

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg cetuximabot tartalmaz 1 ml oldatos infúzióban.

100 mg cetuximabot tartalmaz a 20 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

500 mg cetuximabot tartalmaz a 100 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üveg.

A cetuximab emlős sejtvonalonban (Sp2/0), rekombináns DNS-technológiával előállított, IgG₁-típusú monoklonális kiméra antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Erbitux az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR) expresszáló, RAS vad típusú, metasztázist adó colorectalis carcinoma kezelésére javallott

- irinotekán alapú kemoterápiával kombinálva,
- első vonalbeli kezelésként, FOLFOX-kezeléssel kombinálva,
- monoterápiában olyan betegek esetén, akiknél az előzetesen alkalmazott oxaliplatin- és irinotekán alapú kezelés sikertelennek bizonyult, és akiknél az irinotekánnal szemben intolerancia alakult ki.

Részletekért lásd az 5.1 pontot.

Az Erbitux felnőtt betegek BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomájának kezelésére javallott:

- első vonalbeli kezelésként enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva;
- korábban szisztémás kezelést kapó betegeknél enkorafenibbel kombinálva.

Részletekért lásd az 5.1 pontot, a biomarker alapú betegkiválasztásért lásd a 4.2 pontot.

Az Erbitux a fej és a nyak laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek kezelésére javallott

- lokálisan előrehaladott betegség esetén sugárterápiával kombinálva,
- recidív és/vagy metasztázist adó betegség esetén platina-alapú kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Erbitux kizárólag a daganatellenes készítmények használatában jártas szakorvos felügyelete mellett alkalmazható. Az infúzió beadása közben, illetve a beadást követően még legalább 1 órán keresztül a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az újraélesztéshez szükséges eszközök elérhetőségét biztosítani kell.

Adagolás

Az első infúzió beadását megelőzően a betegeket antihisztamin és kortikoszteroid premedikációban kell részesíteni a cetuximab beadása előtt legalább 1 órával. Ezt a premedikációt minden további infúzió beadását megelőzően is javasolt alkalmazni.

Colorectalis carcinoma

RAS vad típusú, metasztázist adó colorectalis carcinoma

RAS vad típusú, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegek esetén a cetuximabot kemoterápiával kombinálva vagy monoterápiában alkalmazzák (lásd 5.1 pont). Az Erbitux-kezelés megkezdése előtt meg kell bizonyosodni a vad típusú RAS- (KRAS és NRAS) státuszról. A mutációs státusz meghatározását az erre megfelelően felkészített laboratóriumban, a KRAS- és az NRAS- (2., 3. és 4. exon) mutációk felismerésére validált vizsgálmódszerekkel kell elvégezni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az Erbitux alkalmazható heti vagy kétheti adagolási rend mellett.

Heti adagolási rend

Az Erbitux alkalmazása hetente egyszer történik. A kezdő dózis 400 mg cetuximab/testfelület-m² (body surface area; BSA). Minden ezt követő heti dózis 250 mg/m².

Kétheti adagolási rend

Az Erbitux alkalmazása kéthetente egyszer történik. Minden dózis 500 mg cetuximab/testfelület-m².

BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinoma

BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegek esetén a cetuximabot enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel vagy enkorafenibbel kombinálva alkalmazzák (lásd 5.1 pont). Az Erbitux-kezelés megkezdése előtt meg kell bizonyosodni a BRAF V600E mutációs státuszról. A mutációs státuszt a rendeltetési célnak megfelelő, CE-jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai eszközzel kell értékelni.

Korábban szisztémás kezelést kapó betegeknél enkorafenibbel kombinálva

Az Erbitux alkalmazása hetente egyszer történik. A legelső dózis 400 mg cetuximab/testfelület-m² (body surface area; BSA). Minden ezt követő heti dózis 250 mg/m².

Enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva

Az Erbitux alkalmazása kéthetente egyszer történik. Minden dózis 500 mg cetuximab/testfelület-m².

Az együttesen alkalmazott kemoterápiás szerek és az enkorafenib adagolására vagy a javasolt dózismódosításra vonatkozóan olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását. A kemoterápiás szereket tilos a cetuximab-infúzió befejezését követő 1 órán belül alkalmazni. Az enkorafenibet a cetuximab-infúzió megkezdése előtt kell alkalmazni.

A cetuximab-kezelést az alapbetegség progressziójáig javasolt folytatni.

A fej és a nyak laphámsejtes carcinomája

Sugárterápiával kombinálva

A fej és a nyak lokálisan előrehaladott, laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek esetén a cetuximabot sugárterápiával együtt alkalmazzák. Ajánlott a cetuximab-kezelést a sugárterápia előtt egy héttel megkezdni és a sugárkezelés végéig folytatni.

Az Erbitux alkalmazása hetente egyszer történik. A kezdő dózis 400 mg cetuximab/testfelület-m² (body surface area; BSA). Minden ezt követő heti dózis 250 mg/m².

Platina-alapú kemoterápiával kombinálva

A fej és a nyak recidív és/vagy metasztázist adó laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek esetén a cetuximab platina-alapú kemoterápiával kombinálva alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig cetuximabbal végzett fenntartó kezelés követ (lásd 5.1 pont). A kemoterápiát tilos a cetuximab infúzió befejezését követő 1 órán belül alkalmazni.

Az Erbitux alkalmazható heti vagy kétheti adagolási rend mellett.

Heti adagolási rend

Az Erbitux alkalmazása hetente egyszer történik. A kezdő dózis 400 mg cetuximab/testfelület-m² (body surface area; BSA). Minden ezt követő heti dózis 250 mg/m².

Kétheti adagolási rend

Az Erbitux alkalmazása kéthetente egyszer történik. Minden dózis 500 mg cetuximab/testfelület-m².

Különleges betegcsoportok

A cetuximabot nem vizsgálták haematológiai rendellenességben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Idős betegek esetében nincs szükség dóziskorrekciónak, ugyanakkor korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre 75 éves, illetve annál idősebb betegeknél.

Ezidáig enyhe (CRCL ≥ 60 és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos (CRCL ≥ 30 és < 60 ml/perc) vesekárosodásban, valamint a Nemzeti Rákkutató Intézet szervi diszfunkcióval foglalkozó munkacsoportjának (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group; NCI-ODWG) kritériumai szerinti enyhe májkárosodásban szenvedő betegeket vizsgáltak. Az NCI-ODWG-kritériumok szerint meghatározott közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásnak a cetuximab farmakokinetikájára kifejtett hatását nem értékelték. A cetuximab farmakokinetikáját súlyos (CRCL ≥ 15 és < 30 ml/perc) vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem értékelték. Lásd 5.2 pont.

Gyermekek és serdülők

A cetuximabnak gyermekek és serdülők esetén, az engedélyezett javallatok esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Erbitux 5 mg/ml alkalmazása intravénásan történik: infúziós pumpával adagolva, cseppinfúzió formájában vagy injekciós pumpával adagolva (a felhasználási útmutatót lásd a 6.6 pontban).

A kezdő adagot lassan kell beadni az infúzióval összefüggő reakciók kockázatának minimalizálása érdekében (lásd 4.4 pont). Az infúzió beadásának javasolt időtartama 120 perc. A cetuximab ezt követő alkalmazása során az infúzió sebessége nem haladhatja meg a 10 mg/perc értéket. Ha az első infúziót jól tolerálja a beteg, akkor a heti 250 mg/m² dózisú adagolási rend esetében az infúzió beadásának javasolt időtartama 60 perc és a kétheti 500 mg/m² dózisú adagolási rend esetében az infúzió beadásának javasolt időtartama 120 perc.

4.3 Ellenjavallatok

Az Erbitux alkalmazása ellenjavallt bármilyen, a cetuximabbal szemben fennálló ismert, súlyos (3. vagy 4. fokú) túlérzékenységi reakció esetén.

Az Erbitux oxaliplatint tartalmazó kemoterápiával való kombinációja ellenjavallt RAS mutációval rendelkező, metasztázist adó colorectalis carcinomában (mCRC - *metastatic colorectal cancer*) szenvedő betegeknél, vagy olyanoknál, akiknek a RAS mCRC státusza nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell az együttesen alkalmazott kemoterápiás szerek vagy a sugárkezelés ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Az infúzióval összefüggő, köztük anaphylaxiás reakciók

Gyakran felléphetnek az infúzióval összefüggő súlyos reakciók, köztük anaphylaxiás reakciók, melyek néhány esetben végzetes kimenetelűek lehetnek. Az infúzióval összefüggő súlyos reakciók előfordulása esetén a cetuximab-kezelést azonnal és véglegesen le kell állítani. Ilyen esetekben sürgősségi kezelés is szükségessé válhat. Ezen reakciók egy része anaphylaxiás vagy anaphylactoid természetű lehet, vagy citokin-felszabadulási szindrómának felelhet meg (*cytokine release syndrome* – CRS). A tünetek felléphetnek az első infúzió beadása közben, illetve annak befejezése után több órával vagy a további infúziók adása közben is. Javasolt a betegeket figyelmeztetni az ilyen, későn megjelenő reakciók lehetőségéről, és tájékoztatni őket arról, hogy keressék fel kezelőorvosukat, ha az infúzióval összefüggő reakció okozta tünetek vagy panaszok jelentkeznek. A tünetek közé tartozhat a bronchospasmus, urticaria, vérnyomás-emelkedés vagy -csökkenés, eszméletvesztés vagy sokk. Ritka esetekben angina pectoris, myocardialis infarctus vagy szívmegállást figyeltek meg.

Anaphylaxiás reakciók már az első infúzió beadása után néhány perccel is kialakulhatnak, például a preformált IgE-antitestek és a cetuximab keresztreakciója miatt. Ezek a reakciók gyakran bronchospasmussal és urticariával járnak. Premedikáció alkalmazása ellenére is előfordulhatnak. Az anaphylaxiás reakciók kockázata sokkal fokozottabb azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében vörös húsokkal vagy kullancscsípéssel szembeni allergia szerepel, vagy akiknél pozitívak a cetuximab (α -1-3-galaktóz) elleni IgE-antitestek teszteredményei. Ezeknél a betegeknél a cetuximabot csak az előny/kockázat gondos felmérése után szabad alkalmazni, melynek magában kell foglalnia az egyéb terápiás lehetőségek számbavételét is, és a kezelést csak megfelelően képzett személyzet szoros felügyelete alatt, az újraélesztéshez szükséges felszerelés rendelkezésre állása esetén szabad végezni.

Az első adagot lassan kell beadni, és eközben az összes élettani paramétert legalább két órán át szorosan monitorozni kell. Amennyiben az első infúzió során infúzióval összefüggő reakció lép fel az első 15 percben, az infúziót le kell állítani. A következő infúzió beadása előtt alapos előny/kockázat mérlegelést kell végezni, beleértve annak átgondolását is, hogy lehetnek-e a betegnek preformált IgE-antitestjei.

Amennyiben az infúzió alatt vagy egy későbbi infúzió során infúzióval összefüggő reakció alakul ki, akkor a további kezelés annak súlyosságától függ:

- a) 1. fok: a lassú infúzió szoros felügyelet mellett folytatandó
- b) 2. fok: a lassú infúzió folytatandó, és a tüneteket azonnal kezelni kell
- c) 3. és 4. fok: azonnal le kell állítani az infúziót, intenzíven kezelni kell a tüneteket, és a cetuximab további alkalmazása ellenjavallt

A citokin-felszabadulási szindróma (CRS) jellemzően az infúzió beadása után egy órán belül alakul ki, és ritkábban jár bronchospasmussal és urticariával. A CRS általában az első infúzió kapcsán a legsúlyosabb.

Nagyon gyakoriak az enyhe vagy közepesen súlyos, az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek tünetei például a láz, a hidegrázás, a szédülés vagy a dyspnoe. Ezek általában az első cetuximab infúzió beadását követően, azzal szoros időbeli összefüggésben lépnek fel. Amennyiben a betegnél az infúzióval összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakció jelentkezik, az infúzió sebessége csökkenthető. Javasolt az összes további infúzió során is ezt a csökkentett infúziós sebességet alkalmazni.

A betegek szoros ellenőrzése szükséges, különösen az első alkalmazás során. Különös gondossággal javasolt eljárni rossz teljesítmény státuszú betegek, valamint cardio-pulmonalis betegségben szenvedők esetében.

Légzőrendszeri betegségek

Interstitialis tüdőbetegség (*interstitial lung disease*, ILD) eseteiről, köztük végzetes kimenetelű esetekről számoltak be, és a betegek többsége a japán populációból származott.

A végzetes kimenetelű esetekben gyakran fordultak elő zavaró vagy a kialakulását elősegítő tényezők, például egyidejűleg alkalmazott kemoterápia, melynek ILD-vel való összefüggése ismert, valamint eleve fennálló pulmonalis betegségek. Ezeket a betegeket szorosan monitorozni kell. Tünetek esetén (például dyspnoe, köhögés, láz) vagy ILD-re utaló radiológiai jelek esetén azonnal diagnosztikai kivizsgálást kell végezni.

