitate mai mare să prezentați probleme cu inima, care vă pot pune viața în pericol. Medicul va discuta cu dumneavoastră dacă este posibil să aveți nevoie de supraveghere specială (vezi și “Reacții adverse în asociere cu alte tratamente anticanceroase” de la pct. 4).

Copii și adolescenți

Erbitux nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți.

Erbitux împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina

Informați-vă medicul dacă sunteți gravidă sau dacă nu utilizați metode eficiente de contracepție (discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigură). Medicul va discuta în acest caz cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile utilizării Erbitux în aceste situații.

Alăptarea

Nu vă alăptați copilul în timpul perioadei în care sunteți sub tratament cu Erbitux și timp de două luni de la ultima doză.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule sau nu folosiți utilaje dacă aveți simptome legate de tratament care vă afectează capacitatea de concentrare și de reacție.

3. Cum să utilizați Erbitux

Un medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice va supraveghea tratamentul dumneavoastră cu Erbitux. În timpul fiecărei perfuzii și pe o durată de cel puțin o oră după aceea, starea dumneavoastră va fi urmărită atent pentru depistarea semnelor precoce ale unei posibile reacții adverse legate de perfuzie.

Pre-tratament

Înainte de prima doză, vi se va administra un medicament antialergic pentru a reduce riscul unei reacții alergice. Medicul dumneavoastră va decide dacă un astfel de pre-tratament este necesar pentru dozele următoare.

Dozare și administrare

De obicei, Erbitux este perfuzat intravenos (administrat picătură cu picătură), o dată pe săptămână. Medicul dumneavoastră va calcula doza de Erbitux care vă este necesară, întrucât aceasta depinde de suprafața dumneavoastră corporală. Prima doză (400 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată într-un interval de aproximativ 2 ore, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 5 mg/min. Fiecare doză ulterioară (250 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată în aproximativ 1 oră, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 10 mg/min.

La sfârșitul prospectului sunt incluse instrucțiuni detaliate pentru medicul dumneavoastră sau asistenta medicală, privind modul de preparare a perfuziei cu Erbitux (vezi "Instrucțiuni privind manipularea").

Durata tratamentului

De obicei, Erbitux este perfuzat o dată pe săptămână. Durata tratamentului poate varia în funcție de boală și de la persoană la persoană; în consecință, medicul va discuta cu dumneavoastră despre durata tratamentului cu Erbitux.

Asocierea cu alte tratamente anticanceroase

În cazul în care vi se administrează Erbitux în asociere cu alte medicamente anticanceroase, aceste medicamente trebuie administrate după cel puțin 1 oră de la terminarea perfuziei cu Erbitux.

În cazul în care primiți Erbitux în asociere cu radioterapie, tratamentul cu Erbitux este de obicei început cu o săptămână înaintea radioterapiei.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacțiile adverse principale ale Erbitux sunt reacții adverse legate de perfuzie și reacții adverse la nivelul pielii:

Reacții adverse legate de perfuzie

Mai mult de 10 pacienți din 100 pot să prezinte reacții adverse legate de perfuzie; la mai mult de un pacient din 100, există posibilitatea ca aceste reacții adverse să fie severe. Asemenea reacții pot fi de natură alergică. Ele apar de obicei în timpul perfuziei, într-un interval de 1 oră după aceasta sau, uneori, pot apărea și după această perioadă.

Reacțiile adverse ușoare sau moderate legate de perfuzie includ:

- febră
- frisoane
- amețeli
- dificultăți respiratorii

În cazul apariției acestor simptome, vă rugăm să informați medicul cât mai curând posibil.

Medicul dumneavoastră va evalua necesitatea reducerii ratei de perfuzie cu Erbitux pentru controlul acestor simptome.

Reacțiile adverse severe legate de perfuzie includ:

- dificultăți respiratorii severe care evoluează rapid
- urticarie
- leșin
- dureri în piept (simptom al unor reacții adverse afectând inima)

Dacă apar asemenea simptome, discutați imediat cu un medic. Aceste reacții adverse pot avea consecințe grave, în cazuri rare incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol și necesită îngrijire medicală imediată. În consecință, tratamentul cu Erbitux trebuie întrerupt.

Reacții adverse la nivelul pielii

Mai mult de 80 pacienți din 100 pot prezenta reacții adverse la nivel cutanat. La aproximativ 15 pacienți din 100 este posibil ca aceste reacții cutanate să fie severe. Cele mai multe dintre aceste reacții adverse apar în primele trei săptămâni de tratament. De obicei ele dispar în timp după întreruperea tratamentului cu Erbitux.

