

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine za infuziju sadrži 5 mg cetuksimaba.

Jedna bočica od 20 ml sadrži 100 mg cetuksimaba.

Jedna bočica od 100 ml sadrži 500 mg cetuksimaba.

Cetuksimab je kimerno monoklonsko IgG₁ protutijelo proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (Sp2/0) tehnologijom rekombinantne DNK.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Erbitux je indiciran za liječenje bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji iskazuje receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) s „divljim tipom“ gena RAS

- u kombinaciji s kemoterapijom na bazi irinotekana,
- u prvoj liniji liječenja u kombinaciji s FOLFOX-om,
- kao samostalan lijek nakon neuspjeha terapije na bazi oksaliplatina i irinotekana i kod bolesnika koji ne podnose irinotekan.

Za pojedinosti vidjeti dio 5.1.

Erbitux je indiciran za liječenje bolesnika s karcinomom pločastih stanica glave i vrata

- u kombinaciji sa zračenjem za lokalno uznapredovalu bolest,
- u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine za recidivirajuću i/ili metastatsku bolest.

4.2 Doziranje i način primjene

Erbitux se mora primijeniti pod nadzorom liječnika iskusnog u primjeni antineoplastičkih lijekova. Tijekom infuzije, i najmanje 1 sat nakon infuzije, potrebno je pomno pratiti bolesnika. Mora se osigurati dostupnost opreme za oživljavanje.

Doziranje

Prije prve infuzije, bolesnik mora primiti premedikaciju antihistaminicima i kortikosteroidima najmanje jedan sat prije primjene cetuksimaba. Ova se premedikacija preporučuje prije svih sljedećih infuzija.

Erbitux se kod svih indikacija primjenjuje jednom tjedno. Početna doza je 400 mg cetuksimaba po m² tjelesne površine. Sve sljedeće tjedne doze su 250 mg cetuksimaba po m².

Kolorektalni karcinom

Kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, cetuksimab se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom ili kao samostalan lijek (vidjeti dio 5.1). Prije početka liječenja Erbituxom potrebno je potvrditi RAS (KRAS i NRAS) status „divljeg tipa“. Mutacijski status mora se odrediti u iskusnom laboratoriju korištenjem validirane metode testiranja za detekciju KRAS i NRAS (eksoni 2, 3 i 4) mutacija (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Pri istodobnoj primjeni kemoterapeutika, za njihovo doziranje ili promjenu preporučene doze pogledajte upute za dotični lijek. Oni se ne smiju primijeniti u vremenu kraćem od jednog sata nakon kraja infuzije cetuksimaba.

Preporučuje se da se liječenje cetuksimabom nastavi do progresije postojeće bolesti.

Karcinom pločastih stanica glave i vrata

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom pločastih stanica glave i vrata, cetuksimab se primjenjuje u kombinaciji sa zračenjem. Preporučuje se liječenje cetuksimabom započeti jedan tjedan prije početka zračenja te liječenje cetuksimabom nastaviti do kraja zračenja.

Kod bolesnika s rekurentnim i/ili metastatskim karcinomom pločastih stanica glave i vrata, cetuksimab se primjenjuje u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine koju slijedi cetuksimab kao terapija održavanja do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1). Kemoterapija se ne smije primijeniti u vremenu kraćem od jednog sata nakon završetka infuzije cetuksimabom.

Posebne populacije

Do danas su istraženi samo bolesnici s urednom bubrežnom i jetrenom funkcijom (vidjeti dio 4.4).

Cetuksimab nije istraživan kod bolesnika s prethodno postojećim hematološkim poremećajima (vidjeti dio 4.4).

Kod starijih osoba nije potrebna prilagodba doze, ali ovo je iskustvo ograničeno kod bolesnika u dobi od 75 ili više godina.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene cetuksimaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenim indikacijama.

Način primjene

Erbitux 5 mg/ml primjenjuje se intravenski putem infuzijske pumpe, obične infuzije ili injekcijske pumpe (za upute o rukovanju, vidjeti dio 6.6).

Početnu dozu treba davati polako i brzina infuzije ne smije prijeći 5 mg/min (vidjeti dio 4.4).

Preporučeno vrijeme infuzije je 120 minuta. Za sljedeće tjedne doze, preporučeno vrijeme infuzije je 60 minuta. Brzina infuzije ne smije premašiti 10 mg/min.

4.3 Kontraindikacije

Erbitux je kontraindiciran kod bolesnika s poznatom teškom (3. i 4. stupanj) reakcijom preosjetljivosti na cetuksimab.

Kombinacija Erbituxa s kemoterapijom koja sadrži oksaliplatin kontraindicirana je kod bolesnika s RAS mutiranim metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) ili kod bolesnika s mCRC za koje nije poznat RAS status (vidjeti također dio 4.4).

Prije započinjanja kombiniranog liječenja moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za istodobno primijenjene kemoterapeutike ili zračenje.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičku reakciju

Često se mogu javiti teške reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije, u nekim slučajevima s fatalnim ishodom. Pojava teških reakcija povezanih s infuzijom zahtjeva trenutni i trajni prekid liječenja cetuksimabom i može zahtijevati i hitno liječenje. Neke od ovih reakcija mogu biti anafilaktičke ili anafilaktoidne prirode ili predstavljati sindrom oslobađanja citokina. Simptomi se mogu javiti tijekom početne infuzije, ali i nakon nekoliko sati ili pri sljedećim infuzijama. Preporučuje se upozoriti bolesnike o mogućnosti takvog kasnog nastupa i uputiti ih da u slučaju pojave simptoma ili znakova reakcije povezanih s infuzijom kontaktiraju svog liječnika. Simptomi mogu uključivati bronhospazam, urtikariju, povišenje ili sniženje krvnog tlaka, gubitak svijesti ili šok. U rijetkim slučajevima primijećeni su angina pektoris, infarkt miokarda ili srčani zastoј.

Anafilaktičke reakcije mogu nastupiti čak u prvih nekoliko minuta prve infuzije npr. zbog prethodno stvorenih IgE protutijela koja križno reagiraju s cetuksimabom. Te su reakcije često povezane s bronhospazmom i urtikarijom. Mogu nastati usprkos primjeni premedikacije.

Rizik od pojave anafilaktičkih reakcija jako je povećan u bolesnika s poznatom alergijom na crveno meso ili ugrize krpelja ili pozitivnim rezultatima testova na IgE protutijela protiv cetuksimaba (α -1-3-galaktoze). U tih se bolesnika cetuksimab smije primijeniti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika, uključujući druga liječenja, i samo pod pažljivim nadzorom dobro uvježbanog osoblja sa spremnom opremom za resuscitaciju.

Prvu dozu treba primijeniti polako i brzina ne smije prijeći 5 mg/min, dok istovremeno treba pažljivo nadzirati sve vitalne znakove tijekom najmanje dva sata. Ako se za vrijeme davanja prve infuzije unutar prvih 15 minuta pojave reakcije povezane s infuzijom, infuziju treba zaustaviti. Prije davanja sljedeće infuzije treba provesti pažljivu procjenu koristi i rizika te uzeti u obzir i mogućnost da je bolesnik stvorio IgE protutijela.

Ako se reakcija povezana s infuzijom pojavi kasnije tijekom infuzije ili pri sljedećim infuzijama, daljnji postupak ovisit će o njenoj težini:

- a) Stupanj 1: nastavite sporu infuziju pod pažljivim nadzorom
- b) Stupanj 2: nastavite sporu infuziju i odmah uvedite terapiju za simptome
- c) Stupanj 3 i 4: odmah prekinite infuziju, agresivno liječite simptome i kontraindicirajte daljnju primjenu cetuksimaba

Sindrom oslobađanja citokina obično nastaje unutar jednog sata nakon infuzije i manje je često povezan s bronhospazmom i urtikarijom. Sindrom oslobađanja citokina je obično najteži kad je povezan s prvom infuzijom.

Vrlo su česte blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom a uključuju simptome poput vrućice, zimice, omaglice ili dispneje koji se pojavljuju u bliskom vremenskom odnosu, poglavito s prvom infuzijom cetuksimaba. Ako bolesnik iskusi blagu ili umjerenu reakciju povezanu s infuzijom, može se smanjiti brzina infuzije. Preporučuje se nastaviti smanjenom brzinom infuzije i u svim sljedećim infuzijama.

Zahtjeva se pomno nadziranje bolesnika, osobito prilikom prve primjene. Preporučuje se obratiti posebnu pažnju kod bolesnika reduciranog općeg statusa i s prethodno postojećom kardio-pulmonalnom bolešću.

Poremećaji disanja

Opisani su slučajevi intersticijske bolesti pluća (engl. *interstitial lung disease*, ILD), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, a većina bolesnika bila je iz japanske populacije.

U slučajevima sa smrtnim ishodom često su bili prisutni zbunjujući faktori ili faktori koji doprinose razvoju bolesti, kao što je istodobno primijenjena kemoterapija za koju je poznato da je povezana s ILD-om, te prethodno postojeće bolesti pluća. Takve bolesnike potrebno je pažljivo pratiti. U slučaju simptoma (kao što su dispneja, kašalj, vrućica) ili radiografskog nalaza koji upućuje na ILD, mora se bez odlaganja provesti dijagnostička pretraga.

Ako se dijagnosticira intersticijska bolest pluća, cetuksimab treba ukinuti i bolesnika odgovarajuće liječiti.

Kožne reakcije

Glavne nuspojave cetuksimaba su kožne reakcije koje mogu postati teške, naročito u kombinaciji s kemoterapijom. Povećan je rizik od sekundarnih infekcija (uglavnom bakterijskih), a prijavljeni su slučajevi stafilokoknog sindroma opečene kože, nekrotizirajućeg fasciitisa i sepse, u nekim slučajevima s fatalnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

Kožne reakcije su vrlo česte te mogu iziskivati privremeni ili trajni prekid liječenja. U skladu sa smjernicama o kliničkoj praksi treba razmotriti profilaktičku uporabu oralnih tetraciklina (6 - 8 tjedana) i topikalnu primjenu kreme 1%-tnog hidrokortizona s ovlaživačem. Topikalni kortikosteroidi umjerene do velike jakosti ili oralni tetraciklini korišteni su za liječenje kožnih reakcija.

Ako bolesnik dobije nepodnošljivu ili tešku kožnu reakciju (≥ 3 . stupanj; Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) liječenje cetuksimabom mora se prekinuti. Liječenje se smije ponovno uspostaviti samo ako se kožna reakcija vrati na razinu 2. stupnja.

Ako se teška kožna reakcija pojavila prvi puta, liječenje se može nastaviti u istoj dozi.

S drugim ili trećim pojavljivanjem teških kožnih reakcija liječenje cetuksimabom mora se ponovo prekinuti. Liječenje se može nastaviti manjom dozom (200 mg/m² tjelesne površine nakon drugog pojavljivanja, odnosno 150 mg/m² nakon trećeg pojavljivanja) samo ako se reakcija vratila na razinu 2. stupnja.

Ako se teška kožna reakcija pojavi četvrti puta ili se nije vratila na razinu 2. stupnja tijekom prekida liječenja, liječenje cetuksimabom treba trajno prekinuti.

Poremećaji elektrolita

Često se javlja progresivni pad razine magnezija u serumu, što može dovesti do teške hipomagnezijemije. Po ukidanju cetuksimaba, hipomagnezijemija je reverzibilna. Dodatno, kao posljedica proljeva može se pojaviti hipokalemija. Moguća je i pojava hipokalcemije; u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine učestalost teške hipokalcemije može biti naročito povećana.

Kontrola elektrolita u serumu preporučuje se prije početka liječenja cetuksimabom te periodično, tijekom liječenja. Preporučuje se odgovarajuće nadoknađivanje elektrolita.

Neutropenija i povezane komplikacije radi infekcija

Kod bolesnika koji primaju cetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine povećan je rizik od pojave teške neutropenije koja može voditi do daljnjih infekcijskih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija ili sepsa. Preporučuje se pomno praćenje ovih bolesnika, naročito onih koji imaju lezije kože, mukozitis ili proljev koji mogu pogodovati pojavi infekcija (vidjeti dio 4.8.).

Kardiovaskularni poremećaji

Pri liječenju karcinoma pluća nemalih stanica, karcinoma pločastih stanica glave i vrata te kolorektalnog karcinoma opažena je povećana učestalost teških i ponekad smrtnih kardiovaskularnih poremećaja i iznenadnih smrti. U nekim je ispitivanjima opažena povezanost s dobi bolesnika ≥ 65 godina te općim statusom. Kod propisivanja cetuksimaba potrebno je uzeti u obzir kardiovaskularni i opći status bolesnika te istovremenu primjenu kardiotoksičnih tvari kao što su fluoropirimidini.

Poremećaji oka

Bolesnici sa znakovima i simptomima koji ukazuju na keratitis kao što su akutna ili pogoršavajuća: upala oka, suženje, osjetljivost na svjetlost, zamućen vid, bol u oku i/ili crvenilo oka trebaju odmah biti upućeni specijalisti oftalmologu.

U slučaju potvrđene dijagnoze ulceroznog keratitisa liječenje cetuksimabom treba privremeno ili trajno prekinuti. U slučaju dijagnostičiranog keratitisa potrebno je pažljivo razmotriti dobrobiti i rizike nastavka liječenja.

Cetuksimab treba koristiti oprezno u bolesnika s anamnezom keratitisa, ulceroznog keratitisa ili jako suhim okom. Uporaba kontaktnih leća također je čimbenik rizika za nastanak keratitisa i ulceracija.

Bolesnici s kolorektalnim karcinomom s mutiranim RAS tumorima

Cetuksimab se ne smije koristiti za liječenje bolesnika s kolorektalnim karcinomom čiji tumori imaju RAS mutaciju ili kod kojih je RAS status tumora nepoznat. Rezultati iz kliničkih ispitivanja pokazuju negativan omjer dobrobiti i rizika kod tumora s RAS mutacijom. Posebice su u tih bolesnika zabilježeni negativni učinci na preživljenje bez napredovanja bolesti (PFS) i ukupno preživljenje (OS) kad se lijek koristio kao dodatak protokolu FOLFOX4 (vidjeti dio 5.1).

Slični nalazi prijavljeni su kad se cetuksimab davao kao dodatak XELOX-u u kombinaciji s bevacizumabom (CAIRO2). Međutim, u ovom ispitivanju nisu dokazani ni pozitivni učinci na PFS ili OS u bolesnika s tumorima tipa „divljeg tipa“ KRAS.

Posebne populacije

Do danas su ispitani samo bolesnici s odgovarajućom bubrežnom i jetrenom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ puta, transaminaze ≤ 5 puta i bilirubin $\leq 1,5$ puta od gornje granice normale).

Cetuksimab nije ispitivan u bolesnika s jednom ili više sljedećih laboratorijskih vrijednosti:

- hemoglobin < 9 g/dl
- broj leukocita $< 3000/\text{mm}^3$
- apsolutni broj neutrofila $< 1500/\text{mm}^3$
- broj trombocita $< 100\,000/\text{mm}^3$

Ograničena su iskustva s korištenjem cetuksimaba u kombinaciji s radioterapijom u liječenju kolorektalnog karcinoma.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost cetuksimaba kod pedijatrijskih bolesnika mlađih od 18 godina nije ustanovljena. Prema izvješćima ispitivanja faze I nisu identificirani novi sigurnosni signali u pedijatrijskih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine učestalost pojave teške leukopenije ili teške neutropenije može biti povećana u odnosu na samostalnu primjenu kemoterapije na bazi platine što može dovesti do povećane stope infekcijskih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa (vidjeti dio 4.4).

U kombinaciji s fluoropirimidinima, u odnosu na samostalnu primjenu fluoropirimidina, povećala se učestalost ishemijske srca, uključujući infarkt miokarda, kongestivno zatajivanje srca kao i učestalost sindroma šake i stopala (palmaro-plantarne eritrodisestezije).

U kombinaciji s kapecitabinom i oksaliplatinom (XELOX) može se povećati učestalost teškog proljeva.

Formalno kliničko ispitivanje interakcije pokazalo je da farmakokinetičke karakteristike cetuksimaba ostaju nepromijenjene nakon istodobne primjene pojedinačne doze irinotekana (350 mg/m² tjelesne površine). Slično tome, farmakokinetika irinotekana je bila nepromijenjena nakon istodobne primjene cetuksimaba.

Druga formalna ispitivanja interakcija cetuksimaba kod ljudi nisu provedena.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Receptor za epidermalni čimbenik rasta (EGFR) uključen je u razvoj fetusa. Ograničena opažanja na životinjama ukazuju na prijenos cetuksimaba kroz posteljicu kao i drugih IgG₁ protutijela. Podaci na životinjama nisu otkrili dokaz teratogenosti. Međutim, ovisno o dozi uočena je povećana incidencija pobačaja (vidjeti dio 5.3). Nema dovoljno dostupnih podataka o trudnicama i dojiljama.

Strogo je preporučeno da se Erbitux primjenjuje tijekom trudnoće ili kod žena koje ne koriste odgovarajuću kontracepciju jedino ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za plod.

Dojenje

Preporučuje se da žene ne doje tijekom liječenja Erbituxom i tijekom dva mjeseca nakon posljednje doze jer nije poznato izlučuje li se cetuksimab u majčino mlijeko.

Plodnost

Nema podataka o učinku cetuksimaba na plodnost u ljudi. Učinci na mušku i žensku plodnost nisu procjenjivani unutar formalnih ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Studije o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima nisu provedene. Ako bolesnici osjete simptome povezane s liječenjem koji utječu na sposobnost koncentracije i reakcije, preporučuje se da do popuštanja ovakvog učinka ne upravljaju vozilom ili strojem.

4.8 Nuspojave

Glavne nuspojave lijeka su kožne reakcije koje se pojavljuju kod više od 80% bolesnika, hipomagnezijemija koja se pojavljuje kod više od 10% bolesnika i reakcije povezane s infuzijom koje se pojavljuju s blagim do umjerenim simptomima kod više od 10% bolesnika a s teškim simptomima kod više od 1% bolesnika.

Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom:

Vrlo često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Zvjezdica (*) ukazuje da se za navedenu nuspojavu ispod tablice nalaze dodatni podaci.

Poremećaji metabolizma i prehrane

Vrlo često: Hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4).

Često: Dehidracija, naročito kao posljedica dijareje ili mukozitisa; hipokalcemija (vidjeti dio 4.4); anoreksija koja može dovesti do pada tjelesne težine.

Poremećaji živčanog sustava

Često: Glavobolja.

Nepoznata učestalost: Aseptični meningitis.

Poremećaji oka

Često: Konjunktivitis.

Manje često: Blefaritis; keratitis.

Krvožilni poremećaji

Manje često: Duboka venska tromboza.

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često: Plućna embolija; intersticijska bolest pluća koja može imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji probavnog sustava

Često: Proljev; mučnina; povraćanje.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često: Porast razina jetrenih enzima (ASAT, ALAT, AP).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Vrlo često: Kožne reakcije*.

Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza.

Nepoznata učestalost: Superinfekcija kožnih lezija.*

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često: Blage do umjerene reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4); mukozitis, u pojedinim slučajevima teškog oblika, koji može dovesti do epistakse.

Često: Teške reakcije povezane s infuzijom, u nekim slučajevima sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4); umor.

Dodatne informacije

Općenito, klinički značajne razlike među spolovima nisu zamijećene.

Kožne reakcije

Kožne se reakcije mogu razviti kod više od 80% bolesnika i najčešće se javljaju u vidu osipa koji nalikuju na akne i/ili manje učestalo, kao svrbež, suha koža, deskvamacija, hipertrichoza ili promjene noktiju (npr. paronihija). Otprilike 15% kožnih reakcija su teške, uključujući pojedinačne slučajeve nekroze kože. Većina se kožnih reakcija razvije unutar prva tri tjedna liječenja. Općenito se povlače bez posljedica tijekom razdoblja prekida liječenja ako se slijedi preporučeni režim prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Lezije kože uzrokovane cetuksimabom mogu povećati sklonost bolesnika prema superinfekcijama (npr. sa *S. aureus*), što može dovesti do posljedičnih komplikacija, npr. celulitisa, erizipela, ili potencijalno s fatalnim ishodom, stafilokoknog sindroma opečene kože, nekrotizirajućeg fasciitisa ili sepse.

Kombinirano liječenje

Kad se cetuksimab koristi u kombinaciji s kemoterapeuticima treba proučiti odgovarajuću uputu o lijeku.

U kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine učestalost pojave teške leukopenije ili teške neutropenije može biti povećana u odnosu na samostalnu primjenu kemoterapije na bazi platine i tako voditi do povećane stope infekcijskih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa (vidjeti dio 4.4.).

U kombinaciji s fluoropirimidinima, u odnosu na samostalnu primjenu fluoropirimidina, povećala se učestalost ishemijske srca, uključujući infarkt miokarda, kongestivno zatajenje srca kao i učestalost sindroma šake i stopala (palmarno-plantarne eritrodisezije).

U kombinaciji s lokalnim zračenjem u području glave i vrata, dodatne nuspojave bile su one koje su tipične za zračenje (kao što su mukozitis, radijacijski dermatitis, disfagija ili leukopenija, većinom kao limfocitopenija). U randomiziranom kontroliranom kliničkom ispitivanju s 424 bolesnika opisani stupnjevi teških akutnih radijacijskih dermatitisa i mukozitisa te kasnijih pojava povezanih sa zračenjem bili su nešto viši kod bolesnika liječenih kombinacijom zračenja i cetuksimaba, nego kod onih koji su samo zračeni.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Iskustva s pojedinačnim dozama višim od 400 mg/m² tjelesne površine ili tjedne primjene doza viših od 250 mg/m² tjelesne površine su ograničena. U kliničkim ispitivanjima s dozama do 700 mg/m² tjelesne površine koje su se davale svaka 2 tjedna sigurnosni profil u skladu je s profilom opisanim u dijelu 4.8.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01FE01

Mehanizam djelovanja

Cetuksimab je kimerno monoklonsko IgG₁ protutijelo koje je specifično usmjereno prema receptoru za epidermalni čimbenik rasta (EGFR).

Signalni putevi EGFR-a uključeni su u kontrolu staničnog preživljenja, progresije staničnog ciklusa, angiogeneze, stanične migracije i stanične invazije/metastaza.

Cetuksimab se veže na EGFR afinitetom koji je otprilike 5 do 10 puta snažniji od onoga za endogene ligande. Cetuksimab blokira vezanje endogenih EGFR liganda što dovodi do inhibicije receptorske funkcije. To nadalje inducira internalizaciju EGFR-a, što može dovesti do smanjenja regulacije EGFR-a. Cetuksimab također usmjerava citotoksične imunološke efektorske stanice prema tumorskim stanicama koje iskazuju EGFR (stanično posredovana citotoksičnost ovisna o protutijelu, ADCC).

Cetuksimab se ne veže na druge receptore koji pripadaju HER obitelji.

Proteinski produkt proto-onkogeno RAS (*rat sarcoma*) središnji je nizvodni prijenosnik signala EGFR-a. Kod tumora, aktiviranje gena RAS putem EGFR-a pridonosi povećanoj proliferaciji posredovanoj EGFR-om te preživljenju i tvorbi proangiogenih faktora.

RAS je jedna od najčešće aktiviranih obitelji onkogeno u humanim karcinomima. Mutacija gena RAS na određenim „vrućim točkama“ na eksonima 2, 3 i 4 dovodi do konstitutivne aktivacije RAS proteina neovisno o EGFR signalu.

Farmakodinamički učinci

I u *in vitro* i *in vivo* pokusima, cetuksimab inhibira proliferaciju i potiče apoptozu humanih tumorskih stanica koje iskazuju EGFR. *In vitro* cetuksimab inhibira proizvodnju angiogenetskih čimbenika u tumorskoj stanici i blokira migraciju endotelne stanice. *In vivo* cetuksimab inhibira ekspresiju čimbenika angiogeneze na tumorskim stanicama i uzrokuje smanjenje tumorske neovaskularizacije i metastaziranja.

Imunogenost

Razvoj humanih anti-kimernih protutijela (HACA) učinak je vezan uz razred monoklonskih kimernih protutijela. Postojeći podaci o razvoju HACA su ograničeni. Ukupno, mjerljivi HACA titri nađeni su kod 3,4% ispitanih bolesnika, s incidencijom u rasponu od 0% do 9,6% u ispitivanjima o indikaciji. Do danas nisu dostupni relevantni podaci o neutralizirajućem učinku HACA na cetuksimab. Pojava HACA nije korelirala s pojavom reakcija preosjetljivosti ili s nekom drugom nuspojavom cetuksimaba.

Kolorektalni karcinom

Za imunohistokemijsko određivanje ekspresije EGFR u tumorskom materijalu korišten je dijagnostički test (EGFR pharmDx). Smatralo se da tumor iskazuje EGFR ako je bilo moguće identificirati jednu označenu stanicu. Otprilike 75% bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su probрани za klinički pokus imalo je tumor koji iskazuje EGFR i time su smatrani pogodnima za liječenje cetuksimabom. Djelotvornost i sigurnost cetuksimaba nije dokumentirana kod tumora kod kojih nije pronađen EGFR.

Podaci iz ispitivanja pokazuju da je vrlo malo vjerojatno da će bolesnici s metastatskim kolorektalnim karcinomom i aktivirajućim mutacijama RAS-a imati koristi od liječenja cetuksimabom ili kombinacijom cetuksimaba i kemoterapije, a kao dodatno liječenje protokolu FOLFOX4 cetuksimab je pokazao značajno negativan učinak na vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti (PFS).

Cetuksimab je kao samostalan lijek ili u kombinaciji s kemoterapijom ispitivan u 5 randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja i nekoliko suportivnih ispitivanja. Pet randomiziranih ispitivanja obuhvaćala su ukupno 3734 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom, kod kojih se mogla detektirati ekspresija EGFR-a i kod kojih je indeks općeg statusa po ECOG skali bio ≤ 2 . Kod većine uključenih bolesnika ECOG indeks bio je ≤ 1 . U svim je ispitivanjima cetuksimab davan kao što je opisano u poglavlju 4.2.

Status eksona 2 KRAS-a utvrđen je kao prediktivni čimbenik liječenja cetuksimabom u 4 randomizirana kontrolirana ispitivanja (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 i CA225025). KRAS mutacijski status bio je dostupan za 2072 bolesnika. Provedene su dodatne post hoc analize ispitivanja EMR 62 202-013 i EMR 62 202-047 kojima su utvrđene i druge mutacije na RAS genima (NRAS i KRAS), osim na eksonu 2 KRAS-a. Samo u ispitivanju EMR 62 202-007 post hoc analiza nije bila moguća.

Pored toga, cetuksimab je ispitan u kombinaciji s kemoterapijom u randomiziranom kontroliranom ispitivanju faze III iniciranom od samog ispitivača (COIN, kontinuirana kemoterapija i cetuksimab ili intermitentna kemoterapija). U ovom ispitivanju ekspresija EGFR nije bila kriterij uključivanja. Uzorci tumora od približno 81% bolesnika analizirani su retrospektivno na ekspresiju gena KRAS.

U FIRE-3, kliničkom ispitivanju faze III koje su sponzorirali ispitivači, uspoređivano je liječenje FOLFIRI-jem u kombinaciji ili s cetuksimabom ili s bevacizumabom u prvoj liniji liječenja bolesnika s mCRC s „divljim tipom“ eksona 2 KRAS-a. Procijenjene su i dodatne post hoc analize drugih mutacija RAS gena osim onih na eksonu 2 KRAS-a.

Cetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom

- EMR 62 202-013: Ovo randomizirano ispitivanje u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji ranije nisu primali terapiju za metastatsku bolest uspoređivalo je kombinaciju cetuksimaba i irinotekana te infuzijskog 5-fluorouracila/folne kiseline (FOLFIRI) (599 bolesnika) s jednakom samostalnom kemoterapijom (599 bolesnika). Udio bolesnika s KRAS „divljim tipom“ tumora u populaciji bolesnika kod kojih se mogao odrediti KRAS status iznosio je 63%. Za procjenu RAS statusa, na svim procjenjivim uzorcima tumora unutar populacije „divljeg tipa“ eksona 2 KRAS-a (65%) utvrđene su i druge mutacije osim onih na eksonu 2 gena KRAS. Populacija s mutiranim RAS-om sastoji se od bolesnika s poznatim mutacijama eksona 2 KRAS-a, kao i s naknadno utvrđenim mutacijama RAS-a.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/statistika	populacija „divljeg tipa“ RAS-a		populacija mutiranog RAS-a	
	Cetuksimab i FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuksimab i FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
mjeseci, medijan (95% CI)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Omjer hazarda (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-vrijednost	0,0024		0,6355	
PFS				
mjeseci, medijan (95% CI)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Omjer hazarda (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-vrijednost	0,0002		0,4696	

ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95% CI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-vrijednost	<0,0001		0,3970	

CI = interval pouzdanosti, FOLFIRI = irinotekan i infuzijski 5-FU/FA, ORR = (objective response rate) stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti

- EMR 62 202-047: Ovo randomizirano ispitivanje u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji ranije nisu primali terapiju za metastatsku bolest uspoređivalo je kombinaciju cetuksimaba i oksaliplatinu te infuzijskog 5-fluorouracila/folne kiseline (FOLFOX4) (169 bolesnika) s jednakom samostalnom kemoterapijom (168 bolesnika). Udio bolesnika s „divljim tipom“ tumora KRAS-a u populaciji bolesnika kod kojih se mogao odrediti KRAS status iznosio je 57%. Za procjenu RAS statusa, na svim procjenjivim uzorcima tumora unutar populacije „divljeg tipa“ eksona 2 KRAS-a utvrđene su druge mutacije osim onih na eksonu 2 gena KRAS. Populacija s mutiranim RAS-om sastoji se od bolesnika s poznatim mutacijama na eksonu 2 KRAS-a, kao i s naknadno utvrđenim mutacijama RAS-a.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/statistika	populacija „divljeg tipa“ RAS-a		populacija mutiranog RAS-a	
	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuksimab i FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
mjeseci, medijan	19,8	17,8	13,5	17,8
(95% CI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Omjer hazarda (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-vrijednost	0,8002		0,1573	
PFS				
mjeseci, medijan	12,0	5,8	5,6	7,8
(95% CI)	(5,8; NE)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Omjer hazarda (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-vrijednost	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95% CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-vrijednost	0,0084		0,0865	

CI = interval pouzdanosti, FOLFOX4 = oksaliplatin i infuzijski 5-FU/FA, ORR = (objective response rate) stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti, NE = nije procjenjivo

Posebice je primijećen negativan učinak dodatnog cetuksimaba na populaciju s mutiranim RAS-om.

- COIN: To je bilo otvoreno, randomizirano ispitivanje u tri- skupine na 2445 bolesnika s neoperabilnim metastatskim ili lokoregionalnim kolorektalnim karcinomom koji nisu primali prethodno liječenje za metastatsku bolest a usporedilo je oksaliplatin i fluoropirimidine (infuzijski 5-fluorouracil/folna kiselina [OxMdG] ili kapecitabin [XELOX] u kombinaciji s cetuksimabom s istim režimom kemoterapije kao samostalnim lijekom. Treća eksperimentalna skupina izmjenično je upotrebljavala protokol OxMdG ili XELOX bez cetuksimaba. Podaci za skupinu koja je primala XELOX i treću eksperimentalnu skupinu nisu prikazani.

Uzorcima tumora od približno 81% bolesnika analizirani su retrospektivno na ekspresiju KRAS-a; 55% je bilo „divlji tip“ KRAS-a. Od njih, 362 bolesnika su primila cetuksimab i oksaliplatin sa fluoropirimidinima (117 bolesnika OxMdG i 245 bolesnika XELOX) a 367 bolesnika su primili samo oksaliplatin i fluoropirimidine (127 bolesnika OxMdG i 240 bolesnika XELOX). Od populacije s mutiranim KRAS-om, 297 bolesnika primilo je cetuksimab i oksaliplatin s fluoropirimidinima (101 bolesnik OxMdG i 196 bolesnika XELOX) a 268 bolesnika su primali samo oksaliplatin i fluoropirimidine (78 bolesnika OxMdG i 190 bolesnika XELOX).

Podaci o djelotvornosti liječenja režimom OxMdG dobiveni u ovom ispitivanju sažeti su u tablici u nastavku:

varijabla/statistika	populacija „divljeg tipa“ KRAS-a		populacija mutiranog KRAS-a	
	Cetuksimab i OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksimab i OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
mjeseci, medijan	16,3	18,2	13,1	14,6
(95% CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Omjer hazarda (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-vrijednost	0,617		0,931	
PFS				
mjeseci, medijan	9,0	9,2	6,8	8,5
(95% CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Omjer hazarda (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-vrijednost	0,056		0,78	
Najbolja ukupna stopa odgovora				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-vrijednost	0,171		0,529	

CI = interval pouzdanosti, OxMdG = oksaliplatin i infuzijski 5-FU/FA, OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti

Kod ishoda povezanih s vremenom nisu se mogli pokazati trendovi koji bi upućivali na kliničku korist za bolesnike koji su primili cetuksimab u kombinaciji sa XELOX protokolom.

Postojala je značajna redukcija doze i odgode u primjeni kapecitabina ili oksaliplatina uglavnom zbog veće učestalosti proljeva u skupini koja je primala cetuksimab. Pored toga, znatno manje bolesnika liječenih cetuksimabom primilo je liječenje druge linije.

FIRE-3 (Kombinacija cetuksimaba s FOLFIRI-jem u prvoj liniji liječenja): Ispitivanje FIRE-3 bilo je multicentrično, randomizirano ispitivanje faze III u kojem je izravno uspoređeno liječenje 5-FU, folnom kiselinom i irinotekanom (FOLFIRI) u kombinaciji ili s cetuksimabom ili s bevacizumabom u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) s „divljim tipom“ eksona 2 KRAS-a. RAS-status mogao se procijeniti na uzorcima tumora 407 bolesnika s „divljim tipom“ eksona 2 KRAS-a koji su činili 69% ukupne populacije bolesnika s „divljim tipom“ eksona 2 KRAS-a (592 bolesnika). Od njih je 342 bolesnika imalo tumore s „divljim tipom“ RAS-a, dok su mutacije RAS-a bile utvrđene u 65 bolesnika. Populacija s mutacijama RAS-a obuhvaćala je tih 65 bolesnika zajedno sa 113 bolesnika s tumorima s mutacijom eksona 2 KRAS-a liječenih prije nego što se uključivanje u ispitivanje ograničilo na bolesnike s mCRC s „divljim tipom“ eksona 2 KRAS-a.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/ statistika	populacija „divljeg tipa“ RAS-a		populacija mutiranog RAS-a	
	Cetuksimab i FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab i FOLFIRI (N=171)	Cetuksimab i FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab i FOLFIRI (N=86)
OS				
mjeseci, medijan	33,1	25,6	20,3	20,6
(95% CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-vrijednost	0,011		0,60	
PFS				
mjeseci, medijan	10,4	10,2	7,5	10,1
(95% CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Omjer hazarda (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-vrijednost	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Omjer vjerojatnosti (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-vrijednost	0,32		0,097	

CI = interval pouzdanosti, FOLFIRI = irinotekan i infuzijski 5-FU/FA, ORR = (objective response rate) stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti

Na temelju interim analize podataka iz ispitivanja 80405 CALGB/SWOG (n=1137) nije dokazana nadmoć cetuksimaba i kemoterapije nad bevacizumabom i kemoterapijom u populaciji s „divljim tipom“ KRAS-a. Za odgovarajuću procjenu ovih podataka potrebna je analiza populacije s „divljim tipom“ RAS-a.

- CA225006: Ovo randomizirano ispitivanje kod bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su na početku liječenja metastatske bolesti primili kombinaciju oksaliplatina i fluoropirimidina uspoređivalo je kombinaciju cetuksimaba i irinotekana (648 bolesnika) i samo irinotekana (650 bolesnika). Po napredovanju bolesti, liječenje lijekovima koji ciljaju EGFR započeto je kod 50% bolesnika u skupini koja je primala samo irinotekan.

U ukupnoj populaciji, neovisno o statusu KRAS-a, prijavljeni rezultati za cetuksimab i irinotekan (648 bolesnika) naspram samog irinotekana (650 bolesnika) iznosili su: medijan ukupnog vremena preživljenja (OS) 10,71 naspram 9,99 mjeseci (HR 0,98), medijan vremena preživljenja bez napredovanja bolesti (PFS) 4,0 naspram 2,6 mjeseci (HR 0,69) i stopa objektivnog odgovora (ORR) 16,4% naspram 4,2%.

S obzirom na KRAS status, uzorci tumora bili su dostupni samo od 23% bolesnika (300 od 1298). U ispitivanoj populaciji KRAS-a 64% bolesnika (192) imalo je tumore s „divljim tipom“ KRAS-a, a 108 mutacije KRAS-a. Na temelju ovih podataka te s obzirom da nije provedena neovisna revizija slikovnih podataka, rezultati u vezi statusa mutacija ne smatraju se pogodnima za interpretaciju.

- EMR 62 202-007: ovo randomizirano ispitivanje u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom nakon neuspjeha terapije metastatske bolesti bazirane na irinotekanu, kao posljednje terapije davane prije ulaska u ispitivanje, uspoređivalo je kombinaciju cetuksimaba i irinotekana (218 bolesnika) s cetuksimabom u monoterapiji (111 bolesnika).

Kombinacija cetuksimaba i irinotekana u usporedbi s cetuksimabom samim smanjila je ukupan rizik progresije bolesti za 46% i značajno povećala objektivnu stopu odgovora. U randomiziranom ispitivanju poboljšanje ukupnog vremena preživljenja nije doseglo statističku

značajnost; međutim, u kontrolnom praćenju bolesnika, gotovo 50% bolesnika koji su primali samo cetuksimab po napredovanju bolesti dobilo je kombinaciju cetuksimaba i irinotekana, što je moglo utjecati na ukupno vrijeme preživljenja.

Cetuksimab kao samostalni lijek

- CA225025: Ovo randomizirano ispitivanje u bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su za liječenje metastatske bolesti prethodno primali terapiju baziranu na oksaliplatinu, irinotekanu i fluoropirimidinu uspoređivalo je dodatak cetuksimaba kao samostalnog lijeka najboljoj suportivnoj terapiji (BSC) (287 bolesnika) s najboljom suportivnom terapijom (285 bolesnika). Udio bolesnika s „divljim tipom“ tumora KRAS-a u populaciji bolesnika kod kojih se mogao odrediti KRAS status iznosio je 58%.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/statistika	populacija „divljeg tipa“ KRAS-a		populacija mutiranog KRAS-a	
	Cetuksimab i BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuksimab i BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
mjeseci, medijan	9,5	4,8	4,5	4,6
(95% CI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Omjer hazarda (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-vrijednost	<0,0001		0,9522	
PFS				
mjeseci, medijan	3,7	1,9	1,8	1,8
(95% CI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Omjer hazarda (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-vrijednost	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-vrijednost	<0,001		0,314	

BSC (best supportive care) = najbolja suportivna terapija, CI = interval pouzdanosti, ORR (objective response rate) = stopa objektivnog odgovora (bolesnici s potpunim ili djelomičnim odgovorom), OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti

Karcinom pločastih stanica glave i vrata

Imunohistokemijsko određivanje ekspresije EGFR-a nije provedeno budući da više od 90% bolesnika s karcinomom pločastih stanica glave i vrata imaju tumore koji iskazuju EGFR.

Cetuksimab u kombinaciji sa zračenjem za lokalno uznapredovalu bolest

- EMR 62 202-006: Ovo randomizirano ispitivanje usporedilo je kombinaciju cetuksimaba i zračenja (211 bolesnika) sa zračenjem samim (213 bolesnika) kod bolesnika s lokalno uznapredovalim karcinomom pločastih stanica glave i vrata. Liječenje cetuksimabom započelo je jedan tjedan prije zračenja u dozama opisanim u poglavlju 4.2 i trajalo je do kraja razdoblja zračenja.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/statistika	terapija zračenjem + cetuksimab (N=211)		samo terapija zračenjem (N=213)	
lokoregionalna kontrola				
mjeseci, medijan (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Omjer hazarda (95% CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
p-vrijednost		0,005		
OS				
mjeseci, medijan (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Omjer hazarda (95% CI)		0,73 (0,56; 0,95)		
p-vrijednost		0,018		
medijan praćenje, mjeseci		60,0		60,1
1-godina stopa ukupnog preživljenja, % (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2-godina stopa ukupnog preživljenja, % (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3-godina stopa ukupnog preživljenja, % (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5-godina stopa ukupnog preživljenja, % (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = interval pouzdanosti; OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja, „+“ označava da gornja granica nije dostignuta u vremenu zaključivanja ispitivanja

Bolesnici s dobrom prognozom, s obzirom na stadij tumora, opći status prema Karnofskom (KPS) te dob, imali su mnogo izraženiju korist kada je cetuksimab dodan zračenju. U bolesnika s $KPS \leq 80$, starosti 65 godina i starijih, klinička korist nije dokazana.

Primjena cetuksimaba u kombinaciji s kemoradioterapijom dosad nije odgovarajuće ispitana. Stoga omjer dobiti i rizika za ovu kombinaciju dosada nije utvrđen.

Cetuksimab u kombinaciji s kemoterapijom na bazi platine kod recidivirajuće i/ili metastatske bolesti

- EMR 62 202-002: ovo randomizirano ispitivanje kod bolesnika s recidivirajućim i/ili metastatskim karcinomom pločastih stanica glave i vrata koji ranije nisu primali kemoterapiju za ovu bolest usporedilo je kombinaciju cetuksimaba i cisplatine ili karboplatine zajedno s infuzijskim 5 -fluorouracilom (222 bolesnika) s kemoterapijom (220 bolesnika). Liječenje u skupini s cetuksimabom sastojalo se od do 6 ciklusa kemoterapije na bazi platine u kombinaciji s cetuksimabom nakon čega slijedi cetuksimab kao terapija održavanja do progresije bolesti.

Podaci o djelotvornosti izvedeni iz ovih ispitivanja prikazani su u sljedećoj tablici:

varijabla/statistika	Cetuksimab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
mjeseci, medijan (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Omjer hazarda (95% CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-vrijednost		0,0362
PFS		
mjeseci, medijan (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Omjer hazarda (95% CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-vrijednost		<0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-vrijednost		0,0001

CI = interval pouzdanosti; CTX = (platinum-based chemotherapy) kemoterapija na bazi platine; ORR (objective response rate) = objektivna stopa odgovora; OS (overall survival time) = ukupno vrijeme preživljenja; PFS (progression-free survival time) = vrijeme preživljenja bez napredovanja bolesti

Bolesnici s dobrom prognozom, s obzirom na stadij tumora, opći status prema Karnofskom (KPS) te dob, imali su mnogo izraženiju korist kada je kemoterapiji na bazi platine dodan cetuksimab. Suprotno vremenu preživljenja bez napredovanja bolesti, kod bolesnika s KPS ≤ 80 , starosti 65 godina i starijih, nije se mogla dokazati korist u ukupnom vremenu preživljenja.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka cetuksimaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u indikacijama adenokarcinom kolona i rektuma te orofarinksa, grkljana ili karcinoma epitela nosa (isključujući nazofaringealni karcinom ili limfoepiteliom, vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika cetuksimaba proučavana je kad se cetuksimab primjenjivao kao monoterapija ili u kombinaciji s istodobno primijenjenom kemoterapijom ili zračenjem u kliničkim ispitivanjima. Intravenska infuzija cetuksimaba pokazala je farmakokinetiku ovisnu o dozi u tjednim dozama u rasponu od 5 do 500 mg/m² tjelesne površine tijela.

Kada je cetuksimab primijenjen u početnoj dozi od 400 mg/m² tjelesne površine, srednja vrijednost volumena distribucije bila je otprilike razmjerna vaskularnom prostoru (2,9 l/m² s rasponom od 1,5 do 6,2 l/m²). Srednja vrijednost C_{max} (\pm standardno odstupanje) iznosila je 185 \pm 55 mikrograma po ml. Srednji klirens iznosio je 0,022 l/h po m² površine tijela. Cetuksimab ima dugi poluvijek eliminacije s vrijednostima u rasponu 70 do 100 sati na ciljnoj dozi.

Serumske koncentracije cetuksimaba dosegle su stabilne razine nakon tri tjedna monoterapije cetuksimabom. Srednje vršne koncentracije cetuksimaba iznosile su 155,8 mikrograma po ml u tjednu 3 i 151,6 mikrograma po ml u tjednu 8 gdje je odgovarajuća prosječna najniža koncentracija iznosila 41,3 mikrograma, odnosno 55,4 mikrograma po ml. U ispitivanju cetuksimaba primijenjenog u kombinaciji s irinotekanom srednje najniže razine cetuksimaba iznosile su 50,0 mikrograma po ml u tjednu 12 i 49,4 mikrograma po ml u tjednu 36.

Opisano je nekoliko puteva koji bi mogli pridonijeti metabolizmu protutijela. Svi su ti putevi uključivali biorazgradnju protutijela na manje molekule tj. na male peptide ili aminokiseline.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Integrirana analiza kroz sva klinička ispitivanja pokazala je da na farmakokinetičke karakteristike cetuksimaba ne utječe rasa, dob, spol, te funkcija jetre ili bubrega.

Do danas su ispitani samo bolesnici s odgovarajućom bubrežnom i jetrenom funkcijom (serumski kreatinin $\leq 1,5$ puta, transaminaze ≤ 5 puta i bilirubin $\leq 1,5$ puta od gornje granice normale).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju faze-I na pedijatrijskim bolesnicima (1-18 godina) s refraktornim solidnim tumorima, cetuksimab se primjenjivao u kombinaciji s irinotekanom. Farmakokinetički podaci bili su usporedivi s onima u odraslih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Promjene na koži ovisne o dozi, s pojavom kod doza jednakih dozama primijenjenim na ljudima, bile su glavni zapaženi nalaz u ispitivanjima toksičnosti na majmunima Cynomolgus (ispitivanja kronične toksičnosti kod ponavljanih doza i embrio-fetalna razvojna studija).

Embrio-fetalna studija toksičnosti kod *Cynomolgus* majmuna nije pokazala znakove teratogenosti. Međutim, ovisno o dozi, primijećena je povećana incidencija pobačaja.

Neklinički podaci o genotoksičnosti i lokalnoj podnošljivosti uključujući i slučajnu primjenu drugim putevima osim propisanom infuzijom ne ukazuju na poseban rizik za ljude.

Nisu provedena formalna ispitivanja na životinjama za određivanje kancerogenog potencijala cetuksimaba ili za određivanje njegovih učinaka na mušku i žensku plodnost.

Ispitivanja toksičnosti zajedničke primjene cetuksimaba i kemoterapeutika nisu provedena.

Do danas nema nekliničkih podataka o učinku cetuksimaba na zacjeljivanje rana. Međutim, u prekliničkim modelima zacjeljivanja pokazano je da EGFR selektivni inhibitori tirozin kinaze usporavaju zacjeljivanje rana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid,
glicin,
polisorbat 80,
citratna kiselina, hidrat,
natrijev hidroksid,
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost Erbituxa 5 mg/ml tijekom primjene u trajanju od 48 sati na 25 °C, ako je otopina pripravljena kao što je opisano u dijelu 6.6.

Erbitux ne sadrži antimikrobne konzervanse ili bakteriostatske agense. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti odmah nakon otvaranja. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i ne bi smjeli biti dulji od 24 sata pri 2 – 8 °C, osim ako je lijek otvoren u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Uvjete čuvanja nakon otvaranja vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20 ml ili 100 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (halobutilna guma) i zaštitnim zatvaračem (aluminij/polipropilen).

Veličina pakiranja: 1 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Erbitux se može primijeniti putem obične infuzije, infuzijske pumpe ili injekcijske pumpe. Za infuziju se mora koristiti zasebna infuzijska linija koja se na kraju infuzije mora isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilan s

- vrećicama od polietilena (PE), etilvinilacetata (EVA) ili polivinilklorida (PVC),
- infuzijskim sustavima od polietilena (PE), poliuretana (PUR), etilvinilacetata (EVA), termoplastičnog poliolefina (TP) ili polivinilklorida (PVC),
- polipropilenskim (PP) štrcaljkama za injekcijsku pumpu.

Treba obratiti pozornost na to da se pri pripremi infuzije osiguraju aseptički uvjeti.

Erbitux 5 mg/ml se mora pripremiti kako slijedi:

- Primjena s infuzijskom pumpom ili običnom infuzijom (razrijeđen 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida): Uzmite infuzijsku vrećicu 0,9%-tne (9 mg/ml) sterilne otopine natrijeva klorida odgovarajuće veličine. Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uklonite odgovarajući volumen otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice koristeći odgovarajuću sterilnu štrcaljku s prikladnom iglom. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Prenesite Erbitux u pripremljenu infuzijsku vrećicu. Ponavljajte ovaj postupak sve dok se ne dostigne izračunati volumen. Spojite infuzijsku liniju i ispunite ju razrijeđenim Erbituxom prije započinjanja infuzije. Za primjenu koristite običnu infuziju ili infuzijsku pumpu. Postavite i kontrolirajte brzinu kako je objašnjeno u dijelu 4.2.
- Primjena s infuzijskom pumpom ili običnom infuzijom (nerazrijeđen): Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku (minimalno 50 ml) i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Prenesite Erbitux u sterilni prazni spremnik ili vrećicu. Ponavljajte ovaj postupak sve dok se ne dostigne izračunati volumen. Spojite infuzijsku liniju i ispunite ju Erbituxom prije započinjanja infuzije. Postavite i kontrolirajte brzinu kako je objašnjeno u dijelu 4.2.
- Primjena s injekcijskom pumpom: Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Uklonite iglu i stavite štrcaljku u injekcijsku pumpu. Spojite infuzijsku liniju na štrcaljku, postavite i kontrolirajte brzinu kako je objašnjeno u dijelu 4.2 te započnite infuziju nakon što se linija ispuni Erbituxom ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida. Ako je potrebno, ponavljajte ovaj postupak sve dok ne primijenite infuziju s izračunatim volumenom.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.06.2004.

Datum posljednje obnove odobrenja: 29.06.2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

MM/GGGG

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Njemačka

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju
cetuksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 100 mg cetuksimaba (5 mg/ml).
Jedna bočica od 100 ml sadrži 500 mg cetuksimaba (5 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid, voda za injekcije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju
1 bočica od 100 mg/20 ml
1 bočica od 500 mg/100 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju
cetuksimab
Intravenski.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. DRUGO

Čuvati u hladnjaku.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Nizozemska

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju cetuksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Erbitux i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erbitux
3. Kako primjenjivati Erbitux
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Erbitux
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Erbitux i za što se koristi

Što je Erbitux

Erbitux sadrži monoklonsko protutijelo cetuksimab. Monoklonska protutijela su bjelančevine koje specifično prepoznaju i vežu se na druge jedinstvene bjelančevine koje zovemo antigeni. Cetuksimab se veže na receptor epidermalnog čimbenika rasta (EGFR), antigen koji se nalazi na površini određenih stanica karcinoma. EGFR aktivira bjelančevine nazvane RAS. RAS bjelančevine imaju važnu ulogu u EGFR putu – kompleksnoj signalnoj kaskadi koja je uključena u razvoj i napredovanje karcinoma. Kao rezultat tog vezivanja, stanica raka ne može više primiti poruke koje treba za rast, napredovanje ili metastaziranje.

Za što se Erbitux koristi

Erbitux se koristi za liječenje dva različita tipa karcinoma:

- metastatskog karcinoma debelog crijeva. Kod ovih bolesnika Erbitux se primjenjuje sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje karcinoma.
- određenog tipa raka glave i vrata (karcinoma pločastih stanica). Kod ovih se bolesnika Erbitux koristi u kombinaciji sa zračenjem ili drugim lijekovima za liječenje karcinoma.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Erbitux

Nemojte primjenjivati Erbitux

Erbitux nemojte primjenjivati ako ste ikada imali tešku reakciju preosjetljivosti (alergijsku reakciju) na cetuksimab.

Prije početka liječenja metastatskog karcinoma debelog crijeva liječnik će ispitati stanice Vašeg karcinoma na prisutnost normalnog („divljeg tipa“) ili mutiranog tipa RAS-a. Erbitux ne smijete primiti u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma koji sadrže oksaliplatin ako stanice vašeg karcinoma sadrže mutirani oblik RAS-a.

Upozorenja i mjere opreza

Recite liječniku prije nego počnete uzimati Erbitux ako vam nešto od sljedećeg nije jasno.

Erbitux može uzrokovati nuspojave povezane s infuzijom. Takve reakcije mogu biti alergijske prirode. Pročitajte „Nuspojave povezane s infuzijom“ u dijelu 4 za pojedinosti jer mogu imati ozbiljne posljedice za Vas uključujući i po život opasna stanja. Te se nuspojave inače javljaju tijekom infuzije, unutar sat vremena nakon infuzije, a ponekad i nakon ovog razdoblja. Za rano prepoznavanje znakova tih učinaka liječnik će redovito provjeravati Vaše stanje dok primete svaku infuziju Erbituxa i tijekom najmanje sat vremena nakon infuzije.

Imate veću vjerojatnost da dobijete teške alergijske reakcije ako ste alergični na crveno meso, ugrize krpelja ili ste imali pozitivne nalaze određenih protutijela (vidljivi na testovima). Liječnik će s Vama razgovarati o odgovarajućim mjerama.

Erbitux može uzrokovati nuspojave vezane za kožu. Liječnik će razgovarati s Vama o tome jesu li Vam potrebne preventivne mjere ili rano liječenje. Pročitajte također „Nuspojave povezane s kožom“ u dijelu 4 za pojedinosti jer neke reakcije na koži mogu imati ozbiljne posljedice za Vas uključujući i po život opasna stanja.

U slučaju problema sa srcem liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li primati Erbitux u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma posebice ako imate 65 godina ili više.

Erbitux može uzrokovati nuspojave na očima. Molimo obavijestite svog liječnika ako imate akutne probleme s očima poput zamućenog vida, boli u očima, crvenih očiju i/ili vrlo suhog oka, ako se problemi pogoršavaju, ako ste imali takve probleme u prošlosti ili koristite kontaktne leće. Liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li se obratiti specijalistu.

Ako primete Erbitux u kombinaciji s lijekovima protiv karcinoma koji uključuju platinu, vjerojatnije je da ćete doživjeti pad broja bijelih krvnih stanica. Liječnik će nadzirati Vašu krvnu sliku i opći zdravstveni status tražeći znakove pojave infekcije (pogledajte također „Nuspojave u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma“ u dijelu 4).

Ako primete Erbitux u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma, uključujući i fluoropirimidine, vjerojatnije da ćete iskusiti po život opasne probleme sa srcem. Liječnik će razgovarati s Vama o tome trebate li nekakav poseban nadzor (pogledajte također „Nuspojave u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma“ u dijelu 4).

Djeca i adolescenti

Ne postoji relevantna primjena u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Erbitux

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste dobili bez recepta.

Trudnoća

Recite svom liječniku ako ste trudni ili ako ne koristite pouzdanu kontracepciju (razgovarajte sa svojim liječnikom ako niste sigurni). Liječnik će s Vama razmotriti rizike i koristi primjene Erbituxa u ovim situacijama.

Dojenje

Nemojte dojiti svoje dijete tijekom razdoblja liječenja Erbituxom i dva mjeseca nakon zadnje doze.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve ako osjećate simptome koji su vezani uz liječenje i koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reakcije.

3. Kako primjenjivati Erbitux

Vaše liječenje Erbituxom nadzirati će liječnik iskusan u korištenju lijekova protiv karcinoma. Tijekom svake infuzije i najmanje 1 sat nakon svake infuzije Vaše će se stanje redovito provjeravati na rane znakove mogućih nuspojava povezanih s infuzijom.

Predliječenje

Prije prve doze, primiti ćete antialergijski lijek radi smanjenja rizika od alergijske reakcije. Vaš će liječnik odlučiti o potrebi ovakvog predliječenja kod sljedećih doza.

Doziranje i primjena

Erbitux se obično daje infuzijom u venu (kao drip) jednom tjedno. Liječnik će izračunati ispravnu dozu Erbituxa za Vas jer ona ovisi o Vašoj tjelesnoj površini. Prva je doza 400 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 2 sata pri brzini infuzije ne većoj od 5 mg/min. Svaka sljedeća doza je 250 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 1 sat pri brzini infuzije ne većoj od 10 mg/min.

Detaljne upute za Vašeg liječnika ili medicinsku sestru kako pripremiti infuziju Erbituxa uključene su na kraju ove upute (pogledajte „Uputa za rukovanje“).

Trajanje liječenja

Erbitux se obično primjenjuje infuzijom jednom tjedno. Trajanje liječenja može varirati ovisno o Vašoj bolesti te od osobe do osobe i liječnik će s Vama razgovarati o tome koliko dugo trebate primati Erbitux.

Kombinacija s drugim lijekovima za liječenje karcinoma

Ako Erbitux primete u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje karcinoma, ti se lijekovi moraju dati najmanje 1 sat nakon isteka infuzije Erbituxa.

Ako Erbitux primete u kombinaciji sa zračenjem, liječenje Erbituxom obično počinje tjedan dana prije zračenja.

U slučaju bilo kakvih nejasnoća ili pitanja u vezi s primjenom Erbituxa, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Glavne nuspojave Erbituxa su nuspojave povezane s infuzijom i nuspojave povezane s kožom:

Nuspojave povezane s infuzijom

Nuspojave povezane s infuzijom vjerojatno će se pojaviti kod više od 10 na 100 bolesnika; kod više od 1 na 100 bolesnika vjerojatno je da će ove nuspojave biti teške. Takve reakcije mogu biti alergijske

prirode. U pravilu se pojavljuju tijekom infuzije, unutar 1 sata nakon infuzije ili ponekad također i nakon tog razdoblja.

Blage ili umjerene nuspojave povezane s infuzijom uključuju:

- vrućica
- zimica
- omaglica
- poteškoće pri disanju

Ako se pojave ovi simptomi, molimo obavijestite svog liječnika što je prije moguće. Za umanj enje simptoma liječnik može razmotriti smanjenje brzine infuzije Erbituxa.

Teške nuspojave povezane s infuzijom uključuju:

- teške poteškoće disanja koje se brzo razvijaju
- koprivnjača
- nesvjestica
- bol u prsnoj koži (simptom nuspojave koja je zahvatila srce)

Ako se pojave ovakvi simptomi, odmah razgovarajte s liječnikom. Ove nuspojave mogu imati ozbiljne posljedice, u rijetkim slučajevima opasne po život i zahtijevaju trenutnu skrb. Liječenje Erbituxom mora se odmah prekinuti.

Nuspojave povezane s kožom

Više od 80 na 100 bolesnika bi moglo dobiti nuspojave vezane uz kožu. Kod oko 15 od 100 bolesnika ove bi kožne reakcije mogle biti teške. Većina ovih nuspojava razvije se unutar prva tri tjedna liječenja. One obično s vremenom nestaju nakon prestanka liječenja Erbituxom.

Glavne nuspojave povezane s kožom uključuju:

- promjene na koži nalik aknama
- svrbež
- suha koža
- ljuštenje kože
- prekomjerni rast kose
- poremećaji nokata npr. upala korijena nokta

U vrlo rijetkim slučajevima (mogu zahvatiti do 1 na 10 000 osoba) bolesnici mogu iskusiti nastanak mjehurića na koži ili ljuštenje kože, koje mogu ukazivati na teške kožne reakcije zvane „Stevens-Johnson sindrom“. **Ako osjetite te simptome, molimo odmah razgovarajte s liječnikom** jer ti znakovi mogu imati ozbiljne posljedice, uključujući po život opasna stanja.

Ako uočite druge intenzivne promjene na koži, molimo obavijestite svog liječnika čim je prije moguće jer će možda trebati promijeniti dozu Erbituxa ili vrijeme između infuzija. Vaš liječnik će odlučiti treba li prekinuti liječenje ako se kožne reakcije ponovno pojave nakon nekoliko smanjenja doze.

Ako primijetite pogoršanja na već inficiranim područjima kože, odmah razgovarajte s liječnikom, posebice ako ste također iskusili općenite znakove infekcije poput vrućice ili umora. Ti znakovi mogu ukazivati na infekcije kože koje mogu imati ozbiljne posljedice uključujući po život opasna stanja.

Nuspojave povezane s plućima

U manje čestim slučajevima (mogu zahvatiti do 1 na 100 osoba) bolesnici mogu iskusiti upalu pluća (zvanu intersticijska bolest pluća) koja može imati ozbiljne posljedice, uključujući po život opasna stanja.

Ako primijetite simptome poput pojave ili pogoršanja poteškoća u disanju, odmah se obratite liječniku, posebice ako iskusite kašalj ili vrućicu. Liječnik će odlučiti treba li prekinuti liječenje.

Druge nuspojave

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 osoba)

- upala sluznice crijeva, usta i nosa (u nekim slučajevima teška) koja može uzrokovati krvarenje iz nosa u nekih bolesnika
- smanjenje razine magnezija u krvi
- porast u razinama određenih jetrenih enzima u krvi

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- umor
- iritacija i crvenilo oka
- proljev
- dehidracija zbog proljeva ili smanjenog unosa tekućine
- mučnina
- povraćanje
- gubitak apetita koji uzrokuje smanjenje težine
- pad razine kalcija u krvi

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 100 osoba)

- krvni ugrušci u venama nogu
- krvni ugrušci u plućima
- upala očnog kapka ili prednjeg dijela oka

Nuspojave čija je učestalost nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- upala ovojnice mozga (aseptički meningitis)

Nuspojave u kombinaciji s drugim lijekovima protiv karcinoma

Ako Erbitux primete u kombinaciji s drugim lijekovima za liječenje karcinoma, neke nuspojave koje ćete možda osjetiti mogu biti povezane s kombinacijom lijekova ili drugim lijekom. Stoga također pročitajte i uputu za druge lijekove koje uzimate.

Ako primete Erbitux u kombinaciji s lijekovima protiv karcinoma koji uključuju platinu, vjerojatnije je da ćete imati pad broja bijelih krvnih stanica. To može voditi do infekcijskih komplikacija koja uključuju stanja opasna po život, naročito ako je kod Vas došlo do reakcija kože, upale sluznice crijeva i usta ili proljeva. **Stoga, ako osjetite opće znakove infekcije kao što su vrućica i umor, molimo odmah razgovarajte s liječnikom.**

Ako Erbitux primete u kombinaciji s lijekom za liječenje karcinoma koji sadrži fluoropirimidine, vjerojatnije je da ćete dobiti sljedeće nuspojave vezane uz ovaj drugi lijek:

- bol u prsnoj koži
- srčani udar
- zatajenje srca
- crvenjenje i oticanje dlanova ili tabana što može izazvati ljuštenje kože (sindrom šake i stopala)

Ako Erbitux primete u kombinaciji sa zračenjem, neke od nuspojava koje možete osjetiti također se odnose na kombinaciju, kao što su:

- upala sluznice crijeva i usta
- kožne reakcije tipične za terapiju zračenjem
- poteškoće u gutanju
- smanjenje broja bijelih krvnih stanica

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Erbitux

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Nakon otvaranja Erbitux je namijenjen za neposrednu primjenu.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Erbitux sadrži

- Djelatna tvar je cetuksimab.
Jedan ml otopine za infuziju sadrži 5 mg cetuksimaba.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 100 mg cetuksimaba.
Jedna bočica od 100 ml sadrži 500 mg cetuksimaba.
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, glicin, polisorbit 80, citratna kiselina hidrat, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Erbitux izgleda i sadržaj pakiranja

Erbitux 5 mg/ml otopina za infuziju isporučuje se u bočicama koje sadrže 20 ml ili 100 ml. Jedno pakiranje sadrži 1 bočicu.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima ili zdravstvenim radnicima:

Upute za rukovanje

Erbitux se može primijeniti putem obične infuzije, infuzijske pumpe ili injekcijske pumpe. Budući da je Erbitux kompatibilan samo sa 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekciju, ne smije se miješati s drugim lijekovima koji se primjenjuju u venu. Za infuziju se mora koristiti zasebna infuzijska linija koja se na kraju infuzije mora ispratiti 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida za injekciju.

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilan s

- vrećicama od polietilena (PE), etilvinilacetata (EVA) ili polivinilklorida (PVC),
- infuzijskim sustavima od polietilena (PE), poliuretana (PUR), etilvinilacetata (EVA), termoplastičnog poliolefina (TP) ili polivinilklorida (PVC),
- polipropilenskim (PP) štrcaljkama za injekcijsku pumpu

Erbitux 5 mg/ml je fizikalno i kemijski stabilan do 48 sati na 25 °C, ako je otopina pripremljena kao što je opisano u nastavku. Međutim, budući da ne sadrži antimikrobna zaštitna sredstva niti bakteriostatike, trebalo bi ga odmah primijeniti. Mora se obratiti pozornost na to da se pri pripremi infuzije osiguraju aseptički uvjeti. Erbitux 5 mg/ml se mora pripremiti kako slijedi:

- Primjena s infuzijskom pumpom ili običnom infuzijom (razrijeđen 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida): Uzmite infuzijsku vrećicu 0,9%-tne (9 mg/ml) sterilne otopine natrijeva klorida odgovarajuće veličine. Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uklonite odgovarajući volumen otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice koristeći odgovarajuću sterilnu štrcaljku s prikladnom iglom. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Prenesite Erbitux u pripremljenu infuzijsku vrećicu. Ponavljajte ovaj postupak sve dok se ne dostigne izračunati volumen. Spojite infuzijsku liniju i ispunite ju razrijeđenim Erbituxom prije započinjanja infuzije. Za primjenu koristite običnu infuziju ili infuzijsku pumpu. Prva je doza 400 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 2 sata pri brzini infuzije ne većoj od 5 mg/min. Svaka sljedeća doza je 250 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 1 sat pri brzini infuzije ne većoj od 10 mg/min.
- Primjena s infuzijskom pumpom ili običnom infuzijom (nerazrijeđen): Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku (minimalno 50 ml) i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Prenesite Erbitux u sterilni prazni spremnik ili vrećicu. Ponavljajte ovaj postupak sve dok se ne dostigne izračunati volumen. Spojite infuzijsku liniju i ispunite ju Erbituxom prije započinjanja infuzije. Prva je doza 400 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 2 sata pri brzini infuzije ne većoj od 5 mg/min. Svaka sljedeća doza je 250 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 1 sat pri brzini infuzije ne većoj od 10 mg/min.
- Za primjenu s injekcijskom pumpom: Izračunajte potrebni volumen Erbituxa. Uzmite odgovarajuću sterilnu štrcaljku i na nju pričvrstite prikladnu iglu. Izvucite potrebni volumen Erbituxa iz bočice. Uklonite iglu i stavite štrcaljku u injekcijsku pumpu. Spojite infuzijsku liniju na štrcaljku te započnite infuziju nakon što se liniju ispunji Erbituxom ili 0,9%-tnom (9 mg/ml) sterilnom otopinom natrijeva klorida. Ako je potrebno, ponavljajte ovaj postupak sve dok ne primijenite infuziju s izračunatim volumenom. Prva je doza 400 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 2 sata pri brzini infuzije ne većoj od 5 mg/min. Svaka sljedeća doza je 250 mg/m² tjelesne površine u infuziji koja traje otprilike 1 sat pri brzini infuzije ne većoj od 10 mg/min.