

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erbitux 5 mg/ml infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 5 mg cetuksimabo.

Kiekviename 20 ml flakone yra 100 mg cetuksimabo.

Kiekviename 100 ml flakone yra 500 mg cetuksimabo.

Cetuksimabas yra chimerinis monokloninis IgG₁ antikūnas, gaminamas žinduolių ląstelėse (Sp2/0), taikant DNR rekombinacijos technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinis tirpalas.

Bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Erbitux skirtas gydyti pacientus, sergančius RAS laukinio tipo metastazavusiu gaubtinės ir tiesiosios žarnų (kolorektaliniu) vėžiu su išreikštu epiderminio augimo faktoriaus receptoriumi (EAFR):

- kartu su irinotekano bazine chemoterapija;
- taikant pirmos eilės gydymą kartu su FOLFOX;
- kaip vienas preparatas pacientams, kuriems gydymas oksaliplatina ir irinotekanu buvo neveiksmingas ir kurie netoleruoja irinotekano.

Daugiau informacijos žr. 5.1 skyriuje.

Erbitux skirtas gydyti pacientus, sergančius galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžiu:

- kartu su radioterapija, lokaliai išplitusios ligos gydymui;
- kartu su chemoterapija platinos preparatais recidyvavusios ir (arba) metastazavusios ligos atvejais.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Erbitux turi būti skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam priešnavikinių vaistinių preparatų naudojimo patirtį. Infuzijos metu ir mažiausiai 1 valandą po jos pacientą reikia atidžiai stebėti. Turi būti paruoštos gaivinimo priemonės.

Dozavimas

Prieš pirmąją infuziją pacientams turi būti skiriamas parengtinis gydymas (premedikacija) antihistamininiais vaistais ir kortikosteroidais, likus mažiausiai 1 valandai iki cetuksimabo vartojimo. Šis parengtinis gydymas yra rekomenduojamas prieš visas vėliau atliekamas infuzijas.

Kolorektalinis vėžys

Pacientams su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, cetuksimabas yra vartojamas kartu su chemoterapija arba kaip vienas preparatas (žr. 5.1 skyrių). Prieš pradedant gydymą Erbitux, reikia įsitikinti, kad RAS (KRAS ir NRAS) stovis yra laukinio tipo. Mutacijos būklę turi nustatyti patirties turinti laboratorija, taikant validuotus testavimo metodus, skirtus KRAS ir NRAS (2-ajame, 3-iajame ir 4-ajame egzonuose) mutacijoms aptikti (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Erbitux gali būti skiriamas kas savaitę arba kas antrą savaitę suleidžiamų dozių režimu.

Kas savaitę skiriamų dozių režimas

Erbitux skiriamas vieną kartą per savaitę. Pradinė cetuksimabo dozė yra 400 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Visos kitos kas savaitę skiriamos dozės yra po 250 mg/m².

Kas dvi savaites skiriamų dozių režimas

Erbitux skiriamas vieną kartą per dvi savaites. Kiekviena cetuksimabo dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto.

Dėl kartu skiriamų chemoterapijos preparatų dozavimo ir rekomenduojamo dozių keitimo, peržiūrėkite informaciją apie šiuos vaistinius preparatus. Jų negalima skirti anksčiau, nei praėjus 1 valandai po cetuksimabo infuzijos.

Gydymą cetuksimabu rekomenduojama tęsti tol, kol progresuoja pagrindinė liga.

Galvos ir kaklo plokščiaklaidinis vėžys

Kartu su radioterapija

Pacientams sergantiems lokaliai išplitusiu galvos ir kaklo plokščiaklaidiniu vėžiu cetuksimabas yra skiriamas kartu su radioterapija. Gydymą cetuksimabu rekomenduojama pradėti vieną savaitę prieš radioterapijos pradžią ir tęsti jį tol, kol pasibaigs radioterapijos periodas.

Erbitux skiriamas vieną kartą per savaitę. Pradinė cetuksimabo dozė yra 400 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Visos kitos kas savaitę skiriamos dozės yra po 250 mg/m².

Kartu su chemoterapija platinos vaistiniais preparatais

Pacientams, sergantiems recidyvavusiu ir (arba) metastazavusiu galvos ir kaklo plokščiaklaidiniu vėžiu, cetuksimabas vartojamas kartu su chemoterapija platinos preparatais, po to skiriant cetuksimabo palaikomajam gydymui iki ligos progresavimo pradžios (žr. 5.1 skyrių). Chemoterapijos negalima skirti anksčiau, nei praėjus 1 valandai po cetuksimabo infuzijos.

Erbitux gali būti skiriamas kas savaitę arba kas antrą savaitę suleidžiamų dozių režimu.

Kas savaitę skiriamų dozių režimas

Erbitux skiriamas vieną kartą per savaitę. Pradinė cetuksimabo dozė yra 400 mg/m² kūno paviršiaus ploto (KPP). Visos kitos kas savaitę skiriamos dozės yra po 250 mg/m².

Kas dvi savaites skiriamų dozių režimas

Erbitux skiriamas vieną kartą per dvi savaites. Kiekviena cetuksimabo dozė yra 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto.

Ypatingos populiacijos

Iki šiol ištirti tik pakankamą inkstų ir kepenų funkciją turintys pacientai (žr. 4.4 skyrių).

Cetuksimabo poveikis pacientams, sergantiems kraujotakos ligomis, netirtas (žr. 4.4 skyrių).

Vyresniems žmonėms dozės koreguoti nereikia, tačiau duomenų apie 75 metų ir vyresnius pacientus yra mažai.

Vaikų populiacija

Cetuksimabas nėra skirtas vaikų populiacijai patvirtintoms indikacijoms.

Vartojimo metodas

Erbitux 5 mg/ml skiriamas į veną, naudojant infuzinę pompą, gravitacinę lašelinę arba švirkštinę pompą (naudojimo instrukcijos pateiktos 6.6 skyriuje).

Pradinę dozę reikia leisti lėtai, kad sumažėtų su infuzija susijusių reakcijų rizika (žr. 4.4 skyrių). Rekomenduojama infuziją suleisti per 120 minučių. Toliau cetuksimabo reikia leisti ne didesniu kaip 10 mg/min. greičiu. Jeigu pradinė infuzija yra toleruojama gerai, rekomenduojama infuzijos trukmė skiriant 250 mg/m² dozę kas savaitę yra 60 minučių, o rekomenduojama infuzijos trukmė skiriant 500 mg/m² dozę kas dvi savaites yra 120 minučių.

4.3 Kontraindikacijos

Erbitux negalima vartoti pacientams, kuriems yra buvę sunkios (3 ar 4 laipsnio) padidėjusio jautrumo reakcijos cetuksimabui.

Erbitux ir chemoterapijos, kurios sudėtyje yra oksaliplatinos, kartu taikyti negalima pacientams, sergantiems metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu su RAS mutacija (ang. mCRC, *metastatic colorectal cancer*) arba kurių RAS mCRC būklė nežinoma (taip pat žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant kombinuotą gydymą, turi būti atidžiai apgalvotos kontraindikacijos kartu skiriamams chemoterapijos preparatams arba radioterapijai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Su infuzija susijusios, įskaitant anafilaksines, reakcijos

Dažnai gali atsirasti sunkios su infuzija susijusios, įskaitant anafilaksines, reakcijos, retais atvejais jos gali būti mirtinos. Įvykus sunkiai su infuzija susijusiai reakcijai, reikia nedelsiant ir visam laikui nutraukti gydymą cetuksimabu bei gali reikėti skubaus gydymo. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti anafilaksinės ar anafilaktoidinės prigimtys arba pasireikšti dėl citokinų išsiskyrimo sindromo (CIS). Simptomai gali atsirasti pirmosios infuzijos metu ir po kelių valandų pasibaigus infuzijai arba kitų infuzijų metu. Rekomenduojama įspėti pacientus apie galimą tokią vėlyvą reakcijos pradžią ir nurodyti kreiptis į gydytoją, jei atsiranda su infuzija susijusios reakcijos simptomų arba požymių. Simptomai gali būti bronchų spazmas, dilgėlinė, kraujospūdžio padidėjimas ar sumažėjimas, sąmonės praradimas ar šokas. Retais atvejais buvo stebima krūtinės angina, miokardo infarktas arba širdies sustojimas.

Anafilaksinės reakcijos gali pasireikšti pirmosios infuzijos metu jau pirmosiomis minutėmis, pvz., dėl jau anksčiau susidariusių IgE antikūnų, kryžmiškai reaguojančių su cetuksimabu. Šios reakcijos paprastai būna susijusios su bronchų spazmu ir dilgėline. Jos gali pasireikšti nepriklausomai nuo taikytos premedikacijos.

Anafilaksinių reakcijų rizika yra daug didesnė pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškus alergija į raudoną mėsą ar erkių įkandimus, arba kuriems IgE antikūnų prieš cetuksimabą (α -1-3-galaktozę) tyrimų rezultatai buvo teigiami. Šiems pacientams cetuksimabo reikia skirti tik kruopščiai įvertinus naudą ir riziką, įskaitant alternatyvius gydymo metodus, ir tik atidžiai stebint tinkamai apmokytiems darbuotojams, pasiruošus gaivinimo priemonės.

Pirmoji dozė turi būti leidžiama lėtai, mažiausiai dvi valandas, atidžiai stebint visus pagrindinius organizmo būklės rodiklius. Jeigu pirmosios infuzijos metu per 15 pirmųjų minučių pasireiškia su infuzija susijusi reakcija, infuziją reikia sustabdyti. Reikia kruopščiai įvertinti naudą ir riziką bei apsvarstyti, ar prieš kitą infuziją pacientui reikia atlikti IgE antikūnų tyrimą.

Jeigu su infuzija susijusi reakcija išsivysto vėliau tos infuzijos metu arba kitos infuzijos metu, tolesni veiksmai priklausys nuo reakcijos sunkumo:

- a) 1-ojo laipsnio reakcija – lėtai tęskite infuziją atidžiai stebėdami pacientą;
- b) 2-ojo laipsnio reakcija – lėtai tęskite infuziją ir nedelsdami skirkite simptominį gydymą;
- c) 3-iojo ir 4-ojo laipsnių reakcija – nedelsdami nutraukite infuziją, imkitės intensyvaus simptomų gydymo ir nurodykite cetuksimabo daugiau nebevertoti.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) paprastai pasireiškia per 1 valandą po infuzijos ir rečiau sukelia bronchų spazmą ir dilgėlinę. CIS paprastai būna sunkiausias pirmosios infuzijos metu.

Lengvų ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusių reakcijų, labai dažnai apimančių tokius simptomus kaip karščiavimas, šaltkrėtis, galvos svaigimas ar dusulys, atsiradimas yra daugiausia susijęs su pirmąja cetuksimabo infuzija. Jei įvyksta lengva ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusi reakcija, infuzijos greitį reikia sumažinti. Rekomenduojama visas kitas infuzijas atlikti mažesniu greičiu.

Pacientus reikia atidžiai stebėti, ypač pirmosios infuzijos metu. Rekomenduojama ypatingą dėmesį skirti nepajėgiems pacientams ir pacientams, sergantiems širdies ir plaučių ligomis.

Kvėpavimo sutrikimai

Pranešama apie pavienius intersticinės plaučių ligos (IPL) atvejus, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus; dauguma šių pacientų buvo iš japonų populiacijos.

Mirtimi pasibaigusiais atvejais dažnai nustatyti rezultatus iškreipiantys arba prisidedantys veiksniai, pvz., kartu taikoma chemoterapija, kuri, kaip žinoma, yra susijusi su IPL, ir esamos plaučių ligos.

Tokių pacientus reikia atidžiai stebėti. Jeigu yra simptomų (pvz., dusulys, kosulys, karščiavimas) arba radiografinių tyrimų duomenų, rodančių IPL, reikia nedelsiant atlikti diagnostinius tyrimus.

Jei nustatytas intersticinis plaučių sutrikimas, gydymas cetuksimabu turi būti nutrauktas, o pacientas turi būti atitinkamai gydomas.

Odos reakcijos

Dažniausios cetuksimabo nepageidaujamos reakcijos yra odos reakcijos, kurios gali tapti sunkiomis, ypač vartojant kartu su chemoterapija. Padidėja antrinių infekcijų (daugiausia bakterinių) rizika ir gauta pranešimų apie stafilokokinio nuplikytos odos sindromo, nekrozuojančio fascito bei sepsio atvejus, kurie kartais baigėsi mirtimi (žr. 4.8 skyrių).

Odos reakcijos yra labai dažnos ir gali prireikti gydymo pertraukos arba gydymą nutraukti. Remiantis klinikinės praktikos gairėmis, reikėtų apsvarstyti profilaktinį geriamųjų tetraciklinų (6–8 savaitės) ir vietinio 1 % hidrokortizono kremo su drėkinamosiomis medžiagomis vartojimo būtinumą. Odos reakcijų gydymui buvo vartojami vidutinio arba didelio stiprumo vietiskai vartojami kortikosteroidai arba geriamieji tetraciklinai.

Jei pacientas patyrė netoleruojamą arba sunkią odos reakciją (≥ 3 laipsnio; *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE* (Bendri nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijai, NCI-CTCAE)), gydymą cetuksimabu privaloma pertraukti. Tęsti gydymą galima tuomet, kai reakcija susilpnėja iki 2 laipsnio.

Jei sunki odos reakcija pasireiškė pirmą kartą, gydymą galima tęsti nekeičiant dozės.

Kai įvyksta antra ir trečia sunki odos reakcija, gydymą cetuksimabu privaloma vėl pertraukti. Jei reakcija susilpnėja iki 2 laipsnio, gydymą galima tęsti tik sumažinus dozę 20 % (200 mg/m² KPP dozę skiriant kas savaitę, 400 mg/m² KPP dozę skiriant kas dvi savaites) po antrojo pasireiškimo ir sumažinus 40 % (150 mg/m² KPP dozę skiriant kas savaitę, 300 mg/m² KPP dozę skiriant kas dvi savaites) po trečiojo pasireiškimo.

Jei sunkios odos reakcijos pasikartoja ketvirtą kartą arba pertraukus gydymą nesusilpnėja iki 2 laipsnio, gydymą cetuksimabu reikia nutraukti visam laikui.

Elektrolitų sutrikimai

Dažnai pasitaiko, kad magnio kiekis serume pradeda palaipsniui mažėti. