

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba.

Ena viala z 20 ml vsebuje 100 mg cetuksimaba.

Ena viala s 100 ml vsebuje 500 mg cetuksimaba.

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG₁ protitelo, izdelano v sesalski celični liniji (Sp2/0) z uporabo tehnologije rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

brezbarvna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev za epidermalni rastni faktor (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) in nemutiranim tipom RAS

- v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana;
- kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX;
- kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana.

Za podrobnosti glejte poglavje 5.1

Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu

- v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen;
- v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Infundiranje zdravila Erbitux mora potekati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil z delovanjem na novotvorbe. Med samo infuzijo in še najmanj 1 uro po zaključku infuzije je potrebno skrbno nadzorovanje bolnika. Vedno mora biti na voljo oprema za oživljanje.

Odmerjanje

Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Ta premedikacija je priporočljiva tudi pred vsemi naslednjimi infuzijami.

Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m² telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg cetuksimaba na m².

Rak debelega črevesa in danke

Pri bolnikih z metastatskim rakom debelega črevesa in danke se cetuksimab uporablja v kombinaciji s kemoterapijo ali kot samostojno zdravilo (glejte poglavje 5.1). Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Erbitux mora biti potrjeno, da gre za status nemutiranega tipa RAS (genov KRAS in NRAS). Mutacijski status mora ugotoviti izkušen laboratorij z uporabo validiranih testnih metod za detekcijo mutacij genov KRAS in NRAS (eksoni 2, 3 in 4). (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Za odmerjanje ali priporočene spremembe odmerka sočasno uporabljenih kemoterapevtikov glejte informacije za ta zdravila. Ne smejo se dati prej kot 1 uro po koncu infuzije cetuksimaba.

Priporočljivo je, da z zdravljenjem s cetuksimabom nadaljujete do napredovanja osnovne bolezni.

Rak skvamoznih celic glave in vratu

Pri bolnikih z lokalno napredujočim rakom skvamoznih celic glave in vratu se cetuksimab uporablja sočasno z radioterapijo. Priporoča se, da se zdravljenje s cetuksimabom začne en teden pred radioterapijo in da se nadaljuje do konca obdobja radioterapije.

Pri bolnikih s ponavljajočim se in/ali metastatskim rakom skvamoznih celic glave in vratu se cetuksimab uporablja v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, čemur sledi vzdrževalna terapija s cetuksimabom do napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1). Kemoterapije bolnik ne sme prejeti prej kot 1 uro po koncu infuzije cetuksimaba.

Posebne skupine bolnikov

Doslej so bili v študije vključeni le bolniki s primernim delovanjem jeter in ledvic (glejte poglavje 4.4).

Cetuksimaba niso raziskovali pri bolnikih z obstoječimi hematološkimi motnjami (glejte poglavje 4.4).

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna, izkušnje pri bolnikih, starih 75 let ali več, pa so skope.

Pediatrična populacija

Cetuksimab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za odobrene indikacije.

Način uporabe

Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko črpalko, težnostno kapalno infuzijo ali črpalko za brizgo (za navodila za pripravo glejte poglavje 6.6).

Začetni odmerek je treba dati počasi in hitrost infundiranja ne sme preseči 5 mg/min (glejte poglavje 4.4). Priporočena dolžina infuzije je 120 minut. Za kasnejše tedenske odmerke je priporočena dolžina infuzije 60 minut. Hitrost infuzije ne sme preseči 10 mg/min.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab.

Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) z mutiranim tipom RAS ali kadar mCRC status RAS ni znan (glejte tudi poglavje 4.4).

Pred začetkom kombiniranega zdravljenja morate upoštevati kontraindikacije za sočasno uporabljene kemoterapevtike ali radioterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Reakcije, povezane z infundiranjem, vključno z anafilaktičnimi

Pogosto se lahko pojavijo hude reakcije, povezane z infundiranjem, vključno z anafilaktičnimi, v nekaterih primerih s smrtnim izidom. Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitvev terapije s cetuksimabom, lahko pa je potrebno tudi urgentno zdravljenje. Nekateri od teh reakcij imajo lahko anafilaktični ali anafilaktoidni značaj ali predstavljajo sindrom sproščanja citokinov (CRS, *cytokine release syndrome*). Simptomi se lahko pojavijo med prvo infuzijo in do nekaj ur po koncu ali pri naslednjih infundiranjih. Priporočljivo je, da bolnike opozorite na možnost takšne pozne reakcije in jim naročite, naj pokličejo svojega zdravnika, če se pojavijo simptomi ali znaki reakcije, povezane z infundiranjem. Simptomi lahko vključujejo bronhospazem, urtikarijo, zvišanje ali znižanje krvnega tlaka, izgubo zavesti ali šok; v redkih primerih so opazili angino pectoris, miokardni infarkt ali asistolijo.

Anafilaktične reakcije se lahko pojavijo že nekaj minut po prvem infundiranju, npr. zaradi navzkrižne reakcije obstoječih protiteles IgE s cetuksimabom. Te reakcije so pogosto povezane z bronhospazmom in urtikarijo. Pojavijo se lahko kljub uporabi premedikacije.

Tveganje za anafilaktične reakcije se močno poveča pri bolnikih z anamnezo alergij na rdeče meso ali ugrize klopa ali s pozitivnimi rezultati testov za protitelesa za IgE proti cetuksimabu (α -1-3-galaktoza). Pri teh bolnikih je treba dati cetuksimab samo po skrbni oceni koristi in tveganj, vključno z alternativnim zdravljenjem, in le pod skrbnim nadzorom dobro usposobljenega osebja in pripravljeno opremo za oživljanje.

Prvi odmerek je treba dati počasi, hitrost pa ne sme preseči 5 mg/min, ob tem pa je treba vsaj 2 uri skrbno spremljati vse vitalne znake. Če se med prvim infundiranjem v prvih 15 minutah pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba infundiranje ustaviti. Opraviti je treba skrbno oceno koristi in tveganj, vključno z upoštevanjem, ali so se pri bolniku pojavila protitelesa proti IgE, preden se da naslednjo infuzijo.

Če se kasneje med infundiranjem ali pri naslednjih infuzijah pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je nadaljnja obravnava odvisna od resnosti:

- a) 1. stopnja: nadaljujte s počasnim infundiranjem pod skrbnim nadzorom
- b) 2. stopnja: nadaljujte s počasnim infundiranjem in takoj dajte zdravilo za simptome
- c) 3. in 4. stopnja: takoj ustavite infundiranje, aktivno zdravite simptome in kontraindicirajte nadaljnjo uporabo cetuksimaba

Sindrom sproščanja citokinov se običajno pojavi v eni uri od infundiranja in je manj pogosto povezan z bronhospazmom in urtikarijo. Sindrom sproščanja citokinov je običajno najbolj resen v povezavi s prvim infundiranjem.

Zelo pogoste so blage ali zmerne reakcije, povezane z infundiranjem, ki vključujejo simptome, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, omotica ali dispneja, ki se pojavijo časovno zelo povezano zlasti s prvim infundiranjem cetuksimaba. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah.

Bolnike je treba skrbno spremljati, zlasti med prvim dajanjem. Pri bolnikih z zmanjšanim indeksom zmogljivosti in pri tistih z obstoječo srčno-pljučno boleznijo je priporočljiva posebna pozornost.

Bolezni dihal

Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri, pri čemer je bila večina bolnikov pripadnikov japonske populacije.

Sočasni ali sodelujoči dejavniki, kot so sočasna kemoterapija, ki je znano povezana z IPB, in obstoječe pljučne bolezni so bili pri smrtnih primerih pogosti. Take bolnike je treba skrbno spremljati. V primeru simptomov (kot so dispneja, kašelj, zvišana telesna temperatura) ali radiografskih ugotovitev, ki kažejo na IPB, je potrebna takojšnja diagnostična preiskava.

Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti.

Kožne reakcije

Glavni neželeni učinek cetuksimaba so kožne reakcije, ki lahko postanejo resne, zlasti v kombinaciji s kemoterapijo. Tveganje za sekundarne okužbe (v glavnem bakterijske) je večje in poročali so o primerih stafilokoknega sindroma luščenja kože, nekrotizirajočega fasciitisa in sepse, ki so bili v nekaterih primerih smrtni (glejte poglavje 4.8).

Zaradi kožnih reakcij, ki so zelo pogoste, bo morda treba prekiniti ali ukiniti zdravljenje. Glede na smernice klinične prakse je treba razmisliti o preventivni uporabi peroralnih tetraciklinov (6-8 tednov) in dermalna uporaba 1-% hidrokortizonske kreme z vlažilcem. Za zdravljenje kožnih reakcij so uporabili srednje do zelo močne topikalne kortikosteroide ali peroralne tetracikline.

Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3 . stopnje po kriterijih *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje.

Če se je huda kožna reakcija pojavila prvič, lahko z zdravljenjem nadaljujete brez kakršnekoli spremembe velikosti odmerka.

Ob drugem ali tretjem pojavu hude kožne reakcije morate spet prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem lahko nadaljujete le z manjšim odmerkom (200 mg/m² po drugem pojavu reakcije in 150 mg/m² po tretjem pojavu reakcije) in le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje.

Če se huda kožna reakcija pojavi še četrtič ali če se v času prekinitve zdravljenja ne izboljša do 2. stopnje, je potrebna stalna ukinitvev terapije s cetuksimabom.

Elektrolitske motnje

Pogosto se pojavi progresivno zniževanje nivoja magnezija v serumu, ki lahko povzroči hudo hipomagneziemijo. Hipomagneziemija je po prekinitvi zdravljenja s cetuksimabom reverzibilna. Poleg tega se lahko pojavi hipokaliemija kot posledica driske. Lahko se pojavi hipokalciemija; zlasti v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko pogostnost hude hipokalciemije poveča.

Priporoča se določanje koncentracije elektrolitov v serumu pred zdravljenjem in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom. Po potrebi se priporoča nadomeščanje elektrolitov.

Nevtropenija in drugi zapleti zaradi okužb

Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije, ki lahko povzroči nadaljnje zaplete zaradi okužb, kot je febrilna nevtropenija, pljučnica ali sepsa. Takšne bolnike je treba skrbno nadzorovati, zlasti tiste, pri katerih se pojavijo kožne lezije, mukozitis ali driska, ki lahko omogočijo pojav okužb (glejte poglavje 4.8).

Kardiovaskularne bolezni

Pri zdravljenju ne-drobnoceličnega pljučnega raka, raka skvamoznih celic glave in vratu in kolorektalnega raka so opazili višjo pogostnost hudih in večsah smrtnih kardiovaskularnih dogodkov in nepričakovanih smrti med zdravljenjem. V nekaterih študijah so opazili povezavo s starostjo ≥ 65 let ali indeksom zmogljivosti. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini.

Očesne bolezni

Bolnike z znaki in simptomi, ki bi vzbujali sum na keratitis, kot je akutni pojav ali poslabšanje: vnetja očesa, solzenja, občutljivosti na svetlobo, zamegljenega vida, bolečine v očesu in/ali pordelosti očesa, je treba takoj napotiti k specialistu oftalmologu.

Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Če se diagnosticira keratitis, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja nadaljevanja zdravljenja.

Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Tudi kontaktne leče so dejavnik tveganja za keratitis in razjedo.

Bolniki s kolorektalnim rakom s tumorji z mutacijo RAS

Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. Rezultati kliničnih študij pri tumorjih z mutacijo RAS kažejo negativno razmerje med tveganjem in koristjo. Zlasti pri teh bolnikih so opazili negativen vpliv na čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS, progression-free survival time) in na celokupno preživetje (OS, overall survival) pri dodajanju zdravila k FOLFOX4 (glejte poglavje 5.1).

O podobnih izsledkih so poročali tudi, ko so cetuksimab dajali kot dodatno zdravilo k zdravilu XELOX v kombinaciji z bevacizumabom (CAIRO2). Tudi v tej študiji niso pri bolnikih s tumorji z nemutiranim tipom KRAS dokazali pozitivnih učinkov na PFS ali OS.

Posebne skupine bolnikov

Doslej so bili v študije vključeni le bolniki s primernim delovanjem jeter in ledvic (vrednost serumskega kreatinina $\leq 1,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti, transaminaze ≤ 5 -kratna zgornja meja normalnih vrednosti in bilirubin $\leq 1,5$ -kratna zgornja meja normalnih vrednosti).

Cetuksimaba niso raziskovali pri bolnikih, ki so imeli katerega od naslednjih laboratorijskih parametrov:

- hemoglobin < 9 g/dl
- število levkocitov $< 3.000/\text{mm}^3$
- absolutno število nevtrofilcev $< 1.500/\text{mm}^3$
- število trombocitov $< 100.000/\text{mm}^3$

Izkušnje z uporabo cetuksimaba skupaj z radioterapijo pri raku debelega črevesa in danke so omejene.

Pediatrična populacija

Učinkovitost cetuksimaba pri pediatričnih bolnikih, starih do 18 let, ni bila dokazana. V študiji faze I niso poročali o novih signalih glede varnosti pri pediatričnih bolnikih.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije poveča, kar lahko poveča pogostnost zapletov zaradi okužb, kot je febrilna nevtropenija, pljučnica ali sepsa, v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine brez cetuksimaba (glejte poglavje 4.4).

Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodisesteziya).

V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (zdravilo XELOX) se lahko pogostnost hude driske poveča.

Formalna študija medsebojnega delovanja z drugimi zdravili je pokazala, da ostanejo farmakokinetične značilnosti cetuksimaba nespremenjene po sočasni uporabi enkratnega odmerka irinotekana (350 mg/m² telesne površine). Tudi farmakokinetika irinotekana je nespremenjena pri sočasni uporabi cetuksimaba.

Pri človeku niso bile opravljene nobene druge formalne študije o medsebojnem delovanju cetuksimaba z drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

EGFR sodeluje pri razvoju ploda. Omejena opažanja pri živalih kažejo na placentni prenos cetuksimaba, za druga IgG₁ protitelesa pa so prav tako ugotovili, da prehajajo prek placentne pregrade. Podatki pri živalih niso pokazali dokazov o teratogenosti. Opazili pa so povečano incidenco abortusov, odvisno od odmerka (glejte poglavje 5.3). Ni zadostnih podatkov o uporabi cetuksimaba pri nosečnicah ali doječih materah.

Močno priporočamo, da zdravilo Erbitux uporabljate med nosečnostjo ali pri katerikoli ženski brez ustrezne kontracepcije samo, če njegova pričakovana korist za mater upraviči morebitno tveganje za plod.

Dojenje

Priporočamo tudi, naj ženske ne dojijo med zdravljenjem z zdravilom Erbitux in še 2 meseca po zadnjem odmerku, ker ni znano, ali se cetuksimab izloča v materino mleko.

Plodnost

Podatkov o učinku cetuksimaba na plodnost pri ljudeh ni. Učinkov na plodnost pri moških in ženskah niso ugotavljali v formalnih študijah na živalih (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Če ima bolnik simptome, povezane z zdravljenjem, ki vplivajo na njegovo zbrano in reakcijsko sposobnost, priporočamo, naj ne vozi ali upravlja strojev, dokler vpliv zdravila ne preneha.

4.8 Neželeni učinki

Glavni neželeni učinki cetuksimaba so kožne reakcije, ki se pojavijo pri več kot 80 % bolnikov, hipomagneziemija, ki se pojavi pri več kot 10 % bolnikov, in reakcije, povezane z infundiranjem, ki se z blagimi do zmernimi simptomi pojavijo pri več kot 10 % bolnikov, s hudimi simptomi pa pri več kot 1 % bolnikov.

Za oznake pogostnosti veljajo naslednje definicije:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)

Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)

Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)

Zelo redki ($< 1/10.000$)

Pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Zvezdica (*) označuje, da so dodatne informacije o zadevnem neželenem učinku podane pod spodnjo preglednico.

Presnovne in prehranske motnje

Zelo pogosti: hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4).
Pogosti: dehidracija, zlasti zaradi driske ali mukozitisa; hipokalcemija (glejte poglavje 4.4); anoreksija, ki lahko povzroči zmanjšanje telesne mase.

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol.
Pogostnost neznana: aseptični meningitis.

Očesne bolezni

Pogosti: konjunktivitis.
Občasni: blefaritis; keratitis.

Žilne bolezni

Občasni: globoka venska tromboza.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: pljučna embolija; intersticijska pljučna bolezen, ki ima lahko za posledico smrt (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Pogosti: driska; navzea; bruhanje.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: povečanje ravnih jetrnih encimov (ASAT, ALAT, AP).

Bolezni kože in podkožja

Zelo pogosti: kožne reakcije*.
Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza.
Pogostnost neznana: superinfekcija kožnih lezij*.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: blage ali zmerne reakcije, povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.4); mukozitis, v nekaterih primerih resen. Mukozitis lahko povzroči epistakso.
Pogosti: hude reakcije, povezane z infundiranjem, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4); utrujenost.

Dodatne informacije

Na splošno niso opažali nobene klinično pomembne razlike med spoloma.

Kožne reakcije

Kožne reakcije se lahko pojavijo pri več kot 80% bolnikov, nastopijo pa v obliki aknam podobnega izpuščaja in/ali (manj pogosto) v obliki pruritusa, suhe kože, deskvamacije, hipertrihoze ali bolezni nohtov (npr. paronihija). Približno 15% kožnih reakcij je hudih, vključno s posameznimi primeri nekroze kože. Večina kožnih reakcij se pojavi v prvih treh tednih zdravljenja. Navadno po koncu zdravljenja sčasoma izginejo brez posledic, če upoštevate priporočeno prilagoditev odmerjanja (glejte poglavje 4.4).

Kožne razjede, ki jih povzroča cetuksimab, so lahko vzrok za pojav superinfekcij (npr. z bakterijo *S. aureus*), ki lahko povzročijo zaplete, kot so celulitis, erizipel ali, potencialno s smrtnim izidom, stafilokokni sindrom luščenja kože, nekrotizirajoči fasciitis ali sepsa.

Kombinirano zdravljenje

Kadar se cetuksimab uporablja v kombinaciji s kemoterapevtiki, glejte tudi zadevne informacije o zdravlilu.

V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije poveča, kar lahko poveča pogostnost zapletov zaradi okužb, kot je febrilna nevtropenija, pljučnica ali sepsa, v primerjavi s kemoterapijo na osnovi platine brez cetuksimaba (glejte poglavje 4.4).

Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal (palmarno-plantarna eritrodisezestija).

V kombinaciji z lokalno radioterapijo glave in vratu so se pojavili dodatni neželeni učinki, značilni za radioterapijo (na primer mukozitis, radiacijski dermatitis, disfagija ali levkopenija, ki se pretežno kaže kot limfocitopenija). V randomizirani, nadzorovani klinični študiji, v kateri je sodelovalo 424 bolnikov, je bila pogostnost hudega akutnega radiacijskega dermatitisa in mukozitisa ter tudi zakasnelih neželenih učinkov, povezanih z radioterapijo, o katerih so poročali, nekoliko večja pri bolnikih, ki so prejeli radioterapijo v kombinaciji s cetuksimabom, kot pri bolnikih, ki so prejeli radioterapijo v monoterapiji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z uporabo enkratnih odmerkov nad 400 mg/m² telesne površine ali tedensko uporabo odmerkov, večjih od 250 mg/m² telesne površine, so omejeni. V kliničnih študijah z odmerki do 700 mg/m², ki so se dajali vsaka dva tedna, je bil varnostni profil skladen s profilom, opisanim v poglavju 4.8.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01FE01

Mehanizem delovanja

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG₁ protitelo, ki je specifično usmerjeno proti receptorju za epidermalni rastni faktor (EGFR).

Poti za prenos signalov prek EGFR sodelujejo pri nadzoru preživetja celice, napredovanju celičnega ciklusa, angiogenezi, celični migraciji in celični invaziji oz. metastaziranju.

Cetuksimab se veže na EGFR z afiniteto, ki je približno 5 do 10-krat večja od afinitete endogenih ligandov. Tako zavira vezavo endogenih ligandov na EGFR in povzroči zavoro delovanja receptorja. Potem sproži obrat EGFR navznoter, kar bi lahko vodilo do efektivnega zmanjšanja števila EGFR. Cetuksimab tudi usmeri citotoksične imunske efektorske celice proti tumorskim celicam z ekspresijo EGFR (od protiteles odvisna celično posredovana citotoksičnost, POCC).

Cetuksimab se ne veže na druge receptorje iz skupine HER.

Beljakovinski produkt protoonkogenega RAS (podganji sarkom) je osrednji prevodnik signala faktorja EGFR po signalni poti navzdol. Pri tumorjih aktivacija RAS, ki jo sproži faktor EGFR, povzroči povečano proliferacijo, ki jo povzroča faktor EGFR, preživetje in tvorbo proangiogenetskih faktorjev.

RAS je ena od najpogosteje aktiviranih družin onkogenov pri človeških rakih. Mutacije genov RAS na nekaterih točkah na eksonih 2, 3 in 4 povzročijo osnovno aktivacijo beljakovin RAS, ne glede na pošiljanje signalov faktorja EGFR.

Farmakodinamični učinki

Tako v *in vitro* kot v *in vivo* testih cetuksimab zavira proliferacijo in inducira apoptozo človeških tumorskih celic z ekspresijo EGFR. *In vitro* cetuksimab zavira tvorbo angiogenih faktorjev v tumorskih celicah in blokira migracijo endotelijskih celic. *In vivo* cetuksimab zavira ekspresijo angiogenih faktorjev v tumorskih celicah in zmanjša nastajanje novih tumorskih žil in metastaz.

Imunogenost

Nastanek humanih antihimernih protiteles (HAHP) je razredni učinek monoklonskih himernih protiteles. Podatkov o nastanku HAHP je malo. Pri skupaj 3,4 % bolnikov, vključenih v študije, so opažali merljive titre HAHP – incidenca je bila od 0% do 9,6% v študijah ciljanih indikacij, vendar dokončnih podatkov o nevtralizaciji cetuksimaba s protitelesi HAHP še ni. Pojav HAHP ni bil v korelaciji s pojavom preobčutljivostnih reakcij ali katerega drugega neželenega učinka cetuksimaba.

Rak debelega črevesa in danke

Diagnostični test za EGFR (EGFR pharmDx) je bil uporabljen za imunohistokemično ugotavljanje ekspresije EGFR v tumorskem tkivu. Šteli so, da tumor izraža EGFR, če so našli eno obarvano celico. Približno 75% bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih so opravili presejalni test za klinično študijo, je imelo tumor z ekspresijo EGFR, in so bili torej primerni za zdravljenje s cetuksimabom. Učinkovitost in varnost cetuksimaba še nista bili dokumentirani pri bolnikih s tumorji, pri katerih EGFR niso odkrili.

Podatki iz študije so pokazali, da je malo verjetno, da bi bolnikom z metastatskim kolorektalnim rakom in z aktivacijskimi mutacijami RAS zdravljenje s cetuksimabom ali kombinacijo cetuksimaba in kemoterapije koristilo, v primeru, da je šlo za dodatno zdravilo k FOLFOX4, pa so se pokazali pomembni negativni učinki na čas preživetja brez napredovanja bolezni (PFS).

Cetuksimab kot samostojno zdravilo ali v kombinaciji s kemoterapijo so preučevali v petih randomiziranih, nadzorovanih kliničnih študijah in več podpornih študijah. Pet randomiziranih študij je preučilo skupno število 3734 bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih je bila ugotovljena ekspresija EGFR in pri katerih je bil indeks zmogljivosti ECOG ≤ 2 . Pri večini vključenih bolnikov je bil indeks zmogljivosti ≤ 1 . Pri vseh študijah se je cetuksimab dajal tako, kot je opisano v poglavju 4.2.

Od teh so v štirih randomiziranih nadzorovanih študijah (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 in CA225025) ugotovili, da je status gena KRAS (eksona 2) napovedni dejavnik za zdravljenje s cetuksimabom. Mutacijski status KRAS so lahko določili pri 2072 bolnikih. Opravljene so bile nadaljnje post-hoc analize v študijah EMR 62 202-013 in EMR 62 202-047, s katerimi so bile poleg mutacij na eksonu 2 gena KRAS določene tudi druge mutacije na genih RAS (NRAS in KRAS). Post-hoc analiza ni bila mogoča samo v študiji EMR 62 202-007.

Poleg tega so cetuksimab raziskovali v kombinaciji s kemoterapijo v randomizirani kontrolirani študiji 3. faze na pobudo raziskovalca (stalna kemoterapija s cetuksimabom ali občasno kemoterapijo – COIN (*CO*ntinuous chemotherapy plus *ce*tuximab or *IN*termittent chemotherapy)). V tej študiji ekspresija EGFR ni bila vključitveni kriterij. Retrospektivno so za ekspresijo gena KRAS analizirali vzorce tumorja približno 81 % bolnikov.

V klinični študiji 3. faze, FIRE-3, ki jo je sponzoriral raziskovalec, so primerjali zdravljenje s FOLFIRI v kombinaciji z bodisi cetuksimabom ali bevacizumabom kot primarno zdravljenje bolnikov z mCRC z nemutiranim tipom KRAS (eksona 2). Post-hoc so poleg gena KRAS (eksona 2) ocenili tudi analize mutacij na genih RAS.

Cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo

- EMR 62 202-013: v tej randomizirani študiji so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni, primerjali kombinirano terapijo s cetuksimabom in irinotekanom ter infundiranim 5-fluorouracil/folinsko kislino (FOLFIRI) (599 bolnikov) z enako kemoterapijo brez cetuksimaba. Delež bolnikov s tumorji z nemutiranim tipom KRAS v populaciji bolnikov, ki so jim lahko ocenili status KRAS, je bil 63-odstoten. Za oceno statusa RAS so bile iz vseh vzorcev tumorja, ki so jih lahko ocenili znotraj populacije z nemutiranim tipom KRAS eksona 2, poleg mutacije gena KRAS eksona 2, določene tudi druge mutacije (65 %). Populacija z mutacijo RAS je sestavljena iz bolnikov z znanimi mutacijami na eksonu 2 gena KRAS in z dodatno opredeljenimi mutacijami RAS.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Populacija z nemutiranim tipom RAS		Populacija z mutiranim tipom RAS	
	Cetuksimab in FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuksimab in FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
vrednost p	0,0024		0,6355	
PFS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
vrednost p	0,0002		0,4696	
ORR				
% (95-odstotni IZ)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
vrednost p	<0,0001		0,3970	

IZ = interval zaupanja; FOLFIRI = irinotekan in infundirani 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora (bolniki s popolnim odgovorom ali delnim odgovorom); OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

- EMR 62 202-047: Ta randomizirana študija pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki še niso bili zdravljeni zaradi metastatske bolezni, je primerjala kombinacijo cetuksimaba in oksaliplatina ter stalnega infundiranega 5-fluorouracila/folinske kisline (FOLFOX4) (169 bolnikov) z enako kemoterapijo brez cetuksimaba (168 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z nemutiranim tipom KRAS pri populaciji bolnikov, ki so jim lahko ocenili status KRAS, je bil 57-odstoten. Za oceno statusa RAS so bile iz vseh vzorcev tumorja, ki so jih lahko ocenili znotraj populacije z nemutiranim tipom KRAS (eksona 2), poleg mutacije gena KRAS eksona 2, določene tudi druge mutacije. Populacija z mutacijo RAS je sestavljena iz bolnikov z znanimi mutacijami KRAS (eksona 2) in z dodatno opredeljenimi mutacijami RAS.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Populacija z nemutiranim tipom RAS		Populacija z mutiranim tipom RAS	
	Cetuksimab in FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuksimab in FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
vrednost p	0,8002		0,1573	
PFS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	12,0 (5,8; NMO)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
vrednost p	0,0615		0,0309	
ORR				
% (95-odstotni IZ)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,1080)	
vrednost p	0,0084		0,0865	

IZ = interval zaupanja; FOLFOX4 = oksaliplatin in stalni infundirani 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora (bolniki s popolnim odgovorom ali delnim odgovorom); OS (overall survival) =

celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni, NMO = ni mogoče oceniti

Opazili so zlasti negativni učinek dodajanja cetuksimaba pri populaciji z mutacijo RAS.

- COIN: To je bila odprta randomizirana študija s 3 skupinami pri 2.445 bolnikih z neoperabilnim metastatskim ali lokalnim in regionalnim kolorektalnim rakom, ki se pred tem niso zdravili za metastatsko boleznijo, in v kateri so primerjali oksaliplatin plus fluoropirimidin (infundirani 5-fluorouracil/folinsko kislino [OxMdG] ali kapecitabin [XELOX]) v kombinaciji s cetuksimabom ter zdravljenje samo s kemoterapijo. Tretja eksperimentalna skupina je občasno uporabljala režim OxMdG ali XELOX brez cetuksimaba. Podatki za režim XELOX in tretjo eksperimentalno skupino niso predstavljeni.

Retrospektivno so za ekspresijo gena KRAS analizirali vzorce tumorja približno 81 % bolnikov, pri čemer je bilo 55 % z nemutiranim tipom KRAS. Med njimi je 362 bolnikov prejelo cetuksimab in oksaliplatin ter fluoropirimidin (117 bolnikov OxMdG in 245 bolnikov XELOX), 367 bolnikov je prejelo samo oksaliplatin in fluoropirimidin (127 bolnikov OxMdG in 240 bolnikov XELOX). Med populacijo z mutiranim genom KRAS je 297 bolnikov prejelo cetuksimab in oksaliplatin in fluoropirimidin (101 bolnik OxMdG in 196 bolnikov XELOX), 268 bolnikov je prejelo samo oksaliplatin in fluoropirimidin (78 bolnikov OxMdG in 190 bolnikov XELOX).

Podatki o učinkovitosti režima OxMdG, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Populacija z nemutiranim tipom KRAS		Populacija z mutiranim tipom KRAS	
	Cetuximab in OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab in OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
meseci, mediana	16,3	18,2	13,1	14,6
(95-odstotni IZ)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
vrednost p	0,617		0,931	
PFS				
meseci, mediana	9,0	9,2	6,8	8,5
(95-odstotni IZ)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
vrednost p	0,056		0,78	
Najboljša celokupna stopnja odziva				
%	68	59	47	51
(95-odstotni IZ)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
vrednost p	0,171		0,529	

IZ = interval zaupanja, OxMdG = oksaliplatin in infundirani 5-FU/FA, OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Pri od časa odvisnih končnih rezultatih študije ni bilo trendov, ki bi kazali na to, da so imeli bolniki, ki so prejeli cetuksimab v kombinaciji z režimom XELOX, klinične koristi.

Prišlo je do pomembnega zmanjšanja odmerkov in zakasnitve pri dajanju kapecitabina ali oksaliplatina, predvsem zaradi višje pogostnosti driske v skupini, ki je prejela cetuksimab. Posledično je pomembno manj bolnikov, zdravljenih s cetuksimabom, prejelo sekundarno zdravljenje.

FIRE-3 (Primarno zdravljenje s kombinacijo cetuksimaba in FOLFIRI): Preskušanje FIRE-3 je bila multicentrična, randomizirana študija 3. faze, v kateri so raziskovali neposredno primerjavo med 5-FU, folinsko kislino in irinotekanom (FOLFIRI) v kombinaciji z bodisi cetuksimabom ali bevacizumabom pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) z nemutiranim tipom KRAS (eksona 2). Status RAS so ocenili na vzorcih tumorja pri 407 bolnikih z nemutiranim tipom KRAS (eksona 2), kar predstavlja 69 % celokupne populacije bolnikov z nemutiranim tipom KRAS eksona 2 (592 bolnikov). 342 od teh bolnikov je imelo tumorje z nemutiranim tipom RAS, pri 65 bolnikih pa so ugotovili mutacije RAS. Populacijo z mutacijo RAS je sestavljalo teh 65 bolnikov skupaj s 113 bolniki s tumorji z mutiranim tipom KRAS (eksona 2), ki so se zdravili, preden je bila vključitev v študijo omejena na bolnike z mCRC z nemutiranim tipom KRAS (eksona 2).

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Populacija z nemutiranim tipom RAS		Populacija z mutiranim tipom RAS	
	Cetuximab in FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab in FOLFIRI (N=171)	Cetuximab in FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab in FOLFIRI (N=86)
OS				
meseci, mediana	33,1	25,6	20,3	20,6
(95-odstotni IZ)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
vrednost p	0,011		0,60	
PFS				
meseci, mediana	10,4	10,2	7,5	10,1
(95-odstotni IZ)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
vrednost p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95-odstotni IZ)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Razmerje verjetnosti (95-odstotni IZ)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
vrednost p	0,32		0,097	

IZ = interval zaupanja; FOLFIRI = irinotekan in infundirani 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora (bolniki s popolnim odgovorom ali delnim odgovorom); OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Za populacijo nemutiranega tipa KRAS v študiji CALGB/SWOG 80405 (n = 1.137) na podlagi vmesne analize ni bila dokazana superiornost cetuksimaba in kemoterapije pred bevacizumabom in kemoterapijo. Za ustrezno ocenitev teh podatkov so potrebne analize populacije nemutiranega tipa RAS

- CA225006: v tej randomizirani študiji so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so se na začetku zdravljenja metastatske bolezni zdravili s kombinacijo oksaliplatina in fluoropirimidina, primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (648 bolnikov) s samostojnim irinotekanom (650 bolnikov). Po napredovanju bolezni so zdravljenje z zdravili, ki delujejo na EGFR, začeli pri 50 % bolnikov v skupini, ki je prejela samo irinotekan.

Pri celokupni populaciji ne glede na status KRAS so bili rezultati, o katerih so poročali za cetuksimab in irinotekan (648 bolnikov) v primerjavi s samo irinotekanom (650 bolnikov) naslednji: mediana celokupnega preživetja (OS) 10,71 v primerjavi z 9,99 meseci (razmerje tveganja 0,98), mediana časa preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) 4,0 v primerjavi z

2,6 meseca (razmerje tveganja 0,69) in objektivna stopnja odgovora (ORR) 16,4 % v primerjavi s 4,2 %.

Glede na KRAS status so bili vzorci tumorja na voljo za samo 23 % bolnikov (300 od 1.298). Iz populacije, pri katerih so ocenili tip KRAS, je imelo 64 % bolnikov (192) tumorje nemutiranega tipa KRAS in 108 bolnikov mutacije tipa KRAS. Na podlagi teh podatkov, in ker neodvisnega pregleda podatkov slikanja niso opravili, velja, da rezultatov statusa mutacije ni mogoče razlagati.

- EMR 62 202-007: v tej randomizirani študiji so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom po neuspešnem zdravljenju metastatske bolezniz z irinotekanom kot zadnjim zdravljenjem pred vstopom v študijo primerjali kombinacijo cetuksimaba in irinotekana (218 bolnikov) s samostojnim cetuksimabom (111 bolnikov).

Kombinacija cetuksimaba in irinotekana je v primerjavi s samostojnim cetuksimabom zmanjšala skupno tveganje napredovanja bolezni za 46 % in pomembno povečala objektivno stopnjo odgovora. V randomiziranem preskušanju izboljšanje skupnega časa preživetja ni doseglo statistične pomembnosti, vendar pa je med sledenjem skoraj 50 % bolnikov, ki so prejeli samo cetuksimab, prejelo kombinacijo cetuksimaba in irinotekana po napredovanju bolezni, kar je morda vplivalo na rezultate skupnega časa preživetja.

Cetuksimab kot samostojno zdravilo

- CA225025: v tej randomizirani študiji so pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so predhodno prejeli zdravljenje na osnovi oksaliplatina, irinotekana in fluoropirimidina, primerjali dodajanje cetuksimaba kot samostojnega zdravila k najboljši podporni oskrbi (NPO) (287 bolnikov) z najboljšo podporno oskrbo (285 bolnikov). Delež bolnikov s tumorji z nemutiranim tipom KRAS v populaciji bolnikov, ki so jim lahko ocenili KRAS, je bil 58-odstoten.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Populacija z nemutiranim tipom KRAS		Populacija z mutiranim tipom KRAS	
	Cetuksimab in NPO (N=117)	NPO (N=113)	Cetuksimab in NPO (N=81)	NPO (N=83)
OS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
vrednost p	<0,0001		0,9522	
PFS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
vrednost p	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95-odstotni IZ)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
vrednost p	<0,001		0,314	

NPO = najboljši podporni oskrbi, IZ = interval zaupanja; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora (bolniki s popolnim odgovorom ali delnim odgovorom); OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Rak skvamoznih celic glave in vratu

Imunohistokemičnega določanja ekspresije EGFR niso izvajali, ker se EGFR izraža v tumorjih pri več kot 90% bolnikih z rakom skvamoznih celic glave in vratu.

Cetuksimab v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen

- EMR 62 202-006: V tej randomizirani študiji so primerjali kombinacijo cetuksimaba in radioterapije (211 bolnikov) z radioterapijo v monoterapiji (213 bolnikov) pri bolnikih z lokalno napredovalim rakom skvamoznih celic glave in vratu. Cetuksimab so začeli dajati en teden pred radioterapijo in so ga dajali do konca obdobja radioterapije, v odmerkih opisanih v poglavju 4.2.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Radioterapija in cetuksimab (N = 211)		Radioterapija v monoterapiji (N = 213)	
Lokalni in regionalni nadzor				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)		0,68 (0,52; 0,89)		
vrednost p		0,005		
OS				
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)		0,73 (0,56; 0,95)		
vrednost p		0,018		
spremljanje mediane, meseci		60,0		60,1
1-letna stopnja OS, % (95-odstotni IZ)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2-letna stopnja OS, % (95-odstotni IZ)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3-letna stopnja OS, % (95-odstotni IZ)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5-letna stopnja OS, % (95-odstotni IZ)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

IZ = interval zaupanja; OS (overall survival) = celokupno preživetje, '+' pomeni, da ob prekinitvi ni bila dosežena zgornja meja

Bolniki z dobro prognozo, prikazano s stopnjo tumorja, Karnofskyjevim indeksom zmogljivosti (KPS, Karnofsky performance status) in starostjo, so imeli bolj poudarjeno korist, če je bil cetuksimab dodan radioterapiji. Klinične koristi ni bilo možno pokazati pri bolnikih, ki so imeli KPS \leq 80 in so bili stari \geq 65.

Uporaba cetuksimaba v kombinaciji s kemoterapijo in radioterapijo doslej še ni bila primerno raziskana. Zato še ni bilo postavljeno razmerje med koristjo in tveganjem za to kombinacijo.

Cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine pri ponavljajoči se in/ali metastatski bolezni

- EMR 62 202-002: V tej randomizirani študiji na bolnikih s ponavljajočim in/ali metastatskim rakom skvamoznih celic glave in vratu, ki pred tem niso prejeli kemoterapije za to bolezen, so primerjali kombinacijo cetuksimaba in cisplatina ali karboplatina skupaj z 5-fluorouracilom v infuziji (222 bolnikov) z enako kemoterapijo brez cetuksimaba (220 bolnikov). V skupini, ki je prejela cetuksimab, je zdravljenje zajemalo do 6 ciklov kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji s cetuksimabom, čemur je sledila vzdrževalna terapija s cetuksimabom do napredovanja bolezni.

Podatki o učinkovitosti, ki so bili zbrani v tej študiji, so povzeti v spodnji preglednici:

Spremenljivka/statistika	Cetuksimab in KOP (N = 222)	KOP (N = 220)
OS		
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)		0,797 (0,644; 0,986)
vrednost p		0,0362
PFS		
meseci, mediana (95-odstotni IZ)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
razmerje tveganja (95-odstotni IZ)		0,538 (0,431; 0,672)
vrednost p		<0,0001
ORR		
% (95-odstotni IZ)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
vrednost p		0,0001

IZ = interval zaupanja; KOP = kemoterapija na osnovi platine; ORR (objective response rate) = objektivna stopnja odgovora; OS (overall survival) = celokupno preživetje, PFS (progression-free survival time) = čas preživetja brez napredovanja bolezni

Bolniki z dobro prognozo, prikazano s stopnjo tumorja, Karnofskyjevim indeksom zmogljivosti (KPS, Karnofsky performance status) in starostjo, so imeli bolj poudarjeno korist, če je bil cetuksimab dodan kemoterapiji na osnovi platine. V primerjavi s preživetjem brez napredovanja bolezni pri bolnikih, ki so imeli KPS \leq 80 in so bili stari 65 let ali več, ni bilo mogoče pokazati koristi pri celokupnem preživetju.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s cetuksimabom za vse podskupine pediatrične populacije za indikacije adenokarcinoma debelega črevesa in danke ter za karcinom orofaringealnega, laringealnega ali nazalnega epitelija (razen nazofaringealnega karcinoma ali limfoepitelioma; za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko cetuksimaba so v kliničnih študijah raziskovali pri uporabi cetuksimaba v monoterapiji ali v kombinirani terapiji s sočasno kemoterapijo ali radioterapijo. Pri intravenskem infundiranju cetuksimaba so ugotavljali od odmerka odvisno farmakokinetiko s tedenskimi odmerki od 5 do 500 mg/m² telesne površine.

Ko so cetuksimab dajali v začetnem odmerku 400 mg/m² telesne površine, je bil srednji porazdelitveni volumen približno enak znotrajžilnemu prostoru (2,9 l/m², razpon od 1,5 do 6,2 l/m²). Srednja vrednost C_{max} (\pm standardna deviacija) je bila 185 \pm 55 mikrogramov/ml. Srednja vrednost očistka je bila 0,022 l/h/m² telesne površine. Cetuksimab ima dolgo razpolovno dobo izločanja z vrednostmi od 70 do 100 ur pri ciljnem odmerku.

Serumske koncentracije cetuksimaba so dosegle stalno raven po treh tednih monoterapije s cetuksimabom. Srednja največja koncentracija cetuksimaba je bila 155,8 mikrograma/ml v 3. tednu in 151,6 mikrograma/ml v 8. tednu, ustrezna srednja najmanjša koncentracija pa je bila 41,3 mikrograma/ml in 55,4 mikrograma/ml. V študiji kombinirane terapije s cetuksimabom in irinotekanom je bila srednja najmanjša koncentracija 50,0 mikrograma/ml v 12. tednu in 49,4 mikrograma/ml v 36. tednu.

Opisali so več presnovnih poti, ki bi lahko prispevale k presnovi protiteles. V vseh teh poteh pride do biološke razgradnje protiteles na manjše molekule, t.j. majhne peptide ali aminokislino.

Farmakokinetika v posebnih skupinah bolnikov

Integrirana analiza vseh kliničnih študij je pokazala, da rasa, starost, spol ter delovanje ledvic ali jeter ne vplivajo na farmakokinetične značilnosti cetuksimaba.

Doslej so bili v študije vključeni le bolniki s primernim delovanjem jeter in ledvic (vrednost serumskega kreatinina \leq 1,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti, transaminaze \leq 5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti in bilirubin \leq 1,5-kratna zgornja meja normalnih vrednosti).

Pediatrična populacija

V študiji faze I pri pediatričnih bolnikih (1-18 let) z refraktornimi solidnimi tumorji so cetuksimab dajali v kombinaciji z irinotekanom. Rezultati farmakokinetike so bili primerljivi s tistimi pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Kožne spremembe, odvisne od odmerka, ki se pojavijo pri stopnjah odmerjanja, ki so enake kot pri človeku, so glavne ugotovitve, ki so jih opazili v študijah toksičnosti pri opicah vrste Cynomolgus (študiji kronične toksičnosti ponavljajočih se odmerkov in študiji razvoja zarodka/ploda).

Študija toksičnosti za zarodek/plod pri opicah vrste Cynomolgus ni pokazala znakov teratogenosti. Vendar pa so opazili povečano incidenco abortusov, odvisno od odmerka.

Predklinični podatki o genotoksičnosti in lokalni toleranci, vključno z nenamernim dajanjem po drugih poteh (tj. ne z infuzijo), ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Formalne študije pri živalih za ugotavljanje kancerogenosti cetuksimaba, določanje njegovih učinkov na plodnost pri moških ali ženskah, niso bile opravljene.

Študije toksičnosti pri sočasni uporabi cetuksimaba in kemoterapevtikov niso bile opravljene.

Doslej ni na voljo predkliničnih podatkov o učinku cetuksimaba na celjenje ran. V predkliničnih modelih celjenja ran pa se je izkazalo, da za EGFR selektivni zaviralci tirozinske kinaze upočasnijo celjenje ran.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
glicin
polisorbat 80
citronska kislina monohidrat
natrijev hidroksid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta.

Med uporabo je zdravilo Erbitux 5 mg/ml kemično in fizikalno stabilno do 48 ur pri temperaturi 25 °C, če je raztopina pripravljena, kot je opisano v poglavju 6.6.

Zdravilo Erbitux ne vsebuje nikakršnih protimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj po odprtju. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja zdravila pred uporabo odgovoren uporabnik. Običajno naj čas do

uporabe zdravila po odpiranju ne bi presegal 24 ur pri temperaturi shranjevanja med 2 in 8 °C, razen če je bilo odpiranje opravljeno v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml ali 100 ml raztopine v viali (iz stekla tipa I) z zamaškom (halobutilna guma) in zaporko (iz aluminija/polipropilena).

Pakiranje z 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Erbitux lahko bolniku dajete s težnostno kapalno infuzijo ali z uporabo infuzijske črpalke ali črpalke za brizgo. Za infuzijo morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo. Linijo morate ob koncu infundiranja sprati s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.

Zdravilo Erbitux 5 mg/ml je združljivo

- s polietilenskimi (PE), etilvinilacetatnimi (EVA) ali polivinilkloridnimi (PVC) vrečkami,
- s polietilenskimi (PE), poliuretanskimi (PUR), etilvinilacetatnimi (EVA), poliolefinskimi termoplastičnimi (TP) ali polivinilkloridnimi (PVC) infuzijskimi sistemi,
- s polipropilenskimi (PP) brizgami za črpalko za brizgo.

Pri pripravi infuzije morate zagotoviti aseptične pogoje dela.

Zdravilo Erbitux 5 mg/ml mora biti pripravljeno, kot sledi:

- Za uporabo z infuzijsko črpalko ali s težnostno kapalno infuzijo (razredčeno s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%)): Vzemite vrečko za infundiranje primerne velikosti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Z ustrezno sterilno brizgo, na kateri je primerna igla, iz vrečke z raztopino natrijevega klorida odvezmite ustrezen volumen. Vzemite ustrezno sterilno brizgo in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potreben volumen zdravila Erbitux iz vial. Prenesite zdravilo Erbitux v pripravljeno vrečko za infundiranje. Ponavljajte ta postopek, dokler ne dosežete izračunanega volumna. Preden začnete z dajanjem infuzije, priključite infuzijsko linijo in jo napolnite z razredčenim zdravilom Erbitux. Za infundiranje uporabite težnostno kapalno infuzijo ali infuzijsko črpalko. Nastavite in nadzirajte hitrost infuzije, kot je opisano v poglavju 4.2.
- Za uporabo z infuzijsko črpalko ali težnostno kapalno infuzijo (nerazredčeno): Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Vzemite ustrezno sterilno brizgo (najmanj 50 ml) in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potreben volumen zdravila Erbitux iz vial. Prenesite zdravilo Erbitux v sterilen prazen vsebnik ali vrečo. Ponavljajte ta postopek, dokler ne dosežete izračunanega volumna. Preden začnete z dajanjem infuzije, priključite infuzijsko linijo in jo napolnite z razredčenim zdravilom Erbitux. Nastavite in nadzorujte hitrost, kot je razloženo v poglavju 4.2.
- Za uporabo s črpalko za brizgo: Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Vzemite ustrezno sterilno brizgo in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potreben volumen zdravila Erbitux iz vial. Snemite iglo in postavite brizgo v črpalko za brizgo. Priključite infuzijsko linijo na brizgo, nastavite in nadzirajte hitrost infuzije, kot je opisano v poglavju 4.2, in po polnjenju linije začnite z infundiranjem zdravila Erbitux ali sterilne raztopine natrijev klorid

9 mg/ml (0,9%) raztopina za injiciranje. Po potrebi ponovite ta postopek, dokler ne bo infundiran ves izračunani volumen.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29/06/2004
Datum zadnjega podaljšanja: 29/06/2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

MM/LLLL

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev biološke učinkovine

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Nemčija

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

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora redno posodobljena poročila o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v skladu z zahtevami, določenimi v seznamu referenčnih datumov Unije (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES in objavljenem na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilancijske aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilancijski ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

Če predložitev PSUR in posodobitev RMP sovpadata, se lahko predložita sočasno.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
cetuksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala z 20 ml vsebuje 100 mg cetuksimaba (5 mg/ml).
Ena viala s 100 ml vsebuje 500 mg cetuksimaba (5 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje
1 viala s 100 mg/20 ml
1 viala s 500 mg/100 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
cetuksimab
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. DRUGI PODATKI

Shranjujte v hladilniku.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje cetuksimab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Erbitux in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Erbitux
3. Kako uporabljati zdravilo Erbitux
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Erbitux
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Erbitux in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Erbitux

Zdravilo Erbitux vsebuje cetuksimab, monoklonsko protitelo. Monoklonska protitelesa so beljakovine, ki specifično prepoznavajo in se vežejo na druge točno določene beljakovine, ki jih imenujemo antigeni. Cetuksimab se veže na receptor za epidermalni rastni faktor (EGFR, epidermal growth factor receptor), antigen na površini nekaterih rakavih celic. EGFR aktivira proteine, imenovane RAS. Proteini RAS imajo pomembno vlogo pri poti EGFR – zapleteni kaskadi signaliziranja, ki sodeluje v razvoju in napredovanju raka. Zaradi te vezave rakava celica ne more več sprejemati sporočil, ki jih potrebuje za rast, napredovanje procesa in metastaziranje.

Za kaj uporabljamo zdravilo Erbitux

Zdravilo Erbitux se uporablja za zdravljenje dveh različnih vrst raka:

- Metastatskega raka debelega črevesa. Pri teh bolnikih se zdravilo Erbitux uporablja samostojno ali skupaj z drugimi zdravili proti raku.
- Določenega tipa raka glave in vratu (raka skvamoznih celic). Pri teh bolnikih se zdravilo Erbitux uporablja v kombinaciji z obsevanjem ali z drugimi zdravili proti raku.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Erbitux

Ne uporabljajte zdravila Erbitux

Ne uporabljajte zdravila Erbitux, če ste imeli kdaj hudo preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo na cetuksimab.

Pred začetkom zdravljenja metastatskega raka debelega črevesa bo zdravnik testiral vaše rakave celice, ali vsebujejo običajni (nemutirani) ali mutirani tip RAS. Če vsebujejo vaše rakave celice mutirani tip RAS, zdravila Erbitux v kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja raka, ki vsebujejo oksaliplatin, ne smete jemati.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Erbitux se posvetujte z zdravnikom, če vam katera od naslednjih informacij ni jasna.

Zdravilo Erbitux lahko povzroči neželene učinke, povezane z infundiranjem. Take reakcije imajo lahko alergijski značaj. O neželenih učinkih, povezanih z infundiranjem, si preberite v poglavju 4, saj imajo lahko resne posledice, vključno s smrtno nevarnimi stanji. Ti neželeni učinki se navadno pojavijo med infundiranjem, eno uro po njem, včasih pa tudi pozneje. Da bi lahko prepoznali zgodnje znake teh učinkov, bodo vaše stanje redno preverjali med prejemanjem vsake infuzije zdravila Erbitux in še najmanj eno uro po infuziji.

Bolj verjetno je, da boste doživeli hudo alergijsko reakcijo, če ste alergični na rdeče meso, ugrize klopa ali imate pozitivne rezultate na nekatera protitelesa (kot pokažejo testi). Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril o ustreznih ukrepih.

Zdravilo Erbitux lahko povzroči neželene učinke, povezane z vašo kožo. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, ali morebiti potrebujete preventivne ukrepe ali zgodnje zdravljenje. Za podrobnosti preberite tudi poglavje 4 "Neželeni učinki, povezani s kožo", saj imajo lahko nekatere kožne reakcije za vas hude posledice, vključno take, ki so lahko smrtno nevarne.

Če imate težave s srcem, se bo vaš zdravnik z vami pogovoril, ali lahko prejmete zdravilo Erbitux v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, zlasti, če ste stari 65 let ali več.

Zdravilo Erbitux lahko povzroči neželene učinke, povezane z očmi. Obvestite zdravnika, če imate akutne težave z očmi ali težave z očmi, ki se slabšajo, na primer zamegljen vid, bolečine v očesu, pordelost očesa in/ali zelo suhe oči, če ste imeli take težave v preteklosti ali če uporabljate kontaktne leče. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, ali se morate posvetovati s specialistom.

Če zdravilo Erbitux prejmete v kombinaciji z zdravili proti raku, ki vsebujejo platino, obstaja večja verjetnost, da se bo število belih krvničk zmanjšalo. Zdravnik bo zato nadzoroval vašo kri in splošno stanje zaradi znakov okužbe (glejte tudi "Neželeni učinki pri kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja proti raku" v poglavju 4).

Če prejmete zdravilo Erbitux v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, vključno s fluoropirimidini, je morda večja verjetnost za težave s srcem, ki lahko tudi ogrožajo vaše življenje. Vaš zdravnik se bo z vami pogovoril, ali morda potrebujete posebni nadzor (glejte tudi "Neželeni učinki pri kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja proti raku" v poglavju 4).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Erbitux ni primerno za uporabo pri otrocih in mladostnikih.

Druga zdravila in zdravilo Erbitux

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost

Povejte zdravniku, če ste noseči ali ne uporabljate zanesljive kontracepcije (če niste prepričani, se pogovorite z zdravnikom). Zdravnik se bo potem z vami pogovoril o tveganjih in koristih uporabe zdravila Erbitux v teh situacijah.

Dojenje

V času, ko se zdravite z zdravilom Erbitux, in še dva meseca po zadnjem odmerku zdravila ne smete dojiti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ne vozite avtomobila in ne upravljajte orodij ali strojev, če imate z zdravljenjem povezane simptome, ki vplivajo na vašo zbranost in reakcijsko sposobnost.

3. Kako uporabljati zdravilo Erbitux

Zdravljenje z zdravilom Erbitux bo potekalo pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Med vsako infuzijo in še najmanj eno uro po njej bodo redno spremljali vaše stanje, da ugotovijo zgodnje znake morebitnega neželenega učinka, povezanega z infundiranjem.

Predzdravljenje

Pred prvim odmerkom boste prejeli še zdravilo proti alergijam, da bi zmanjšali tveganje za pojav alergijske reakcije. Vaš zdravnik se bo odločil, ali je taka premedikacija potrebna tudi pri naslednjih odmerkih.

Odmerjanje in uporaba

Zdravilo Erbitux se navadno infundira (vkapava) v veno enkrat na teden. Zdravnik bo izračunal pravi odmerek zdravila Erbitux za vas, saj je ta odvisen od telesne površine. Prvi odmerek (400 mg/m² telesne površine) bolniku infundiramo približno 2 uri s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 5 mg/min. Vsak naslednji odmerek (250 mg/m² telesne površine) se infundira približno 1 uro s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 10 mg/min.

Na koncu tega navodila so dodana podrobna navodila za zdravnika ali medicinsko sestro o tem, kako pripraviti infuzijo zdravila Erbitux (glejte poglavje "Navodila za pripravo").

Trajanje zdravljenja

Zdravilo Erbitux se navadno infundira enkrat na teden. Dolžina zdravljenja je odvisna od vaše bolezni in se razlikuje od posameznika do posameznika. Zdravnik vam bo torej povedal, kako dolgo boste prejeli zdravilo Erbitux.

Kombinacija z drugimi oblikami zdravljenja proti raku

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, je treba ta zdravila vzeti vsaj eno uro po koncu infuzije zdravila Erbitux.

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z obsevanjem, se zdravljenje z zdravilom Erbitux navadno začne en teden pred obsevanjem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Glavni neželeni učinki zdravila Erbitux so neželeni učinki, povezani z infundiranjem, in neželeni učinki, povezani s kožnimi reakcijami:

Neželeni učinki, povezani z infundiranjem

Pri več kot 10 od 100 bolnikov obstaja verjetnost, da se bodo pojavili neželeni učinki, povezani z infundiranjem; pri več kot 1 od 100 bolnikov je verjetno, da bodo ti neželeni učinki hudi. Te reakcije so lahko alergijske. Navadno se pojavijo med infundiranjem, eno uro po njem, včasih pa tudi pozneje.

Blagi ali zmerni neželeni učinki, povezani z infundiranjem, so:

- zvišana telesna temperatura
- mrzlica
- omotica
- težave z dihanjem

Če se pojavijo tovrstni učinki, morate čim prej obvestiti zdravnika. Zdravnik vam bo po potrebi zmanjšal hitrost infuzije zdravila Erbitux, da bi ublažil te simptome.

Hudi neželeni učinki, povezani z infundiranjem, so:

- hude težave z dihanjem, ki se pojavijo hitro
- koprivnica
- izguba zavesti
- bolečine v prsnem košu (znak neželenih učinkov na srce)

Če se pojavijo taki simptomi, se nemudoma pogovorite z zdravnikom. Taki neželeni učinki imajo lahko resne posledice, v redkih primerih so lahko smrtno nevarni in zahtevajo takojšnjo pomoč. Zdravljenje z zdravilom Erbitux je treba takrat ustaviti.

Neželeni učinki, povezani s kožo

Pri več kot 80 od 100 bolnikov obstaja verjetnost, da bodo imeli neželene učinke, povezane s kožo. Pri približno 15 od 100 bolnikov bodo te kožne reakcije verjetno hude. Večina neželenih učinkov se pojavi v prvih treh tednih zdravljenja. Ponavadi sčasoma izginejo po koncu zdravljenja z zdravilom Erbitux.

Glavni neželeni učinki, povezani s kožo, so:

- aknam podobne kožne spremembe
- srbenje
- suha koža
- luščenje
- prekomerna rast dlak
- boleznimi nohtov, na primer vnetje podnohtja

V zelo redkih primerih (pojavi se lahko pri do 1 od 10.000 bolnikov) se lahko pri bolnikih pojavijo mehurji ali luščenje kože, ki lahko kažejo na hudo kožno reakcijo, imenovano „Stevens-Johnsonov sindrom“. **Če se pri vas pojavijo ti simptomi, se nemudoma pogovorite z zdravnikom,** saj imajo lahko ti znaki resne posledice, vključno s smrtno nevarnimi stanji.

Če opazite drugo obsežno kožno spremembo, morate čim prej obvestiti zdravnika, saj bo morda treba spremeniti odmerek zdravila Erbitux ali čas med infundiranjem. Vaš zdravnik se bo odločil, ali bo treba z zdravljenjem prenehati, če se kožna reakcija ponovno pojavi po večkratnih zmanjšanih odmerka.

Če opazite, da se stanje prizadetih mest na koži poslabša, se nemudoma pogovorite z zdravnikom, zlasti če imate tudi splošne znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in utrujenost. Ti znaki lahko kažejo na kožno okužbo, ki ima lahko resne posledice, vključno s smrtno nevarnimi stanji.

Neželeni učinki, povezani s pljuči

V občasnih primerih (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov) se lahko pri bolnikih pojavi vnetje pljuč (ki se imenuje intersticijska pljučna bolezen), ki ima lahko resne posledice, vključno s smrtno nevarnimi stanji.

Če opazite simptome kot je pojav ali poslabšanje težav pri dihanju, se nemudoma pogovorite z zdravnikom, zlasti, če ob tem tudi kašljate ali imate povišano telesno temperaturo. Vaš zdravnik se bo odločil, ali bo treba z zdravljenjem prenehati.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- vnetje sluznice črevesa, ust in nosu (v nekaterih primerih resno), ki lahko pri nekaterih bolnikih povzroči krvavitev iz nosu
- zmanjšana raven magnezija v krvi
- zvišanje ravni nekaterih jetrnih encimov v krvi

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri do 1 od 10 bolnikov)

- glavobol
- utrujenost
- draženje in rdečica oči
- driska
- izguba tekočine, ki je lahko posledica driske ali zmanjšanega vnosa tekočine
- slabost
- bruhanje
- izguba teka, kar povzroči zmanjšanje telesne mase
- znižanje ravni kalcija v krvi

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri do 1 od 100 bolnikov)

- krvni strdki v venah na nogah
- krvni strdki v pljučih
- vnetje očesne veke ali sprednjega dela očesa

Neželeni učinki z neznano pogostnostjo (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- vnetje možganske ovojnice (aseptični meningitis)

Neželeni učinki pri kombinaciji z drugimi oblikami zdravljenja proti raku

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z drugimi zdravili proti raku, so lahko nekateri neželeni učinki, ki jih boste morda imeli, povezani tudi s to kombinacijo ali z drugimi zdravili. Zato morate prebrati tudi navodilo za uporabo drugih zdravil.

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z zdravili proti raku, ki vsebujejo platino, obstaja večja verjetnost, da se bo število belih krvničk zmanjšalo. To lahko povzroči zaplete zaradi okužb, vključno s smrtno nevarnimi boleznimi, še posebej, če se pojavijo kožne reakcije, vnetje črevesja in ustne sluznice ali driska. **Zato, če opazite splošne znake okužbe, kot sta zvišana telesna temperatura in utrujenost, se nemudoma pogovorite z zdravnikom.**

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z zdravilom proti raku, ki vsebuje fluoropirimidin, je verjetneje, da boste imeli naslednje neželene učinke, povezane z drugim zdravilom:

- bolečine v prsnem košu
- srčna kap
- srčno popuščanje
- rdečica in otekanje dlani ali podplato, ki lahko povzroči luščenje kože (sindrom dlani in stopal)

Če zdravilo Erbitux prejimate v kombinaciji z obsevanjem, so lahko nekateri neželeni učinki, ki se bodo morda pojavili, povezani s to kombinacijo:

- vnetje črevesne in ustne sluznice
- kožne reakcije, značilne za obsevanje
- težave pri požiranju
- zmanjšanje števila belih krvnih teles

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Erbitux

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "Uporabno do". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Po odprtju je zdravilo Erbitux namenjeno za takojšnjo uporabo.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Erbitux

- Učinkovina je cetuksimab.
En mililiter raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba.
Ena viala z 20 ml vsebuje 100 mg cetuksimaba.
Ena viala s 100 ml vsebuje 500 mg cetuksimaba.
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, citronska kislina monohidrat, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Erbitux in vsebina pakiranja

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje je na voljo v vialah z 20 ml ali 100 ml raztopine. Vsako pakiranje vsebuje 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne MM/LLLL.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za pripravo

Zdravilo Erbitux lahko bolniku dajete s težnostno kapalno infuzijo ali z uporabo infuzijske črpalke ali črpalke za brizgo. Ker je zdravilo Erbitux združljivo samo s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, ga ne smete mešati z drugimi zdravili za intravensko uporabo. Za infuzijo morate uporabiti ločeno infuzijsko linijo. Linijo morate ob koncu infundiranja sprati s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje.

Zdravilo Erbitux 5 mg/ml je združljivo

- s polietilenskimi (PE), etilvinilacetatnimi (EVA) ali polivinilkloridnimi (PVC) vrečkami,
- s polietilenskimi (PE), poliuretanskimi (PUR), etilvinilacetatnimi (EVA), poliolefinskimi termoplastičnimi (TP) ali polivinilkloridnimi (PVC) infuzijskimi sistemi,
- s polipropilenskimi (PP) brizgami za črpalke za brizgo.

Zdravilo Erbitux 5 mg/ml je kemično in fizikalno stabilno do 48 ur pri temperaturi 25 °C, če je raztopina pripravljena, kot je opisano v nadaljevanju. Ker pa ne vsebuje antimikrobnih konzervansov ali bakteriostatikov, je namenjeno za takojšnjo uporabo. Pri pripravi infuzije morate zagotoviti aseptične pogoje dela. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml mora biti pripravljeno, kot sledi:

- Za uporabo z infuzijsko črpalke ali s težnostno kapalno infuzijo (razredčeno s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml, (0,9%)): Vzemite vrečko za infundiranje primerne velikosti s sterilno raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%). Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Z ustrezno sterilno brizgo, na kateri je primerna igla, iz vrečke z raztopino natrijevega klorida odvezite ustrezen volumen. Vzemite ustrezno sterilno brizgo in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potreben volumen zdravila Erbitux iz vial. Prenesite zdravilo Erbitux v pripravljeno vrečko za infundiranje. Ponavljajte ta postopek, dokler ne dosežete izračunanega volumna. Preden začnete z dajanjem infuzije, priključite infuzijsko linijo in jo napolnite z razredčenim zdravilom Erbitux. Za infundiranje uporabite težnostno kapalno infuzijo ali infuzijsko črpalke. Prvi odmerek (400 mg/m² telesne površine) bolniku infundiramo približno 2 uri s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 5 mg/min. Vsak naslednji odmerek (250 mg/m² telesne površine) se infundira približno 1 uro s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 10 mg/min.
- Za uporabo z infuzijsko črpalke ali težnostno kapalno infuzijo (nerazredčeno): Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Vzemite ustrezno sterilno brizgo (najmanj 50 ml) in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potreben volumen zdravila Erbitux iz vial. Prenesite zdravilo Erbitux v sterilno prazen vsebnik ali vrečo. Ponavljajte ta postopek, dokler ne dosežete

izračunanega volumna. Preden začnete z dajanjem infuzije, priključite infuzijsko linijo in jo napolnite z razredčenim zdravilom Erbitux. Prvi odmerek (400 mg/m^2 telesne površine) bolniku infundiramo približno 2 uri s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 5 mg/min . Vsak naslednji odmerek (250 mg/m^2 telesne površine) se infundira približno 1 uro s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 10 mg/min .

- Za uporabo s črpalko za brizgo: Izračunajte potreben volumen zdravila Erbitux. Vzemite ustrezno sterilno brizgo in nanjo pritrdite primerno iglo. Posesajte potrebni volumen zdravila Erbitux iz vial. Snemite iglo in postavite brizgo v črpalko za brizgo. Priključite infuzijsko linijo na brizgo. Po polnjenju linije z zdravilom Erbitux ali sterilno raztopino natrijev klorid 9 mg/ml ($0,9\%$) raztopina za injiciranje lahko začnete z infundiranjem zdravila. Ponavljajte ta postopek, dokler ne bo infundiran ves izračunani volumen. Prvi odmerek (400 mg/m^2 telesne površine) bolniku infundiramo približno 2 uri s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 5 mg/min . Vsak naslednji odmerek (250 mg/m^2 telesne površine) se infundira približno 1 uro s hitrostjo infundiranja, ki ni hitrejša kot 10 mg/min .