Reacțiile adverse principale la nivelul pielii includ:

- modificări ale pielii similare cu acneea
- mâncărimi
- piele uscată
- descuamarea pielii
- creșterea excesivă a părului
- afecțiuni ale unghiilor, de exemplu inflamația patului unghial.

În cazuri foarte rare (pot afecta până la 1 persoană din 10000) pacienții pot prezenta bășici pe piele sau exfolierea pielii, ceea ce poate indica o reacție severă la nivelul pielii, numită „sindrom Stevens-Johnson”. **Dacă prezentați aceste simptome, vă rugăm să discutați imediat cu un medic,** deoarece aceste semne pot avea consecințe grave, incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol.

Dacă observați apariția altor modificări pe suprafețe întinse de piele, vă rugăm să vă informați medicul cât mai curând posibil, deoarece poate fi necesară modificarea dozei de Erbitux sau a intervalului dintre perfuzii. În cazul în care reacțiile cutanate reapar după câteva reduceri de doză, medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul trebuie întrerupt.

Dacă observați că suprafața de piele deja afectată prezintă înrăutățiri, discutați imediat cu un medic, mai ales dacă aveți și semne generale de infecție, cum sunt febră și oboseală. Aceste semne pot indica o infecție a pielii, care poate avea consecințe grave, incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol.

Reacții adverse la nivelul plămânilor

În cazuri mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100) pacienții pot prezenta o inflamație a plămânilor (numită boală pulmonară interstițială), care poate avea consecințe grave, inclusiv afecțiuni ce pot pune viața în pericol.

Dacă observați simptome cum sunt apariția sau agravarea dificultăților de respirație, discutați imediat cu un medic, mai ales dacă prezentați și tuse sau febră. Medicul dumneavoastră va decide dacă tratamentul trebuie oprit.

Alte reacții adverse

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- inflamația mucoasei care căptușește intestinul, gura și nasul (în unele cazuri severă), care la unii pacienți poate determina sângerări din nas (epistaxis)
- scăderea concentrației sanguine a magneziului
- creșterea concentrațiilor sanguine a anumitor enzime hepatice

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- durere de cap
- oboseală
- iritația și înroșirea ochiului (conjunctivită)
- diaree
- uscăciune care se poate datora diareei sau aportului redus de lichide
- greață
- vărsături
- pierderea poftei de mâncare, care provoacă scădere în greutate
- scăderea concentrației sanguine a calciului

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- cheaguri de sânge în venele piciorului
- cheaguri de sânge în plămâni
- inflamații la nivelul pleoapelor sau părții anterioare a ochiului (inflamație a corneei)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- inflamație a membranei care acoperă creierul (meningită aseptică)

Reacții adverse în asociere cu alte tratamente anticanceroase

În cazul în care vi se administrează Erbitux în asociere cu alte medicamente anticanceroase, unele dintre reacțiile adverse pe care le puteți avea se pot datora asocierii cu aceste medicamente. De aceea, vă rugăm insistent să citiți și prospectul celorlalte medicamente.

Dacă vi se administrează Erbitux în asociere cu medicamente anticanceroase care includ platină, există o probabilitate mai mare ca numărul de celule albe din sânge să scadă. Aceasta poate duce la complicații infecțioase, incluzând afecțiuni care pot pune viața în pericol, în special dacă aveți reacții la nivelul pielii, inflamație a mucoasei care căptușește intestinul și gura sau diaree. **Prin urmare, discutați imediat cu un medic dacă aveți semne generale de infecție, cum ar fi febră și oboseală.**

Dacă vi se administrează Erbitux în asociere cu un medicament anticanceros care conține fluoropirimidine, este posibil să prezentați următoarele reacții adverse legate de acest alt medicament:

- durere în piept
- infarct miocardic
- insuficiență cardiacă
- înroșirea pielii și umflarea palmelor mâinilor sau tălpilor picioarelor, care poate determina descuamarea pielii (sindromul mână-picior).

În cazul în care vi se administrează Erbitux în asociere cu radioterapie, unele dintre reacțiile adverse pe care le puteți avea se pot datora acestei asocieri, cum sunt:

- inflamația mucoasei care căptușește intestinul și gura
- reacții la nivelul pielii caracteristice pentru radioterapie
- dificultăți la înghițire
- reducerea numărului de leucocite.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Erbitux

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

După deschidere, Erbitux este destinat utilizării imediate.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Erbitux

- Substanța activă este cetuximab.
Fiecare ml soluție perfuzabilă conține cetuximab 5 mg.
Fiecare flacon a 20 ml conține cetuximab 100 mg.
Fiecare flacon a 100 ml conține cetuximab 500 mg.
- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, glicină, polisorbata 80, acid citric monohidrat, hidroxid de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Erbitux și conținutul ambalajului

Soluția perfuzabilă de Erbitux 5 mg/ml este disponibilă în flacoane conținând 20 ml sau 100 ml. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Este posibil ca nu toate mărimile de flacon să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Germania

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni privind manipularea

Erbitux poate fi administrat prin picurător gravitațional, pompă de perfuzie sau injectomat. Deoarece pentru administrarea pe cale injectabilă Erbitux este compatibil numai cu soluția sterilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente de uz intravenos. Trebuie utilizată o linie separată de perfuzie, iar la sfârșitul perfuziei linia trebuie spălată cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).

Erbitux 5 mg/ml este compatibil

- cu pungi din polietilenă (PE), etil-vinil-acetat (EVA) sau policlorură de vinil (PVC),
- cu seturi de perfuzie din polietilenă (PE), poliuretan (PUR), etil-vinil-acetat (EVA), poliiolefine termoplastice (PT) sau policlorură de vinil (PVC),
- cu seringi din polipropilenă (PP) pentru injectomat.

Erbitux 5 mg/ml este stabil din punct de vedere chimic și fizic pe o durată de maxim 48 ore la 25°C, dacă soluția este preparată conform descrierii de mai jos. Cu toate acestea, este destinat utilizării imediate, deoarece nu conține nici un conservant antimicrobian sau agent bacteriostatic. Este necesară atenție deosebită pentru a asigura o manipulare aseptică în timpul preparării perfuziei. Erbitux 5 mg/ml trebuie preparat în modul următor:

- Pentru administrarea cu o pompă de perfuzie sau un picurător gravitațional (dilat cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%)): Se utilizează o pungă de perfuzie de dimensiuni adecvate, conținând soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se extrage volumul adecvat de soluție de clorură de sodiu din punga de perfuzie, utilizând o seringă adecvată, având atașat un ac corespunzător. Se utilizează o seringă sterilă adecvată și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se transferă Erbitux în punga de perfuzie pregătită anterior. Se repetă acest procedeu până la atingerea volumului calculat. Se conectează linia de perfuzie; înainte începerii perfuziei, linia de perfuzie se spală cu Erbitux diluat. Pentru administrare se utilizează un picurător gravitațional sau o pompă de perfuzie. Prima doză (400 mg/m² de

suprafață corporală) este perfuzată într-un interval de aproximativ 2 ore, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 5 mg/min. Fiecare doză ulterioară (250 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată în aproximativ 1 oră, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 10 mg/min.

- Pentru administrarea cu o pompă de perfuzie sau un picurător gravitațional (nediluat): Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se utilizează o seringă sterilă adecvată (de minim 50 ml) și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se transferă Erbitux într-un recipient gol steril sau o pungă sterilă goală. Se repetă acest procedeu până la atingerea volumului calculat. Se conectează linia de perfuzie; înainte începerii perfuziei, linia de perfuzie se spală cu Erbitux. Prima doză (400 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată într-un interval de aproximativ 2 ore, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 5 mg/min. Fiecare doză ulterioară (250 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată în aproximativ 1 oră, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 10 mg/min.
- Pentru administrarea cu un injectomat: Se calculează volumul necesar de Erbitux. Se utilizează o seringă sterilă adecvată și se atașează un ac corespunzător. Se extrage volumul necesar de Erbitux dintr-un flacon. Se scoate acul și se introduce seringă în injectomat. Se conectează linia de perfuzie la seringă și se începe perfuzia, după spălarea liniei de perfuzie cu Erbitux sau cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Se repetă acest procedeu până la perfuzarea întregului volum calculat. Prima doză (400 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată într-un interval de aproximativ 2 ore, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 5 mg/min. Fiecare doză ulterioară (250 mg/m² de suprafață corporală) este perfuzată în aproximativ 1 oră, cu o rată de perfuzie care nu trebuie să depășească 10 mg/min.