Interstitialis tüdőbetegség diagnosztizálása esetén meg kell szakítani a cetuximab-kezelést, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Bőrreakciók

A cetuximab legfőbb mellékhatásai a bőrreakciók, amelyek súlyossá is válhatnak, különösképpen akkor, ha a gyógyszert kemoterápiával kombinációban alkalmazzák. A másodlagos (főleg bakteriális) fertőzések kialakulásának kockázata fokozott, és beszámoltak staphylococcus okozta „leforrázott bőr” szindrómáról, fasciitis necrotisansról és szepsziszről, amelyek egyes esetekben végzetes kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A bőrreakciók nagyon gyakoriak, és szükségessé tehetik a kezelés megszakítását vagy abbahagyását. A klinikai gyakorlat irányelvei alapján megfontolandó az orális tetraciklinek (6-8 hét), valamint az 1%-os hidrokortizon krémnek hidratálóval együtt történő localis, profilaktikus alkalmazása. Közepes és nagy hatáserősségű localis kortikoszteroidokat vagy orális tetraciklineket is alkalmaztak a bőrreakciók kezelésére.

Amennyiben a betegnél nem tolerálható vagy súlyos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE szerint ≥ 3 . fokú) bőrreakció lép fel, a cetuximab-kezelést meg kell szakítani. A kezelés csak abban az esetben indítható el újra, ha a bőrreakció 2. fokúra enyhült.

Amennyiben a súlyos bőrreakció első alkalommal jelentkezett, a kezelés dózismódosítás nélkül folytatható.

Súlyos bőrreakciók második vagy harmadik alkalommal történő előfordulása esetén a cetuximab-kezelést ismét meg kell szakítani.

Ha a reakció 2. fokúra enyhül, a kezelés a második előfordulást követően kizárólag 20%-os dóziscsökkentéssel (200 mg/testfelület-m² a heti adagolási rend mellett, 400 mg/testfelület-m² a kétheti adagolási rend mellett), illetve a harmadik előfordulást követően kizárólag 40%-os dóziscsökkentéssel (150 mg/testfelület-m² a heti adagolási rend mellett, 300 mg/testfelület-m² a kétheti adagolási rend mellett) indítható újra.

Amennyiben súlyos bőrreakciók a negyedik alkalommal fordulnak elő, vagy a kezelés megszakításával nem enyhülnek 2. fokúra, a cetuximab-kezelést véglegesen le kell állítani.

Elektrolitzavarok

A szérumban magnéziumszint progresszív csökkenése gyakran előfordul és súlyos hypomagnesaemiához vezethet. A hypomagnesaemia a cetuximab-kezelés leállítását követően reverzibilis. Emellett a diarrhoea következményeként hypokalaemia is felléphet. Hypocalcaemia is előfordulhat; különösen a platina-alapú kemoterápiával kombinálva nőhet meg a súlyos hypocalcaemia gyakorisága.

A cetuximab-kezelés megkezdése előtt és időközönként az alatt is ajánlott a szérumban elektrolitszintek meghatározása. Szükség esetén az elektrolitok pótlása javasolt.

Neutropenia és kapcsolódó fertőzőes szövődmények

Azoknál a betegeknél, akik a cetuximabot platina-alapú kemoterápiával kombinálva kapják, a súlyos neutropenia előfordulásának kockázata nagyobb, ami ezt követően fertőzőes szövődményekhez vezethet, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis. Ezen betegek gondos ellenőrzése ajánlott, különösen azoknál, akiknél bőrléziók, mucositis vagy diarrhoea lépett fel, mivel ezek elősegíthetik a fertőzések fellépését (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis betegségek

A nem kissejtes tüdőrák, a laphámsejtes fej-nyaki carcinomák, illetve colorectalis carcinomák kezelése során súlyos, és néha halálos kimenetű cardiovascularis események, valamint a kezelésből eredő halálesetek nagyobb gyakoriságát figyelték meg. Néhány vizsgálat során összefüggést figyeltek meg a 65 éves vagy idősebb életkorral vagy a teljesítmény státusszal. A cetuximab felírásakor a betegek cardiovascularis és a teljesítmény státuszát és kardiotoxikus vegyületek, például fluoropirimidinek egyidejű alkalmazását figyelembe kell venni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Akut vagy súlyosbodó keratitisre utaló panaszokkal és tünetekkel (szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy kivörösödés) jelentkező betegeket azonnal egy szemész szakorvoshoz kell küldeni.

Ha a keratitis ulcerosa diagnózisa igazolódik, a cetuximab-kezelést meg kell szakítani vagy le kell állítani. Keratitis diagnózisa esetén gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait.

A cetuximab óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akik kórelőzményében keratitis, keratitis ulcerosa vagy súlyos szemszárazság szerepel. A kontaktlencsék viselése is a keratitis és a kifelégyesedés kockázati tényezője.

RAS-pozitív mutációs státuszú colorectalis carcinomában szenvedő betegek

A cetuximab nem alkalmazható olyan colorectalis carcinomában szenvedő betegek kezelésére, akiknél a tumor RAS-mutációkat mutat, vagy olyanoknál, akiknek a RAS-tumorstátusza nem ismert. Klinikai vizsgálatok eredményei szerint a RAS-mutációkat mutató tumorok esetében a haszon-kockázat egyensúly negatív. A FOLFOX4 kiegészítő kezelésekként alkalmazva, különösen ezeknél a betegeknél kedvezőtlen hatást észleltek a progressziómentes túlélési idő (PFS) és a teljes túlélési idő (OS) vonatkozásában (lásd 5.1 pont).

Hasonló eredményekről számoltak be akkor is, amikor a cetuximabot a XELOX és a bevacizumab kombinációjának (CAIRO2) kiegészítéseként alkalmazták. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban nem számoltak be a PFS-re vagy az OS-re kifejtett kedvező hatásról a vad típusú KRAS-sal rendelkező tumoros betegeknél sem.

Különleges betegcsoportok

A cetuximabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a következő laboratóriumi értékek közül egy vagy több előfordult:

- haemoglobin < 9 g/dl
- fehérvérsejtszám < 3000/mm³
- abszolút neutrophilszám < 1500/mm³
- thrombocytaszám < 100 000/mm³

A cetuximab colorectalis carcinomában történő, sugárterápiával kombinált alkalmazásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Ezidáig enyhe (CRCL ≥ 60 és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos (CRCL ≥ 30 és < 60 ml/perc) vesekárosodásban, valamint az NCI-ODWG kritériumai szerinti enyhe májkárosodásban szenvedő betegeket vizsgáltak. Az NCI-ODWG-kritériumok szerint meghatározott közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásnak a cetuximab farmakokinetikájára kifejtett hatását nem értékelték. A cetuximab farmakokinetikáját súlyos (CRCL ≥ 15 és < 30 ml/perc) vesekárosodásban, illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem értékelték. Lásd 5.2 pont.

Gyermekek és serdülők

A cetuximab hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. Egy I. fázisú vizsgálat jelentése szerint nem azonosítottak újabb, biztonságossággal kapcsolatos jelzéseket pediátriai betegek vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Platina-alapú kemoterápiával kombinálva a súlyos leukopenia vagy a súlyos neutropenia gyakorisága megnőhet, ami az egyedül alkalmazott platina-alapú kemoterápiával összehasonlítva a fertőzőes szövődmények, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis megnövekedett arányához vezethet (lásd 4.4 pont).

Fluoropirimidinekkel összehasonlítva, ennek cetuximabbal történő együttes alkalmazásakor megnövekedhet a cardialis ischaemia (a myocardialis infarctust és a pangásos szívelégtelenséget is beleértve), valamint a kéz-láb szindróma (palmo-plantaris erythrodysaesthesia) gyakorisága.

Capecitabinnal és oxaliplatinnal (XELOX) kombinációban a súlyos diarrhoea gyakorisága megnőhet.

Egy hagyományos gyógyszerinterakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a cetuximab farmakokinetikai jellemzői nem változtak az egyszeri dózisú irinotekán (350 mg/testfelület-m²) egyidejű alkalmazását követően. Hasonlóképpen, az irinotekán farmakokinetikáját sem befolyásolta a cetuximabbal együtt történő alkalmazás.

Egyéb hivatalos humán interakciós vizsgálatot a cetuximabbal nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az EGFR szerepet játszik a magzati fejlődésben. Az állatokon végzett korlátozott számú megfigyelés arra utal, hogy a cetuximab átjut a placentán, amit más IgG₁-típusú antitestek esetén is megfigyeltek. Az állatokkal végzett vizsgálatok eredményei nem tártak fel teratogenitásra utaló jeleket. Azonban, a dózistól függően, nagyobb gyakorisággal figyeltek meg vetélések előfordulását (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok terhes vagy szoptató anyákra vonatkozóan.

Az Erbitux kizárólag akkor adható terhes vagy olyan nőknek, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlási módszert, ha a kezelés várható előnye az anya szempontjából felülmúlja a magzatkárosodás lehetséges kockázatát.

Szoptatás

Javasolt, hogy az Erbitux-kezelés időtartama alatt, illetve az utolsó infúzió beadását követően még 2 hónapig az anya ne szoptasson, mert nem ismeretes, hogy a cetuximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy sem.

Termékenység

A cetuximab humán termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan nincsenek adatok. A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat nem vizsgálták formális állatokkal végzett vizsgálatok során (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Amennyiben a beteg olyan, a kezeléssel összefüggő tüneteket tapasztal, melyek befolyásolják koncentráló képességét és válaszkészségét, javasolt, hogy ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet addig, amíg e tünetek fennállnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A cetuximab főbb nemkívánatos hatásai a bőrreakciók, amelyek a betegek több mint 80%-ánál fordulnak elő; a hypomagnesaemia, amely a betegek több mint 10%-ánál fordul elő; és az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek enyhétől a közepesen súlyosig terjedő tünetekkel a betegek több mint 10%-ában, súlyos tünetekkel a betegek több mint 1%-ában fordulnak elő.

BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő 216 betegnél értékelték az enkorafenibbel (300 mg naponta egyszer orálisan) (az alkalmazási előírása szerint adagolva) kombinálva alkalmazott cetuximab biztonságosságát a III. fázisú ARRAY-818-302 vizsgálat alapján. A leggyakrabban jelentett mellékhatások (>25%) ebben a populációban a következők voltak: fáradékonyság, hányinger, diarrhoea, acneiform dermatitis, hasi fájdalom, arthralgia/csont- és izomrendszeri fájdalom, csökkent étvágy, kiütés és hányás. A vizsgálati gyógyszerek bármely mellékhatás miatt bekövetkező felfüggesztésének aránya 1,9% volt az enkorafenibbel kombinálva alkalmazott cetuximabbal kezelt betegeknél.

BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő 259 betegnél értékelték az enkorafenibbel (300 mg naponta egyszer orálisan) és FOLFOX-kezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab biztonságosságát a C4221015 – BREAKWATER (a továbbiakban összevont EC + FOLFOX populációként kerül hivatkozásra, azaz a vizsgálat különböző részeiben enkorafenibet és cetuximabot [EC] + FOLFOX-kezelést kapó összes beteg) vizsgálat alapján. A leggyakrabban jelentett mellékhatások (>25%) ebben a populációban a következők voltak: perifériás neuropathia, neutropenia, hányinger, fáradékonyság, anaemia, diarrhoea, hányás, csökkent étvágy, kiütés, thrombocytopenia, hasi fájdalom, vérzés, arthralgia/csont- és izomrendszeri fájdalom, láz, székrekedés, nyálkahártya-gyulladás és -fertőzés.

A vizsgálati gyógyszerek bármely mellékhatás miatt bekövetkező felfüggesztésének aránya 3,5% volt az enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximabbal kezelt betegeknél.

A következőkben használt gyakoriságra vonatkozó terminológiára az alábbi definíciók érvényesek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)
Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)
Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)
Ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka (<1/10 000)

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Táblázat: Mellékhatások

	Cetuximab	Enkorafenibbel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 216)	Enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 259)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori			Neutropenia* Anaemia* Thrombocytopenia* Leukopenia*
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			
Gyakori		Supraventricularis tachycardia ^a	Supraventricularis tachycardia ^a
Szembetegségek és szemészeti tünetek			
Gyakori	Conjunctivitis		
Nem gyakori	Blepharitis Keratitis		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori		Hányinger Hányás* Székrekedés Hasfájás* Hasmenés	Hányinger Hasmenés* Hányás* Hasi fájdalom* Székrekedés Nyálkahártya-gyulladás*
Gyakori	Hasmenés Hányinger Hányás		
Nem gyakori		Pancreatitis*	Pancreatitis*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók			
Nagyon gyakori	Enyhe vagy közepesen súlyos, infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 pont). Mucositis, néhány esetben súlyos lehet. A mucositis orrvérzéshez vezethet.	Fáradékonyság* Láz*	Fáradékonyság* Láz*
Gyakori	Súlyos, infúzióval összefüggő reakciók, néhány esetben végzetes kimenetellel (lásd 4.4 pont) Fáradékonyság		
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			
Nagyon gyakori	Emelkedett májenzimszintek (GOT, GPT, AP)		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			
Gyakori		Túlérzékenység ^b	
Nagyon gyakori			Túlérzékenység ^b
Fertőző betegségek és parazitafertőzések			
Nagyon gyakori			Fertőzések ^c
Gyakori			Felső légúti fertőzések* Sepsis*

	Cetuximab	Enkorafenibbel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 216)	Enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 259)
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei			
Nagyon gyakori			Emelkedett lipászsint* Testtömegcsökkenés Emelkedett transzaminázszint*
Gyakori		Emelkedett kreatininszint a vérben* Emelkedett transzaminázszint*	Emelkedett kreatininszint a vérben* Emelkedett amilázszint*
Nem gyakori		Emelkedett amilázszint Emelkedett lipászsint	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori	Hypomagnesaemia (lásd 4.4 pont).	Csökkent étvágy	Csökkent étvágy Hypokalaemia Hypomagnesaemia Hypoalbuminaemia*
Gyakori	Dehydratio, különösen diarrhoea vagy mucositis következtében. Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont). Anorexia, amely testtömegcsökkenéshez vezethet.		
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori		Arthralgia/Csont- és izomrendszeri fájdalom* Myopathia/ Izomrendszeri betegség* Végtagfájdalom Hátfájás	Arthralgia/Csont- és izomrendszeri fájdalom* Myopathia/ Izomrendszeri betegség ^d Hátfájás*
Gyakori			Végtagfájdalom*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok			
Nagyon gyakori		Melanocytás naevus	
Gyakori		cuSCC ^e Bőrpapilloma* Új primer melanoma*	Melanocytás naevus Bőrpapilloma* Bazálsejtes carcinoma cuSCC ^e
Nem gyakori		Bazálsejtes carcinoma*	Új primer melanoma*
Idegrendszeri betegségek és tünetek			
Nagyon gyakori		Perifériás neuropathia* Fejfájás*	Perifériás neuropathia ^f Dysgeusia* Fejfájás*
Gyakori	Fejfájás	Szédülés* Dysgeusia	Szédülés*
Nem ismert	Asepticus meningitis		
Pszichiátriai kórképek			
Nagyon gyakori		Insomnia	Insomnia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek			
Gyakori		Veseelégtelenség*	Veseelégtelenség*

	Cetuximab	Enkorafenibbel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 216)	Enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab (n = 259)
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			
Nem gyakori	Tüdőembolia Interstitialis tüdőbetegség, amely halálos lehet (lásd 4.4 pont)		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei			
Nagyon gyakori	Bőrreakciók*	Acneiform dermatitis* Kiütés* Bőrszárazság* Pruritus*	Kiütés* Bőr-hyperpigmentatio* Acneiform dermatitis* Bőrszárazság* Alopecia PPES Pruritus
Gyakori		Bőr-hyperpigmentatio PPES Hyperkeratosis* Alopecia Erythema ^g	Erythema Hyperkeratosis* Bőrhámlás
Nem gyakori		Bőrhámlás ^h	
Nagyon ritka	Stevens–Johnson-szindróma/toxicus epidermalis necrolysis		
Nem ismert	Bőrléziók felülfertőződése		
Érbetegségek és tünetek			
Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis		
Nagyon gyakori		Vérzés ⁱ	Vérzés ⁱ

* összefoglaló kifejezés, amely egynél több preferált kifejezést foglal magába

^a beleértve többek között: extrasystolék, supraventricularis tachycardia, pitvari tachycardia és sinus tachycardia

^b beleértve többek között: angioedema, anafilaxiás reakció, gyógyszer-túlérzékenység, túlérzékenység, túlérzékenységi vasculitis és urticaria

^c beleértve többek között: húgyúti fertőzés, gastroenteritis, peritonitis, cellulitis, abdominalis fertőzés, gastrointestinalis fertőzés, fertőzés, alsó légúti fertőzés, vírusos és bakteriális eredetű pneumonia, vírusfertőzés

^d beleértve többek között: myalgia, izomgyengeség, izomspazmus, izomsérülés, myopathia, myositis

^e beleértve: keratoacanthoma, laphámsejtes carcinoma és laphámsejtes bőrcarcinoma

^f beleértve többek között: hideg dysaesthesia, dysaesthesia, hyperaesthesia, hypoaesthesia, neuralgia, perifériás neuropathia, neurotoxicitás, paraesthesia, perifériás szenzoros neuropathia, polyneuropathia

^g beleértve: erythema, generalizált erythema, plantaris erythema

^h beleértve: exfoliativ dermatitis, bőrhámlás, exfoliativ kiütés

ⁱ beleértve: vérzés különböző helyeken, beleértve többek között a cerebralis vérzést, az intracranialis vérzést, a vaginalis vérzést, az erős menstruációs vérzést, az intermenstruációs vérzést, a haematocheziát, az orrvérzést, a haemoptysist, a haemothoraxot, a gastrointestinalis vérzést és a haematuriót.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Bőrreakciók

Bőrreakciók a betegek több mint 80%-ánál kialakulhatnak, amelyek főként acne-szerű kiütés és/vagy - ritkábban - pruritus, száraz bőr, bőrhámlás, hypertrichosis vagy köröm-rendellenességek (pl. paronychia) formájában jelentkeznek. A bőrreakciók hozzávetőleg 15%-a súlyos, ideértve a bőrnekrozis egyedi eseteit is. A bőrreakciók többsége a kezelés első három hetében alakul ki, majd a kezelés befejezését követően rendszerint maradandó károsodás nélkül meggyógyul, amennyiben a dóziskorrekcióna vonatkozó ajánlást betartják (lásd 4.4 pont).

Bőrléziók felülfertőződése

A cetuximab által okozott bőrlézió hajlamosabbá teheti a beteget a felülfertőzésekre (pl. a *S. aureus* által), amely újabb szövődményekhez, pl. cellulitishez, erysipelashoz, vagy esetleg végzetes kimenetelű, staphylococcus okozta „leforrázott bőr” szindrómához, fasciitis necrotisanshoz, illetve szepszishez vezethet.

Kombinált kezelés

A cetuximab kemoterápiás szerekkel együtt történő alkalmazásakor figyelembe kell venni az adott készítmények kísérőiratait is.

Platina-alapú kemoterápiával kombinálva a súlyos leukopenia vagy a súlyos neutropenia gyakorisága megnőhet, ami az egyedül alkalmazott platina-alapú kemoterápiával összehasonlítva a fertőzőes szövődmények, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis megnövekedett arányához vezethet (lásd 4.4 pont).

Fluoropirimidinekkel összehasonlítva, ennek cetuximabbal történő együttes alkalmazásakor megnövekedhet a cardialis ischaemia (a myocardialis infarctust és a pangásos szívelégtelenséget is beleértve), valamint a kéz-láb szindróma (palmo-plantaris erythrodysaesthesia) gyakorisága.

Enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel vagy enkorafenibbel kombinációban nem azonosítottak új mellékhatásokat azokhoz képest, amelyek a cetuximab-, enkorafenib- vagy FOLFOX-kezelés során már ismertek voltak. Nem volt jelentős növekedés ezen ismert mellékhatások gyakoriságában vagy súlyosságában. Kérjük, olvassa el az enkorafenib és a FOLFOX egyes komponenseinek alkalmazási előírását.

A fej és a nyaki terület lokális sugárkezelésével kombinálva a további nemkívánatos hatások a sugárterápiára jellemző nemkívánatos hatások voltak (pl. mucositis, sugárdermatitis, dysphagia vagy leukopenia, főként lymphocytopenia formájában). Egy 424 betegen végzett randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatban valamivel nagyobb gyakorisággal jelentettek súlyos akut sugárdermatitist, mucositist, valamint későn jelentkező, a sugárkezeléssel összefüggő nemkívánatos hatásokat azoknál a betegeknél, akiknél a sugárkezelést cetuximabbal kombinálva alkalmazták, mint azoknál, akiknél a sugárkezelést önmagában alkalmazták.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat-profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a 250 mg/testfelület-m²-t meghaladó heti dózis, illetve az 500 mg/testfelület-m²-t meghaladó kétheti dózis alkalmazásáról. A legfeljebb 700 mg/testfelület-m² nagyságú, kéthetente alkalmazott dózissal végzett klinikai vizsgálatokban tapasztalt biztonságossági profil megegyezett a 4.8 pontban leírt profillal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC-kód: L01FE01.

Hatásmechanizmus

A cetuximab az epidermális növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) működését gátló specifikus IgG₁-típusú monoklonális kiméra antitest.

Az EGFR által közvetített jelátviteli mechanizmusok szerepet játszanak a sejt túlélésének irányításában, a sejtciklus progressziójában, az angiogenezisben, a sejtek migrációjában, a celluláris invázióban, illetve a metastasisok kialakulásában.

A cetuximab az endogén ligandoknál 5–10-szer nagyobb affinitással kötődik az EGFR-hez. A cetuximab megakadályozza az endogén EGFR-ligandok kötődését, ami a receptor működésének gátlásához vezet. Elindítja továbbá az EGFR internalizációját is, melynek eredményeképpen megtörténhet az EGFR down-regulációja. A cetuximab a citotoxikus immun-effektor sejteken keresztül is hat az EGFR-t expresszáló tumorsejtekre (antitest-függő sejt-mediált citotoxicitás, ADCC).

A cetuximab nem kötődik a HER-családba tartozó egyéb receptorokhoz.

A protoonkogén RAS (patkány szarkóma) fehérje terméke az EGFR központi *downstream* szignál-transzducere. A tumorokban az EGFR által aktivált RAS hozzájárul az EGFR által mediált megnövekedett proliferációhoz, túléléshez és a proangiogén faktorok termeléséhez.

A RAS a humán tumorokban az egyik leggyakrabban aktiválódott onkogén család. A RAS-gének bizonyos forrópontjain, a 2., 3. és 4. exonon bekövetkezett mutációi a RAS-fehérjék EGFR jelátviteltől független, konstitutív aktivációját eredményezi.

Farmakodinámiai hatások

A cetuximab mind *in vitro*-, mind *in vivo* tesztekben gátolja a proliferációt, valamint apoptózist indukál EGFR-t expresszáló humán tumorsejtekben. A cetuximab *in vitro* gátolja a tumorsejtek angiogén faktorainak termelését, valamint akadályozza az endothel sejtek migrációját. A cetuximab *in vivo* gátolja a tumorsejtek angiogén faktorainak expresszióját, hatására mérséklődik a daganatos érújdonképződés, valamint az áttétek kialakulása.

BRAF-mutációt hordozó CRC esetében az EGFR-mediált MAPK-útvonal aktiválódását állapították meg a BRAF-inhibitorok elleni rezisztencia mechanizmusaként. A BRAF-inhibitorok és az EGFR-t célzó hatóanyagok kombinációjáról kimutatták nem klinikai modellekben, hogy javítják a tumorelles hatást.

Immunogenitás

A kiméra monoklonális antitestek osztály-specifikus hatása, hogy humán kiméra ellenes antitestek (HACA) termelődnek ellenük. A HACA termelődésére vonatkozóan jelenleg kevés adat áll rendelkezésre. Összességében a vizsgált betegek 3,4%-ánál találtak mérhető HACA-titerek, az adott indikációban elvégzett vizsgálatok során 0%-tól 9,6%-ig terjedő incidencia-intervallumban. Eddig nem állnak rendelkezésre meggyőző adatok a HACA cetuximabra kifejtett neutralizáló hatására vonatkozóan. A HACA megjelenése nem korrelál sem a túlérzékenységi reakciók, sem a cetuximab más, nemkívánatos hatásainak előfordulásával.

Colorectalis carcinoma

RAS vad típusú, metasztázist adó colorectalis carcinoma

A tumor-minták EGFR-expressziójának immunhisztokémiai kimutatásához diagnosztikus tesztet (EGFR pharmDx) használtak. A tumort abban az esetben tekintették EGFR-expresszálónak, ha találtak megfestődött sejtet. A klinikai vizsgálatok során a szűrésbe bevont, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél a tumorok hozzávetőleg 75%-a EGFR-pozitív volt,

ezeket a betegeket így cetuximab-kezelésre alkalmasnak találták. A cetuximab hatásosságát és biztonságosságát olyan tumoros betegek esetén, akiknél nem mutattak ki EGFR-t, nem igazolták.

Vizsgálati adatok szerint a metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél, akiknek aktiváló jellegű RAS-mutációjuk van, rendkívül kis esély van arra, hogy a cetuximab- vagy a kemoterápiával kombinált cetuximab-kezelés hatásosnak bizonyuljon, és a FOLFOX4-kezelés kiegészítéseként adva jelentős negatív hatást mutattak ki a progressziómentes túlélési időre (PFS) vonatkozóan.

A monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximabbal 5 randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatot, valamint több, ezeket kiegészítő vizsgálatot végeztek. Az 5 randomizált vizsgálatba összesen 3734 metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő beteget vontak be, akiknél megállapítható volt az EGFR-expresszió és akiknél az ECOG teljesítménysz-index ≤ 2 volt. A bevont betegek többségénél az ECOG teljesítménysz-index ≤ 1 volt. A cetuximab alkalmazása mindegyik vizsgálatban a 4.2 pontban leírtak szerint történt.

A KRAS 2. exon státuszt a cetuximab-kezelés prediktív faktorának tartották 4 randomizált és kontrollált vizsgálatban (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 és CA225025). A KRAS mutációs státuszról 2072 beteg esetében volt adat. Az EMR 62 202-013 és az EMR 62 202-047 számú vizsgálatok számára további post-hoc elemzéseket végeztek, melyek során a RAS géneknek (NRAS és KRAS) a KRAS 2. exonján kívüli egyéb mutációit is meghatározták. Csak az EMR 62 202-007 vizsgálatban nem volt lehetséges a post-hoc analízis.

Továbbá, a kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab vizsgálatra került egy vizsgáló által kezdeményezett, randomizált, kontrollos, III. fázisú vizsgálat (COIN, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*) keretében. Ebben a vizsgálatban az EGFR-expresszió nem volt bevonási kritérium. A betegek körülbelül 81%-ának tumormintáiban retrospektív módon elemezték a KRAS-expressziót.

A FIRE-3 egy vizsgáló által szponzorált III. fázisú klinikai vizsgálat, melynek során az első vonalban alkalmazott cetuximab, illetve bevacizumab FOLFIRI kombinációk összehasonlítását végezték el áttétes, K-RAS 2. exonján vad típusú kolorektális daganatban (mCRC) szenvedő betegeknél. A KRAS gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb RAS génmutációk további post-hoc elemzéseit értékelték.

Kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab

- EMR 62 202-013: ez a randomizált vizsgálat a metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő, a metasztázis tekintetében előzetesen nem kezelt betegeknél hasonlította össze a cetuximab-irinotekán kombinációt és infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsav kombinációt (FOLFIRI) együtt alkalmazó kezelést (599 beteg) a csak ugyanezen kemoterápiás szerekből álló kezeléssel (599 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS státuszra értékelhető betegpopulációban 63%-ot tett ki. A RAS-státusz értékeléséhez a KRAS-génen vad típusú 2. exonnal rendelkező populáción (65%) belüli összes értékelhető tumormintából meghatározták a KRAS gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb mutációkat. A RAS mutáns populációt a KRAS gén 2. exonját érintő mutációkkal, valamint az ezeken felül azonosított RAS mutációkkal rendelkező betegek alkotják.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS (vad típusú) populáció		RAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz FOLFIRI (n=178)	FOLFIRI (n=189)	Cetuximab plusz FOLFIRI (n=246)	FOLFIRI (n=214)
OS				
hónap, medián	28,4	20,2	16,4	17,7
(95%-os CI)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
relatív hazard (95%-os CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-érték	0,0024		0,6355	
PFS				
hónap, medián	11,4	8,4	7,4	7,5
(95%-os CI)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
relatív hazard (95%-os CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-érték	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95%-os CI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
esélyhányados (95%-os CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-érték	<0,0001		0,3970	

CI (confidence interval) = konfidenciaintervallum; FOLFIRI = irinotekán + infúzióban adott 5-FU/FA;

ORR (objective response rate) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; PFS (progression-free survival time) = progressziómentes túlélési idő

EMR 62 202-047: ez a randomizált vizsgálat a metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő, a metasztázis tekintetében előzetesen nem kezelt betegeknél hasonlította össze a cetuximab-oxaliplatin kombinációt folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsavval (FOLFOX4) együtt alkalmazó kezelést (169 beteg) a csak ugyanezen kemoterápiás szerekből álló kezeléssel (168 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS-státuszra értékelhető betegpopulációban 57%-ot tett ki. A RAS-státusz értékeléséhez a KRAS-génen vad típusú 2. exonnal rendelkező populáción belüli összes értékelhető tumormintából meghatározták a KRAS-gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb mutációkat. A RAS-mutáns populációt a KRAS-gén 2. exonján mutációkkal, valamint az ezeken felül azonosított RAS-mutációkkal rendelkező betegek alkotják.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS (vad típusú) populáció		RAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz FOLFOX4 (n=38)	FOLFOX4 (n=49)	Cetuximab plusz FOLFOX4 (n=92)	FOLFOX4 (n=75)
OS				
hónap, medián	19,8	17,8	13,5	17,8
(95%-os CI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
relatív hazard (95%-os CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-érték	0,8002		0,1573	
PFS				
hónap, medián	12,0	5,8	5,6	7,8
(95%-os CI)	(5,8; NB)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
relatív hazard (95%-os CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-érték	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95%-os CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
esélyhányados (95%-os CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-érték	0,0084		0,0865	

CI (confidence interval) = konfidencia-intervallum; FOLFOX4 = oxaliplatin + folyamatos infúzióban adott 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; PFS (progression-free survival time) = progressziómentes túlélési idő; NB = nem becsülhető

A terápia cetuximabbal történő kiegészítése esetén kedvezőtlen hatást figyeltek meg a RAS-mutációval rendelkező populáció esetében.

- COIN: ez egy nyílt, 3 karos, randomizált vizsgálat, melyet 2445, inoperábilis metasztatikus vagy lokoregionális colorectalis carcinomában szenvedő, a metasztatikus betegség miatt előzőleg kezelésben nem részesült beteg bevonásával végeztek, és amelyben összehasonlították az oxaliplatin plusz fluoropirimidinek (infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsav [OxMdG] vagy kapecitabin [XELOX]) cetuximabbal alkalmazott kombinációját a csak ugyanezen kemoterápiás szerek egyikéből álló kezelésekkel. A harmadik vizsgálati karon intermittáló OxMdG- vagy XELOX-kezelést folytattak, cetuximab nélkül. A XELOX-kezelés és a harmadik kísérleti kar eredményei nincsenek bemutatva.

A betegek körülbelül 81%-ának tumormintáiban retrospektív módon elemezték a KRAS-expressziót, és az eredmények szerint a KRAS 55%-ban vad típusú volt. Ezek közül 362 beteg kapott cetuximabot és oxaliplatint plusz fluoropirimidineket (117 beteg OxMdG-t és 245 beteg XELOX-ot), és 367 beteg kapott oxaliplatint plusz fluoropirimidineket önmagában (127 beteg OxMdG-t és 240 beteg XELOX-ot). A KRAS mutációval rendelkező populációból 297 beteg kapott cetuximabot és oxaliplatint plusz fluoropirimidineket (101 beteg OxMdG-t és 196 beteg XELOX-ot), és 268 beteg kapott oxaliplatint plusz fluoropirimidineket önmagában (78 beteg OxMdG-t és 190 beteg XELOX-ot).

Az OxMdG-kezelésre vonatkozó, a vizsgálat által generált hatásossági eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	KRAS vad típusú populáció		KRAS mutáns populáció	
	Cetuximab plusz OxMdG (n=117)	OxMdG (n=127)	Cetuximab plusz OxMdG (n=101)	OxMdG (n=78)
OS				
hónap, medián	16,3	18,2	13,1	14,6
(95%-os CI)	(10,3; 22,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
relatív hazard (95%-os CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-érték	0,617		0,931	
PFS				
hónap, medián	9,0	9,2	6,8	8,5
(95%-os CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
relatív hazard (95%-os CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-érték	0,056		0,78	
Legjobb globális válaszadási arány				
%	68	59	47	51
(95%-os CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
esélyhányados (95%-os CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-érték	0,171		0,529	

CI (confidence interval) = konfidencia-intervallum; OxMdG = oxaliplatin + infúzióban adott 5-FU/FA; OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; PFS (progression-free survival time) = progressziómentes túlélési idő

A cetuximabot a XELOX-kezeléssel kombinálva kapó betegeknél, az időfüggő végpontok tekintetében nem lehetett kimutatni olyan tendenciát, amely klinikai előnyt mutatott volna.

A kapecitabin vagy oxaliplatin adagolás tekintetében jelentős dóziscsökkentések és késések voltak, elsősorban a cetuximabot tartalmazó kar betegeinél előforduló diarrhoea nagyobb gyakorisága miatt. Továbbá, jelentősen kevesebb cetuximabbal kezelt beteg kapott második vonalbeli kezelést.

FIRE-3 (Cetuximab első vonalbeli kombinációja FOLFIRI-vel): A FIRE-3 vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, III. fázisú vizsgálat volt, melynek során fej-fej mellett vizsgálták a cetuximabbal, illetve a bevacizumabbal kombinált 5-FU, folinsav és irinotekán (FOLFIRI) terápiát a KRAS-génnel vad típusú 2. exonnal rendelkező, metasztatikus colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő betegeknél. A RAS-státusz 407, a KRAS-génnel vad típusú 2. exonnal rendelkező beteg tumormintájában volt értékelhető, ami a KRAS-génnel vad típusú 2. exonnal rendelkező teljes betegpopuláció (592 beteg) 69%-át tette ki. Közülük 342 betegnek volt vad típusú RAS-génnel rendelkező tumora, míg a RAS gén mutációit 65 betegnél észlelték. A RAS-mutáns populáció – amely tartalmazza ezt a 65 beteget azzal a 113, a KRAS-génnel mutáns 2. exonnal rendelkező beteggel együtt, akik a vizsgálatba való bevonás előtt kezelésben részesültek – a KRAS-génnel vad típusú 2. exont hordozó mCRC-ban szenvedő betegekre korlátozódik.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS vad típusú populáció		RAS mutáns populáció	
	Cetuximab plusz FOLFIRI (n=171)	Bevacizumab plusz FOLFIRI (n=171)	Cetuximab plusz FOLFIRI (n=92)	Bevacizumab plusz FOLFIRI n=86)
OS				
hónap, medián	33,1	25,6	20,3	20,6
(95%-os CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
relatív hazard (95%-os CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-érték	0,011		0,60	
PFS				
hónap, medián	10,4	10,2	7,5	10,1
(95%-os CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
relatív hazard (95%-os CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-érték	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95%-os CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
esélyhányados (95%-os CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-érték	0,32		0,097	

CI (confidence interval) = konfidencia-intervallum; FOLFIRI = irinotekán + infúzióban adott 5-FU/FA; ORR (objective response rate) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; PFS (progression-free survival time) = progressziómentes túlélési idő

A CALGB/SWOG 80405 vizsgálat vad típusú KRAS-génnel rendelkező populációjában (n=1137) nem sikerült igazolni a kemoterápia mellett alkalmazott cetuximab előnyét a kemoterápia mellett alkalmazott bevacizumabéhoz képest.

- CA225006: ez a randomizált vizsgálat metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő, előzetesen oxaliplatinnal és fluoropirimidinnel kezelt betegeknél hasonlította össze a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kombinációs kezelést (648 beteg) az irinotekán-monoterápiával (650 beteg). A betegség előrehaladását követően a csak irinotekánt kapó betegek 50%-ánál kezdtek kezelést EGFR-t célzó szerekkel.

A teljes populációban, a KRAS-státusztól függetlenül, a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kezelés (648 beteg) és az irinotekán-monoterápia (650 beteg) eredményeinek összehasonlítása a következőket eredményezte: a medián teljes túlélési idő (OS) 10,71 vs. 9,99 hónap (relatív hazard: 0,98); medián progressziómentes túlélési idő (PFS) 4,0 vs. 2,6 hónap (relatív hazard: 0,69); és az objektív válaszarány (ORR) 16,4% vs. 4,2%.

A KRAS-státusz vonatkozásában csak a betegek 23%-ának esetében állt rendelkezésre tumorminta (300 beteg az 1298-ból). A KRAS szempontjából elemzett populáció 64%-ában (192 beteg) a tumor vad KRAS típusú volt, míg 108 beteg esetében észleltek KRAS-mutációkat. Ezen adatok alapján, és mivel a képkötési adatok független vizsgálata nem történt meg, a mutációs státuszra vonatkozó eredmények nem értékelhetők.

- EMR 62 202-007: ez a randomizált vizsgálat olyan metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél hasonlította össze a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kombinációs kezelést (218 beteg) a cetuximab-monoterápiával (111 beteg), akiknél a vizsgálatba való bevonást megelőzően utolsó kezelésként elvégzett irinotekán alapú terápia a metasztázisos betegség tekintetében sikertelennek bizonyult.

A cetuximab irinotekánnal való együttes adása a cetuximab monoterápiás alkalmazásával szemben a betegség előrehaladásának teljes kockázatát 46%-kal csökkentette és szignifikánsan növelte az objektív válaszarányt. A randomizált vizsgálatban a teljes túlélési idő nem volt statisztikailag szignifikáns, azonban az utánkövetés idején alkalmazott kezelés során (follow-up treatment) a vizsgálatban csak cetuximabbal kezelt karba tartozó betegek megközelítőleg 50%-a a betegség előrehaladása során cetuximab és irinotekán kombinált kezelést kapott, amely befolyásolhatta a teljes túlélési időt.

A cetuximab monoterápiaként alkalmazva

- CA225025: ez a randomizált vizsgálat metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő, előzetesen oxaliplatinnal, irinotekánnal és fluoropirimidinnel kezelt betegeknél hasonlította össze a legjobb tüneti kezelést (*best supportive care*, BSC) mellett végzett cetuximab-kezelést (287 beteg) a legjobb tüneti kezeléssel (285 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS-státuszra értékelhető betegpopulációban 58%-ot tett ki.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	KRAS (vad típusú) populáció		KRAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz BSC (n=117)	BSC (n=113)	Cetuximab plusz BSC (n=81)	BSC (n=83)
OS				
hónap, medián	9,5	4,8	4,5	4,6
(95%-os CI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
relatív hazard (95%-os CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-érték	<0,0001		0,9522	
PFS				
hónap, medián	3,7	1,9	1,8	1,8
(95%-os CI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
relatív hazard (95%-os CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-érték	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95%-os CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-érték	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = legjobb tüneti kezelés; CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő

BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinoma

Cetuximab enkorafenibbel kombinálva – ARRAY-818-302-es vizsgálat (BEACON)

Az enkorafenibbel kombinált cetuximabot egy randomizált, aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus vizsgálatban (ARRAY 818-302 BEACON CRC) értékelték. A vizsgálatba olyan, BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeket vontak be, akik 1 vagy 2 korábbi kezelési sémát követően progressziót mutattak. A beválasztott betegek alkalmasak voltak arra, hogy cetuximabot kapjanak a helyileg jóváhagyott alkalmazási előírás szerint, a tumor RAS-státuszát figyelembe véve. RAF-inhibitorok, MEK-inhibitorok vagy EGFR-inhibitorok korábbi alkalmazása tilos volt. A randomizációt a Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport (Eastern Cooperative Oncology Group; ECOG) szerinti teljesítménystátusz, valamint az irinotekán- és a cetuximab-készítmény korábbi alkalmazása szerint rétegezték.

Összesen 665 beteget randomizáltak 1:1:1 arányban, hogy naponta oralisan 300 mg enkorafenibbel kombinált cetuximabot (n = 220), vagy naponta oralisan 300 mg enkorafenibbel kombinált cetuximabot és naponta kétszer oralisan 45 mg binimetinibet (n = 224), vagy kontrollkezelést (cetuximab irinotekánnal vagy cetuximab irinotekánnal/5-fluorouracillal/folinsavval (FOLFIRI); n = 221) kapjanak. A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig tartott.

A hatásossági végpont a besorolást nem ismerő, független központi felülvizsgáló bizottság (blinded independent central review committee; BIRC) által értékelt teljes túlélés (overall survival; OS) és az objektív válaszarány (overall response rate; ORR) volt, összehasonlítva az enkorafenibbel kombinálva alkalmazott cetuximabot (300 mg) a kontrollal. Az egyéb hatásossági mutatókat az alábbi táblázat foglalja össze.

A betegek medián életkora 61 év volt (tartomány: 26–91), 47%-a volt férfi és 83%-a fehérbőrű. A betegek 51%-ának volt a kiindulási ECOG-teljesítménystátusza 0, és 51%-uk kapott korábban irinotekánt. A betegek 46,8%-ánál volt legalább 3 szerv érintett a tumoros megbetegedésben a kiinduláskor.

Az expozíció átlagos időtartama 3,2 hónap volt az enkorafenibbel kombinálva cetuximabot (300 mg) kapó betegeknél, és 1,4 hónap a cetuximab/irinotekán- vagy cetuximab/FOLFIRI-kezelésben részesülő betegeknél (kontrollkar). Az enkorafenibbel kombinált cetuximabot (300 mg) kapó betegeknél a relatív dózisisztenzítés (RDI) mediánja 98% volt az enkorafenibre vonatkozóan és 93,5% a cetuximabra vonatkozóan. A kontrollkaron az RDI mediánja 85,4% volt a cetuximabra vonatkozóan, 75,7% az irinotekánra vonatkozóan, és azon betegek al csoportjánál, akik folinsavat és 5-FU-t kaptak, a medián RDI rendre 75,2% és 75% volt.

Az enkorafenibbel kombinált cetuximab (300 mg) a kontrollal összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást mutatott az OS, az ORR és a PFS értékeiben. A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat és ábrák foglalják össze.

ARRAY 812-302 BEACON CRC vizsgálat: Hatásossági adatok

	Cetuximab enkorafenibbel kombinálva	Cetuximab irinotekánnal vagy cetuximab FOLFIRI-vel (kontroll)
Adatok lezárásának időpontja: 2019. február 11. (Elsődleges elemzés)		
ORR (BIRC szerint)		
Betegek száma ^e	113	107
ORR n (%) (95%-os CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
P-érték ^{b,d,g}	< 0,0001	
PFS (BIRC szerint)		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95%-os CI) ^{b,c} P-érték ^{b,d}	0,40 (0,30; 0,55) < 0,0001	
Frissített elemzés, adatok lezárásának időpontja: 2019. augusztus 15.		
OS		
Betegek száma ^a	220	221
Események száma (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Medián, hónap (95%-os CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95%-os CI) ^b (kontrollhoz képest) p-érték ^{b,d,h}	0,61 (0,48; 0,77) < 0,0001	
Az utánkövetés medián időtartama, hónap (95%-os CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)

CI = konfidenciaintervallum; HR = kockázati arány; ORR = objektív válaszarány; OS = teljes túlélés

^a randomizált III. fázis, teljes elemzési készlet

^b ECOG PS, cetuximab-forrás és a randomizációkor korábbi irinotekán alkalmazás alapján rétegezve

^c ismételt CI a Lan DeMets O'Brien-Fleming-határok alkalmazásával, kapcsolódva az időközi elemzéskor megfigyelt információs frakcióhoz

^d egyoldalas

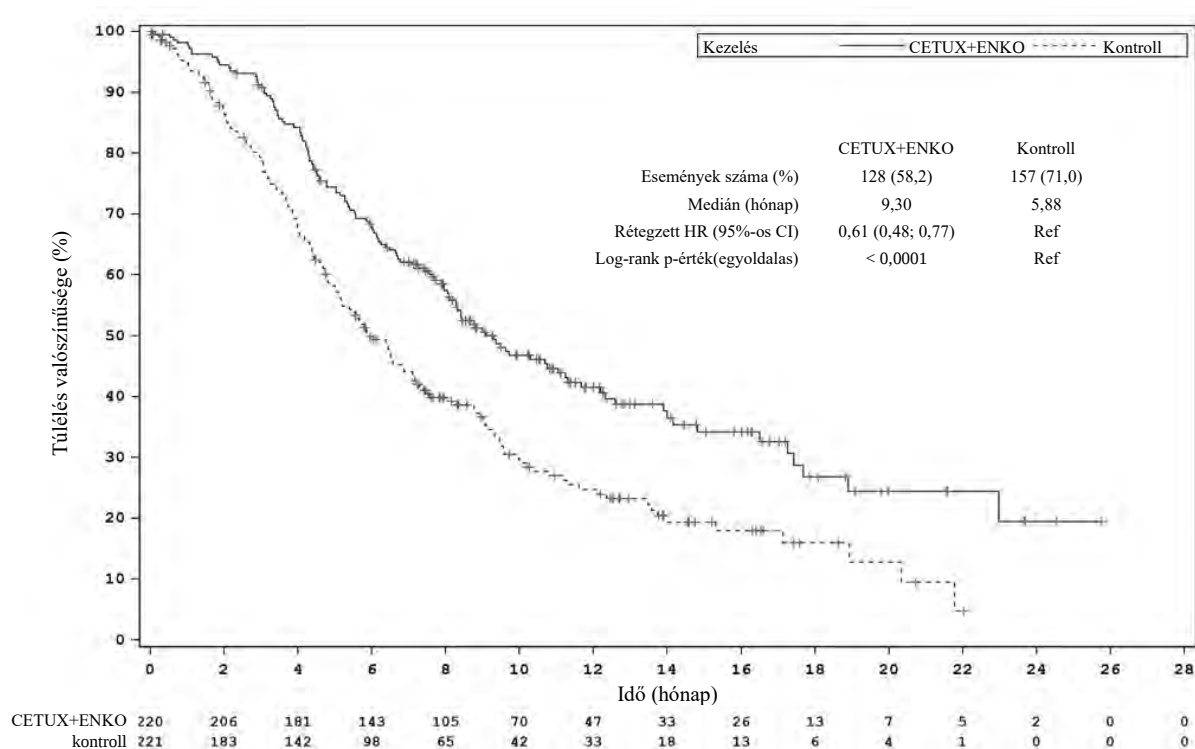
^e az első 331 randomizált beteg között

^f Clopper-Pearson-módszer

^g Cochran Mantel-Haenszel-teszt

^h nominális p-érték

ARRAY-818-302 BEACON CRC vizsgálat: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi (adatok lezárásának időpontja: 2019. augusztus 15.)



Cetuximab enkorafenibbel és FOLFOX-kezeléssel kombinálva – C4221015-ös számú vizsgálat (BREAKWATER)

Az enkorafenibbel és mFOLFOX6-kezeléssel kombinált cetuximabot egy randomizált, aktív kontrollos, nyílt, multicentrikus vizsgálatban (BREAKWATER) értékelték. A vizsgálatba korábban nem kezelt MSS/pMMR (kivéve ha az igazolt dMMR vagy MSI-H státuszú betegek nem kaphatnak immunellenőrzőpont-gátlókat), RAS vad típusú, BRAF V600E mutációt hordozó, metasztázist adó colorectalis carcinomás betegeket vontak be. További kulcsfontosságú bevonási kritérium volt: korábban szisztémásan nem kezelt metasztatikus betegség, korábban szelektív BRAF-inhibitorral vagy EGFR-inhibitorral nem kezelt betegség, nem magas mikroszatellita-instabilitású (MSI-H) vagy mismatch repair deficiencia (dMMR) típusú tumor, kivéve ha a beteg nem alkalmas arra, hogy immunellenőrzőpontgátló-kezelésben részesüljön, RAS-mutációt nem hordozó vagy ismeretlen RAS-mutációs státuszú tumor és ECOG 0–1 teljesítménystátusz. A randomizációt az ECOG-teljesítménystátusz (0 vs.1) és a régió (US/Kanada vs. Európa vs. a világ többi része) szerint rétegezték.

Az igazolt RAS vad típusú bevont betegek alkalmasak voltak arra, hogy cetuximabot és mFOLFOX6-kezelést kapjanak. BRAF-inhibitorok, illetve EGFR-inhibitorok korábbi alkalmazása tilos volt. A randomizációt az ECOG-teljesítménystátusz és a régió alapján rétegezték.

A betegeket először 1:1:1 arányban randomizálták a következő kezelési karok egyikére, majd 1:1 arányban a cetuximab+enkorafenib-karra történő beválasztás leállítása után (158 beteg):

- 500 mg/m² intravénás cetuximab-infúzió kéthetente, naponta egyszer 300 mg orálisan adott enkorafenibbel kombinálva (cetuximab+enkorafenib-kar);
- 500 mg/m² intravénás cetuximab-infúzió kéthetente, naponta egyszer 300 mg orálisan adott enkorafenibbel kombinálva és mFOLFOX6-kezelés kéthetente (cetuximab+enkorafenib+mFOLFOX6-kar);
- mFOLFOX6-kezelés (kéthetente) vagy FOLFOXIRI-kezelés (kéthetente) vagy CAPOX-kezelés (háromhetente), mindegyik bevacizumabbal vagy anélkül (az előírás utasításai szerint adagolva).

Az mFOLFOX6 85 mg/m² oxaliplatint, 400 mg/m² leukovorint, 400 mg/m² 5-FU intravénás bolust, majd 46–48 órán át 2400 mg/m² 5-FU folyamatos intravénás infúziót tartalmazott; a CAPOX 130 mg/m² oxaliplatin intravénás infúziót és az 1–14. napon naponta kétszer 1000 mg/m² orális kapecitabin-tablettát tartalmazott; a FOLFOXIRI 165 mg/m² irinotekánt, 85 mg/m² oxaliplatint, 400 mg/m² leukovorint, 46–48 órán át 2400 vagy 3200 mg/m² (a szokásos helyi ellátás szerinti) 5-FU folyamatos intravénás infúziót tartalmazott.

A kezelés a betegség progressziójáig, elfogadhatatlan toxicitásig, a beleegyezés visszavonásáig, a nyomon követés elvesztéséig vagy a halálig tartott. Kizárólag a jóváhagyott adagolási rend (cetuximab enkorafenibbel és mFOLFOX6-kezeléssel kombinálva) eredményei kerülnek leírásra az alábbiakban.

Az elsődleges hatásossági végpontok a BIRC által értékelt PFS és ORR voltak. A további hatásossági mutatók magukba foglalták a BIRC által értékelt OS-t és a válasz időtartamát (duration of response; DoR). Az OS-t és a PFS-t minden randomizált betegnél értékelték. Az ORR-t és a DoR-t az egyes karokba randomizált első 110 beteg alcsoportjában értékelték.

Összesen 236 beteget randomizáltak a cetuximab+enkorafenib+mFOLFOX6-karra, és 243 beteget a kontrollkarra. Ezen betegek medián életkora 61 év volt, 50%-a volt nő, 60%-a volt fehérbőrű, 37%-a ázsiai, 0,4%-a többnemzetiségű, 0,2%-a feketebőrű vagy afroamerikai és 2,5%-áról nem volt jelentés. Tizenkét százalék (12%) volt spanyol vagy latin, 81% volt nem spanyol vagy nem latin, és 7%-ról nem volt jelentés. Ötvennégy százalék (54%) kiindulási ECOG-teljesítménystátusza volt 0.

Az enkorafenibbel és mFOLFOX6-kezeléssel kombinált cetuximab az aktív komparátorral összehasonlítva statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a PFS, az ORR és az OS értékeiben. A hatásossági eredményeket az alábbi táblázat és ábrák foglalják össze.

C4221015-ös számú vizsgálat: Hatásossági eredmények

	Cetuximab enkorafenibbel és mFOLFOX6-kezeléssel kombinálva	mFOLFOX6-, FOLFOXIRI- vagy CAPOX-kezelés, mindegyik bevacizumabbal vagy anélkül (kontroll)
Adatok lezárásának időpontja: 2023. december 22. (ORR elsődleges elemzés)		
ORR (BIRC szerint)		
Betegek száma ^a	110	110
ORR n (%) (95%-os CI)	67 (60,9) (51,6; 69,5)	44 (40,0) (31,3; 49,3)
p-érték ^{b,c,d}	0,0008	
Adatok lezárásának időpontja: 2025. január 06. (PFS elsődleges elemzés)		
PFS (BIRC szerint)		
Betegek száma ^e	236	243
Események száma (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	12,8 (11,2; 15,9)	7,1 (6,8; 8,5)
HR (95%-os CI) ^{c,d, f, g} P-érték ^{d,e}	0,53 (0,41; 0,68) < 0,0001	
OS		
Betegek száma ^e	236	243
Események száma (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
Medián OS, hónap (95%-os CI)	30,3 (21,7; NE)	15,1 (13,7; 17,7)
HR (95%-os CI) ^{c,d, f, g} p-érték ^{d,e}	0,49 (0,38; 0,63) < 0,0001	
Az utánkövetés medián időtartama, hónap (95%-os CI)	21,8 (20,4; 23,4)	22,2 (18,9; 23,5)

^a ORR alcsoport teljes elemzési készlet

^b Cochran-Mantel-Haenszel- (CMH) teszten alapuló p-érték

^c ECOG PS randomizálással és geográfiai régió randomizálással rétegzett

^d egyoldalas

^e randomizált III. fázis, teljes elemzési készlet

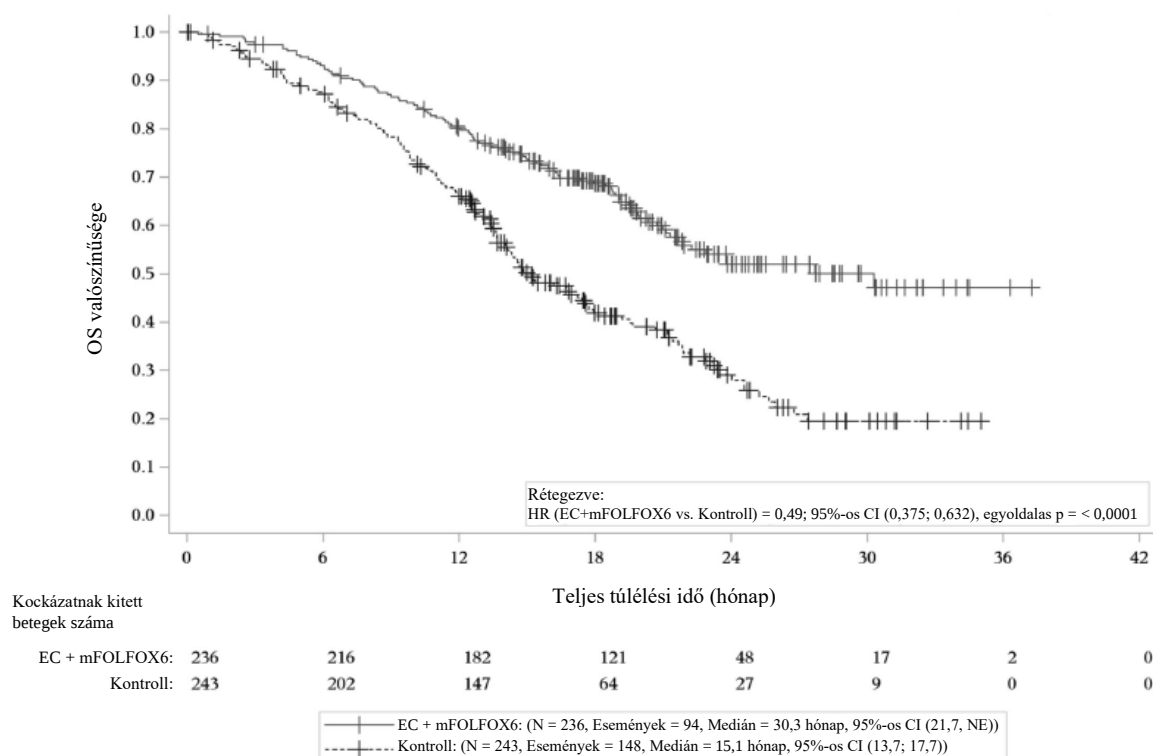
^f COX-féle arányos kockázati modell alapján számított kockázati arány; arányos relatív házardok alatt; kockázati arány < 1 jelenti a kockázati arány csökkenését az EC+ mFOLFOX6-kezelés javára, a kontrollal összehasonlítva

^g log-rank-tesztből kapott p-érték

BIRC = a besorolást nem ismerő, független központi felülvizsgálati bizottság; CI = konfidenciaintervallum; CR = teljes válasz; HR = kockázati arány; NE = nem becsülhető; ORR = objektív válaszarány; OS = teljes túlélés;

PFS = progressziómentes túlélés; PR = részleges válasz; SD = stabil betegség

C4221015-ös számú vizsgálat: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéi (adatok lezárásának időpontja: 2025. január 06.)



A fej és a nyak laphámsejtes carcinómája

Az EGFR-expresszió immunhisztokémiai kimutatását nem végezték el, mert a fej és a nyak laphámsejtes carcinómájában szenvedő betegek több mint 90%-ának EGFR expresszáló tumora van.

Sugárkezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab lokálisan előrehaladott betegség esetén

- EMR 62 202-006: ez a randomizált vizsgálat a fej és a nyak lokálisan előrehaladott laphámsejtes carcinómájában szenvedő betegeknél a cetuximabbal és sugárkezeléssel végzett kombinált kezelést (211 beteg) hasonlította össze a sugárkezelés-monoterápiával (213 beteg). A cetuximabot a sugárkezelés megkezdése előtt egy héttel kezdték el adni, és a 4.2 pontban leírt séma szerint adagolták a sugárkezelés végéig.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	Sugárkezelés plusz cetuximab (n=211)		Sugárkezelés önmagában (n=213)	
Lokoregionális kontroll				
hónap, medián (95%-os CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
relatív hazard (95%-os CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
p-érték		0,005		
OS				
hónap, medián (95%-os CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
relatív hazard (95%-os CI)		0,73 (0,56; 0,95)		
p-érték		0,018		
medián utánkövetés, hónap		60,0		60,1
1 éves OS arány, % (95%-os CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2 éves OS arány, % (95%-os CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3 éves OS arány, % (95%-os CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5 éves OS arány, % (95%-os CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI (confidence interval) = konfidenciaintervallum; OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; a '+' jel azt jelzi, hogy a felső határértéket nem érték el a statisztika számításakor

Ha a betegeknek a tumor stádiuma, a Karnofsky teljesítmény státusz (KPS)-indexe vagy az életkora alapján jó prognózisa volt, a sugárterápiához adott cetuximab haszna kifejezetten volt. Olyan 65 éves vagy idősebb betegeknél, akik KPS-e ≤ 80 , klinikai haszon nem volt kimutatható.

A cetuximab kemo-sugárterápiás együttes alkalmazását ezidáig kielégítően nem vizsgálták. Ezért ezen kombináció haszon-kockázat aránya nem megállapított.

Platina-alapú kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab recidív és/vagy metasztázist adó betegség esetén

- EMR 62 202-002: ez a randomizált vizsgálat a cetuximab és a cisplatin vagy a carboplatin és infúzióban adott 5-fluorouracil kombinációját (222 beteg) hasonlította össze ugyanezzel az önmagában végzett a kemoterápiával (220 beteg) a fej és a nyak recidív és/vagy metasztázist adó laphámsejtes carcinomájában szenvedő, kemoterápiával előzőleg nem kezelt betegeknél. A cetuximabbal kezelt karban a kezelés legfeljebb 6 ciklusból álló, cetuximabbal kombinált platina-alapú kemoterápiát foglalt magába, amit a betegség progressziójáig cetuximabbal végzett fenntartó kezelés követett.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	Cetuximab plusz CTX (n=222)	CTX (n=220)
OS		
hónap, medián (95%-os CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
relatív hazard (95%-os CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-érték		0,0362
PFS		
hónap, medián (95%-os CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
relatív hazard (95%-os CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-érték		<0,0001
ORR		
% (95%-os CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-érték		0,0001

CI (confidence interval) = konfidenciaintervallum; CTX = platina-alapú kemoterápia, ORR (objective response rate) = objektív válaszarány; OS (overall survival time) = teljes túlélési idő; PFS (progression-free survival) = progressziómentes túlélési idő

Ha a betegeknek a tumor stádiuma, a Karnofsky teljesítmény státusz-indexe vagy az életkora alapján jó prognózisa volt, a platina-alapú kemoterápiához adott cetuximab haszna kifejezetten volt. Olyan 65 éves vagy idősebb betegeknél, akik KPS-e ≤ 80 , a teljes túlélési időben, szemben a progressziómentes túlélési idővel, előny nem volt kimutatható.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a cetuximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: a colon és a rectum adenocarcinómája, valamint oropharyngealis, laryngealis vagy nasalis epithelialis carcinomák (kivéve a nasopharyngeális carcinomát vagy lymphoepitheliomát, lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A cetuximab farmakokinetikáját olyan klinikai vizsgálatokban tanulmányozták, ahol a cetuximabot vagy monoterápiában, vagy kemoterápiával illetve sugárkezeléssel kombinációban alkalmazták. Az intravénás infúzióban adott cetuximab dózisfüggő farmakokinetikát mutatott a heti 5-500 mg/testfelület-m² dózistartományban.

A cetuximab kezdő dózísának (400 mg/testfelület-m²) alkalmazása során az átlagos megoszlási térfogat hozzávetőleg azonos volt a teljes vaszkuláris térfogattal (2,9 l/m²; 1,5-6,2 l/m² tartományban). A C_{max} átlagos értéke (± standard deviatio) 185±55 mikrogramm/ml, az átlagos clearance-érték pedig 0,022 l/h/testfelület-m² volt. A cetuximab eliminációs felezési ideje hosszú, 70–100 óra.

A cetuximabot heti adagolási rendben alkalmazva (400 mg/testfelület-m² telítő dózis, majd 250 mg/testfelület-m² heti dózis) a cetuximab szérumkoncentrációja – monoterápiában adva – 3 hét kezelés után ért el tartós szintet. A cetuximab átlagos csúszkoncentrációja 155,8 mikrogramm/ml volt a 3. héten, 151,6 mikrogramm/ml volt a 8. héten, míg az ezeknek sorrendben megfelelő átlagos legalacsonyabb koncentrációk értéke 41,3 mikrogramm/ml, illetve 55,4 mikrogramm/ml volt. Egy olyan vizsgálatban, ahol a cetuximabot irinotekánnal kombinációban adták, a cetuximab legalacsonyabb szintjeinek átlaga a 12. héten 50,0 mikrogramm/ml, míg a 36. héten 49,4 mikrogramm/ml volt.

A cetuximabot kétheti adagolási rendben alkalmazva (500 mg/testfelület-m² minden második héten) a cetuximab szérumkoncentrációja – monoterápiában adva – 5 hét kezelés után ért el tartós szintet. A cetuximab átlagos csúszkoncentrációja 297 mikrogramm/ml volt az 5. héten, míg az ennek megfelelő átlagos legalacsonyabb koncentráció értéke 31,0 mikrogramm/ml.

Eddig számos olyan anyagcsere-utat leírtak, mely szerepet játszhat az antitestek metabolizmusában. Ezek közül mindegyikben lezajlik az antitest biodegradációja kisebb molekulákká, pl. kisebb peptidekké vagy aminosavakká.

Farmakokinetika különleges betegcsoportok esetében

Populációs farmakokinetikai analízisek kimutatták, hogy a cetuximab farmakokinetikai jellemzőire nem volt klinikailag releváns hatással a rassz, az életkor, a nemi hovatartozás, a vese- vagy a májműködés. Összefüggést figyeltek meg a nem és a gyógyszerexpozíció között, nőknél magasabb expozícióval; ugyanakkor ez nem bizonyult klinikailag relevánsnak.

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az enyhe (CRCL ≥ 60 és < 90 ml/perc) és közepesen súlyos (CRCL ≥ 30 és < 60 ml/perc) vesekárosodás nem mutatott klinikailag jelentős hatást a cetuximab farmakokinetikájára, összehasonlítva a normál vesefunkciójú (CRCL ≥ 90 ml/perc) alanyokkal. Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás. Súlyos vesekárosodásban (CRCL ≥ 15 és < 30 ml/perc), illetve végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél nem értékelték a cetuximab farmakokinetikáját. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az NCI-ODWG szerinti enyhe májkárosodás nem mutatott klinikailag jelentős hatást a cetuximab farmakokinetikájára, összehasonlítva a normál májfunkciójú betegekkal. Enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott a dózismódosítás. Az NCI-ODWG kritériumai szerint meghatározott közepesen súlyos, illetve súlyos májkárosodásnak a cetuximab farmakokinetikájára kifejtett hatását nem értékelték.

Gyermekek és serdülők

Refrakter szolid tumorban szenvedő gyermekbetegekkel (1-18 éves) végzett I. fázisú vizsgálatban a cetuximabot irinotekánnal kombinációban alkalmazták. A farmakokinetikai eredmények összehasonlíthatóak voltak a felnőttek esetében kapottakkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Cynomolgus majmokkal végzett toxicitási vizsgálatokban (egy krónikus, ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatban és egy embriofoetális fejlődési vizsgálatban) a dóziszfüggő bőrelváltozások voltak a leglényegesebb megfigyelések. Ezek az embereknél használt gyógyszer adagoknak megfelelő dózisek alkalmazásakor kezdtek mutatkozni.

Egy Cynomolgus majmokkal végzett embriofoetalis toxicitási vizsgálat nem mutatott ki teratogenitásra utaló jeleket. Azonban a vetélések gyakoriságának dóziszfüggő növekedése volt megfigyelhető.

A hagyományos – genotoxicitásra és a lokális toleranciára vonatkozó – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok, ideértve az előírt infúziós alkalmazástól eltérő módon történő véletlen beadást is, azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A cetuximabbal nem végeztek hagyományos állatkísérleteket sem a karcinogenitási potenciál megállapítására, sem a férfi- és női fertilitásra kifejtett hatásra.

Kemoterápiás gyógyszerek és a cetuximab együttes alkalmazásával kapcsolatban toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Eddig nem állnak rendelkezésre nem klinikai adatok a cetuximab sebgyógyulásra kifejtett hatásáról. Ugyanakkor, preklinikai sebgyógyulási modellben kimutatták, hogy az EGFR-szelektív tirozin-kináz inhibitorok késleltetik a sebgyógyulást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

nátrium-klorid
glicin
poliszorbát 80
citromsav monohidrát
nátrium-hidroxid
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Az Erbitux 5 mg/ml kémiai és fizikai funkcionális stabilitását 48 órán keresztül őrizte meg 25°C-on, amennyiben az oldat elkészítése a 6.6 pontban leírtak szerint történt.

Az Erbitux sem antimikróbás tartósítószert, sem bakteriosztatikus anyagot nem tartalmaz. Mikrobiológiai szempontból a készítményt felbontás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a felhasználást megelőző tárolásért annak időtartamára és körülményeire nézve is, mely rendszerint nem haladhatja meg a 24 órát 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a felbontás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

A felbontás utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml vagy 100 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üveg), halobutil gumidugóval és alumínium/polipropilén biztosítógyűrűvel ellátva.
Kiszerelésenként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik injekciós üveg kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Erbitux cseppinfúzió formájában, illetve infúziós- vagy injekciós pumpával adagolva alkalmazható. Más infúzióktól elkülönítve, külön szerelékkel bekötve kell adni, majd az infúzió befejezésekor a szerelék steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell mosni.

Az Erbitux 5 mg/ml kompatibilis

- polietilén- (PE), etil-vinilacetát- (EVA) vagy polivinil-klorid (PVC)-zsákokkal,
- polietilén- (PE), poliuretán- (PUR), etil-vinilacetát- (EVA), hőre lágyuló poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós szettekkel,
- injekciós pumpára csatlakoztatható polipropilén (PP) fecskendővel.

Az infúzió elkészítése közben ügyelni kell az aszeptikus környezet biztosítására.

Az Erbitux 5 mg/ml-t a következőképpen kell elkészíteni:

- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal hígítva): vegyen elő egy megfelelő nagyságú, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) steril nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákot. Számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Távolítsa el az infúziós zsákból egy megfelelő túl ellátott fecskendővel a kellő mennyiségű nátrium-klorid oldatot. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot a már előkészített zsákba, és ismételje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét és tölts fel a hígított Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. A készítményt cseppinfúzió formájában, vagy infúziós pumpával adagolva adja be. Állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően.
- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (hígítatlan állapotban): számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt (legalább 50 ml), csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot egy steril, üres tartályba vagy zsákba, és ismételje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét és tölts fel Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. Állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően.
- Injekciós pumpával alkalmazva: számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Távolítsa el a tűt és helyezze a fecskendőt az injekciós pumpába. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét a fecskendőhöz, állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően, majd indítsa el az infúziót, miután a szerelék feltöltötte Erbitux-szal vagy steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Szükség esetén ismételje ezt mindaddig, amíg a kiszámított teljes mennyiség beadásra nem került.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. június 29.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. június 17.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártóinak neve és címe

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Németország

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió
Cetuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy darab 20 ml-es injekciós üveg 100 mg cetuximabot tartalmaz (5 mg/ml).
Egy darab 100 ml-es injekciós üveg 500 mg cetuximabot tartalmaz (5 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, citromsav monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
Egy db 100 mg/20 ml-es injekciós üveg
Egy db 500 mg/100 ml-es injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió
Cetuximab
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Hollandia

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió cetuximab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Erbitux, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Erbitux alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Erbitux-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Erbitux-ot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Erbitux, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Erbitux?

Az Erbitux cetuximabot, egy monoklonális antitestet tartalmaz. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, melyek sajátosan felismernek és hozzákötődnek más, különleges fehérjékhez, az úgynevezett antigénekhez. A cetuximab az úgynevezett epidermális növekedési faktor receptorhoz (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) kötődik: egy antigénhez, mely bizonyos daganatsejtek felszínén található. Az EGFR a RAS nevű fehérjét aktiválja. A RAS fehérje fontos szerepet játszanak az EGFR-útvonalban, azaz egy olyan komplex jelátviteli kaszkádban, amely a daganat kialakulásában és a betegség súlyosbodásában játszik szerepet. E kötődés eredményeképpen a daganatsejtek a továbbiakban nem tudja fogadni a növekedéséhez, fejlődéséhez és áttétképzéséhez szükséges üzeneteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Erbitux?

Az Erbitux két daganattípus kezelésére használható:

- áttétes vastagbél-daganat. Ezeknél a betegeknél az Erbitux-ot önmagában, vagy egyéb rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák;
- a fej és a nyak egy bizonyos fajta daganata (laphámsejtes rák). Ezeknél a betegeknél az Erbitux-ot sugárterápiával vagy más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Erbitux alkalmazása előtt

Az áttétes vastagbél-daganat kezelésének megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja vizsgálni a daganatos sejteket, hogy azok a RAS normális (vad típusú) vagy mutáns formáját tartalmazzák-e. A kezelés megkezdése előtt a kezelőorvosa ellenőrizni fogja a BRAF-mutációt is.

Ha az Erbitux-ot enkorafenibbel vagy enkorafenibbel és kemoterápiával kombinálva kell alkalmazni a vastagbél-daganat kezelésére, akkor gondosan olvassa el ezen gyógyszerek betegájékoztatóját is, csakúgy mint a jelen betegájékoztatót.

Ne alkalmazza az Erbitux-ot

Ne alkalmazza az Erbitux-ot, ha bármikor súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciója volt a cetuximabra.

Nem kaphatja az Erbitux-ot oxaliplatint tartalmazó rákellenes kezeléssel kombinációban, amennyiben a megvizsgált daganatos sejtjei a RAS mutáns formáját tartalmazzák.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Erbitux alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi információk közül bármi nem érthető.

Az Erbitux-infúzióval összefüggő mellékhatásokat okozhat. Ezek a reakciók allergiás természetűek is lehetnek. Kérjük, a részletekkel kapcsolatban olvassa el „Az infúzióval összefüggő mellékhatások” fejezetet a 4. pontban, mert ezek a reakciók Önre nézve súlyos következményekkel járhatnak, az életveszélyes állapotokat is ideértve. Ezek a mellékhatások általában az infúzió adása során, vagy az azt követő 1 órán belül lépnek fel, de esetenként ezt az időszakot követően is jelentkezhetnek. Annak érdekében, hogy ezeknek a hatásoknak a korai jelei felismerésre kerüljenek, az Ön állapotát rendszeresen ellenőrizni kell minden Erbitux-infúzió beadása közben, és azt követően még legalább 1 órán keresztül.

Nagyobb a súlyos allergiás reakciók jelentkezésének valószínűsége, ha Ön allergiás a vörös húsokra vagy a kullancscsípésre, illetve ha pozitívak lettek bizonyos ellenanyagokkal kapcsolatos eredményei (egy vizsgálat mutatja ki). Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a megfelelő intézkedéseket.

Az Erbitux használatakor jelentkezhetnek bőrt érintő mellékhatások. A kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szüksége van-e bármilyen megelőző intézkedésre vagy korai kezelésre. A részletekkel kapcsolatban kérjük, olvassa el a 4. pontban található, „A bőrt érintő mellékhatások” című részt is, mivel némely bőrreakció súlyos következményekkel járhat, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

Ha Önnek szívproblémája van, akkor kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy kaphat-e Erbitux-ot egyéb rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb.

Az Erbitux használatakor jelentkezhetnek szemet érintő mellékhatások. Kérjük, tájékoztassa a kezelőorvosát, ha hirtelen kialakuló vagy súlyosbodó látásproblémája van, úgymint homályos látás, szemfájás, szenvörösség és/vagy súlyos szemszárazság, vagy ha korábban volt már ilyen problémája, illetve ha kontaktlencsét visel. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy kell-e emiatt szakorvoshoz fordulnia.

Ha Ön az Erbitux-ot platina tartalmú rákellenes gyógyszerekkel kombinálva kapja, valószínűbb, hogy a fehérvérsejtjeinek száma lecsökken. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérképét és az általános állapotát, hogy felismerje a fertőzés jeleit (lásd még „Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás során” a 4. pontban).

Ha Ön az Erbitux-ot egyéb rákellenes gyógyszerekkel, például fluoropirimidinnel együtt kapja, nagyobb a valószínűsége, hogy olyan szívproblémákat tapasztal, amelyek életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szüksége van-e különleges felügyeletre (lásd még 4. pontban: „Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás esetén”).

Gyermekek és serdülők

Az Erbitux-nak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Egyéb gyógyszerek és az Erbitux

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség

Amennyiben terhes, vagy nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert (ha nem biztos ezt illetően, kérdezze meg kezelőorvosát), közölje azt kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Erbitux ezen helyzetekben való alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Szoptatás

Az Erbitux-kezelés teljes időtartama alatt és az utolsó adag infúzió befejezését követően még két hónapig Ön nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt tilos gépjárművet vezetni és a gépekkel munkát végezni, ha olyan tüneteket észlel, melyek a kezeléssel összefüggnek és befolyásolják koncentráció- és reakcióképességét.

3. Hogyan kell alkalmazni az Erbitux-ot?

A daganattelenes gyógyszerek használatában jártas szakorvos felügyeli az Önnél alkalmazott Erbitux-kezelést. Az Ön állapotát rendszeresen ellenőrizni fogják minden infúziós kezelés alatt, illetve annak befejezése után még legalább 1 órán keresztül annak érdekében, hogy az infúzióval összefüggő lehetséges mellékhatásokat felismerhessék.

A kezelés előtt

Az első adagot megelőzően Ön egy allergia-elleni gyógyszert kap azért, hogy csökkentsék az allergiás reakció előfordulási kockázatát. Kezelőorvosa dönt arról, hogy ez az előkezelés a további adagok alkalmazása előtt is szükséges lesz-e.

Adagolás és alkalmazás

Az Erbitux-ot rendszerint vénás infúzióban adják. A kezelőorvos ki fogja számítani az Ön megfelelő Erbitux adagját. Az Erbitux adagja függ az Ön testfelületének nagyságától és attól is, hogy hetente vagy kéthetente egyszer kapja-e az Erbitux-ot.

Heti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére, ha monoterápiában vagy kemoterápiával, illetve enkorafenibbel együtt alkalmazzák:

Az első adagot (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül. Minden ezt követő infúziós adagot (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be.

Kétheti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának kezelésére más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére, ha monoterápiában vagy kemoterápiával, illetve kemoterápiával és enkorafenibbel együtt alkalmazzák:

Az Erbitux adagját (500 mg/testfelület-négyzetméter) hozzávetőleg 2 órán keresztül adják be.

Az Erbitux-infúzió elkészítésére vonatkozó részletes útmutatás - kezelőorvosa vagy gondozását végző egészségügyi szakember részére - ennek a betegtájékoztatónak a végén található (lásd „Felhasználási útmutató”).

A kezelés időtartama

A kezelés időtartama függhet az Ön betegségétől, és egyénenként is változó lehet, ezért kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mennyi ideig kapja az Erbitux-ot.

Az Erbitux kombinációja egyéb rákellenes kezeléssel

Ha az Erbitux-ot egyéb rákellenes gyógyszerekkel együtt kapja, akkor ezeket a gyógyszereket az Erbitux-infúzió befejezését követő legalább 1 óra elteltével szabad csak alkalmazni.

Ha az Erbitux-ot enkorafenibbel együtt kapja, akkor az enkorafenibet a cetuximab-infúzió megkezdése előtt kell alkalmazni.

Ha az Erbitux-ot sugárterápia mellett kapja, az Erbitux-kezelést rendszerint a sugárkezelés előtt egy héttel kezdik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Erbitux legfőbb mellékhatásai az infúzióval összefüggő mellékhatások és a bőrt érintő mellékhatások:

Az infúzióval összefüggő mellékhatások

100 kezelt beteg közül több mint 10-nél előfordulhat valamilyen, az infúzióval kapcsolatos mellékhatás; 100 kezelt beteg közül több mint 1-nél ezek a mellékhatások súlyosak is lehetnek. Ezen reakciók allergiás jellegűek is lehetnek. Ezek a mellékhatások általában az infúzió adása során, az azt követő 1 órában lépnek fel vagy esetenként ezt az időszakot követően jelentkeznek.

Az **enyhe vagy közepesen súlyos, az infúzióval összefüggő mellékhatások** közé tartoznak:

- láz
- hidegrázás
- szédülés
- légzési nehézség

Ha ezen tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, a lehető leggyorsabban értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa fontolóra veheti az Erbitux-infúzió sebességének csökkentésével kezelni ezeket a tüneteket.

A **súlyos, az infúzióval összefüggő mellékhatások** közé tartoznak:

- súlyos légzési nehézség, mely hirtelen lép fel
- csalánkiütés
- ájulás
- mellkasi fájdalom (a szívével kapcsolatos mellékhatások tünete)

Ha ezen tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, azonnal értesítse kezelőorvosát. Ezek a tünetek súlyos következményekkel járhatnak, ritka esetben életveszélyesek is lehetnek, és azonnali kezelőorvosi beavatkozást igényelhetnek. Az Erbitux-kezelést ilyenkor le kell állítani.

A bőrt érintő mellékhatások

100 kezelt beteg közül több mint 80-nál előfordulhat valamilyen, a bőrt is érintő mellékhatás.

100 beteg közül mintegy 15-nél ezek a bőrreakciók súlyosak is lehetnek. Ezeknek a mellékhatásoknak a többsége a kezelés első három hetében alakul ki, és általában megszűnik az Erbitux-kezelés befejezését követően.

A bőrt érintő főbb mellékhatások közé tartoznak:

- akne-szerű elváltozások
- viszketés
- száraz bőr
- hámló bőr
- túlzott szőrnövekedés
- köröm-rendellenességek, például a körömágy gyulladása.

Nagyon ritka esetekben (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érint) előfordulhat hólyagos vagy hámló bőrelváltozás, amely a „Stevens–Johnson-szindróma” nevű súlyos bőrreakció jele lehet. **Amennyiben ilyen tüneteket tapasztal, azonnal keresse fel kezelőorvosát,** mivel ezek a tünetek súlyos következményekkel járhatnak, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

Ha azt észleli, hogy a bőrén kiterjedt területen más elváltozások vannak, a lehető leggyorsabban értesítse kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy meg kell változtatni az Erbitux adagolását vagy az infúziók adása közti időtartamot. Kezelőorvosa dönti majd el, hogy le kell-e állítani a kezelést, ha a bőrreakciók több adagsökkentést követően is megjelennek.

Ha azt észleli, hogy bőre érintett területének állapota rosszabbodik, azonnal értesítse kezelőorvosát, főleg, ha fertőzésre utaló általános tünetek is fellépnek, mint pl. láz vagy fáradtság. Ezek a tünetek bőrfertőzés jelei lehetnek, amely súlyos következményekkel járhat, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

A tüdővel kapcsolatos mellékhatások

Nem gyakori esetekben (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) előfordulhat a tüdőszövet gyulladása (intersticiális tüdőbetegség), amely súlyos következményekkel járhat, beleértve életveszélyes állapotok kialakulását is.

Ha olyan tüneteket észlel, mint a nehézlégzés megjelenése vagy annak súlyosbodása, azonnal értesítse kezelőorvosát, különösen, ha ugyanakkor láza is van vagy köhög. Kezelőorvosa dönti majd el, hogy le kell-e állítani a kezelést.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet)

- a bél, a száj és az orr nyálkahártyájának (egyes esetekben súlyos) gyulladása, amely néhány betegnél orrvérzéshez vezethet
- a vér magnéziumszintjének csökkenése
- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése a vérben

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fejfájás
- fáradékonyság
- a szem irritációja és vörösödése
- hasmenés
- kiszáradás, aminek oka a hasmenés vagy csökkent folyadékbevitel lehet
- hányinger
- hányás
- étvágytalanság, amely súlycsökkenéshez vezet

- a vér kalciumszintjének csökkenése

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérrögök a láb vénáiban
- vérrögök a tüdőben
- a szemhéj vagy a szem elülső részének gyulladása

Mellékhatások, amelyeknek nem ismert a gyakoriságuk (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az agyhártya gyulladása (aszéptikus meningitisz)

Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás során

Ha az Erbitux-ot egyéb rákellenes gyógyszerrel kombinációban kapja, az Önnél esetlegesen fellépő mellékhatások némelyike összefüggésben lehet magával a gyógyszerkombinációval vagy az alkalmazott más gyógyszerekkel. Ezért feltétlenül olvassa el a többi gyógyszer betegtájékoztatóját is.

Ha Ön az Erbitux-ot platina tartalmú rákellenes gyógyszerekkel kombinálva kapja, valószínűbb, hogy a fehérvérsejtjeinek száma lecsökken. Ez fertőzőes szövődményekhez vezethet, az életveszélyes állapotokat is ideértve, különösen, ha Önnél bőrreakciók, a bél- és a szájnyálkahártya gyulladása vagy hasmenés lép fel. **Ezért, ha fertőzésre utaló általános tünetek is fellépnek, mint pl. láz vagy fáradtság, azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Ha az Erbitux-ot fluoropirimidineket tartalmazó rákellenes gyógyszerrel együtt kapja, valószínűbb, hogy tapasztalja ezen másik gyógyszer következő mellékhatásait:

- mellkasi fájdalom
- szívroham
- szívelégtelenség
- a tenyér vagy a talp vörössége és megduzzadása, mely a bőr hámlásához vezethet (kéz-láb szindróma).

Ha az Erbitux-ot sugárterápiával együtt kapja, az Önnél esetlegesen fellépő mellékhatások némelyike összefüggésben lehet ezen kombinációval, pl.:

- a bél- és a szájnyálkahártya gyulladása
- a sugárkezelés esetén jellemző bőrreakciók
- nyelési nehézség
- a fehérvérsejtek számának csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Erbitux-ot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Felbontás után az Erbitux-ot azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Erbitux?

- A készítmény hatóanyaga a cetuximab.
Az oldatos infúzió milliliterenként 5 mg cetuximabot tartalmaz.
Egy darab 20 ml-es injekciós üveg 100 mg cetuximabot tartalmaz.
Egy darab 100 ml-es injekciós üveg 500 mg cetuximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen az Erbitux külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió 20 ml vagy 100 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

Minden kiszerezési egység 1 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik injekciós üveg kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag kezelőorvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Felhasználási útmutató

Az Erbitux cseppinfúzió formájában, illetve infúziós- vagy injekciós pumpával adagolva alkalmazható. Mivel az Erbitux csakis 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal kompatibilis, nem keverhető semmilyen egyéb intravénásan alkalmazott gyógyszerrel. Más infúzióktól elkülönítve, külön szereléssel bekötve kell adni, majd az infúzió befejezésekor a szerelést steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatos injekcióval át kell mosni.

Az Erbitux 5 mg/ml kompatibilis

- polietilén- (PE), etil-vinilacetát- (EVA) vagy polivinil-klorid (PVC)-zsákokkal,
- polietilén- (PE), poliuretán- (PUR), etil-vinilacetát- (EVA), hőre lágyuló poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós szettekkel,
- injekciós pumpára csatlakoztatható polipropilén (PP) fecskendővel.

Az Erbitux 5 mg/ml kémiai és fizikai szempontból legfeljebb 48 órán keresztül marad stabil 25 °C-on, amennyiben az oldat elkészítése az alábbiakban leírtak szerint történt. Ugyanakkor a készítményt azonnali felhasználásra szánják, mert sem antimikrobás tartósítószer, sem bakteriosztatikus anyagot nem tartalmaz. Az infúzió elkészítése közben ügyelni kell az aseptikus környezet biztosítására. Az Erbitux 5 mg/ml-t a következőképpen kell elkészíteni:

- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal hígítva): vegyen elő egy megfelelő nagyságú, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) steril nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákot. Számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Távolítsa el az infúziós zsákból egy megfelelő tüvel ellátott fecskendővel a kellő mennyiségű nátrium-klorid-oldatot. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot a már előkészített zsákba, és ismételje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelékhez és töltsse fel a hígított Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. A készítményt cseppinfúzió formájában, vagy infúziós pumpával adagolva adja be.

Heti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére, ha monoterápiában vagy kemoterápiával, illetve enkorafenibbel együtt alkalmazzák:

Az első dózist (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül. Minden ezt követő infúziós dózist (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

Kétheti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának kezelésére más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére, ha monoterápiában vagy kemoterápiával, illetve kemoterápiával és enkorafenibbel együtt alkalmazzák:

A kezdő és az azt követő dózisokat (500 mg/testfelület-négyzetméter) hozzávetőleg 2 órán keresztül adják be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (hígítatlan állapotban): számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt (legalább 50 ml), csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot egy steril, üres tartályba vagy zsákba, és ismételje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelékhez, és töltsse fel Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót.

Heti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére:

Az első dózist (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül. Minden ezt követő infúziós dózist (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

Kétheti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának kezelésére más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére:

A kezdő és az azt követő dózisokat (500 mg/testfelület-négyzetméter) hozzávetőleg 2 órán keresztül adják be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

- Injekciós pumpával alkalmazva: számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Távolítsa el a tűt, és helyezze a fecskendőt az injekciós pumpába. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét a fecskendőhöz, majd indítsa el az infúziót, miután a szerelékét feltöltötte Erbitux-szal vagy steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal. Ismétlje ezt mindaddig, amíg a kiszámított teljes mennyiség beadásra nem került.

Heti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére:

Az első dózist (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül. Minden ezt követő infúziós dózist (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

Kétheti infúzió a fej és a nyak laphámsejtes rákjának kezelésére más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, illetve áttétes vastagbél-daganat kezelésére:

A kezdő és az azt követő dózisokat (500 mg/testfelület-négyzetméter) hozzávetőleg 2 órán keresztül adják be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.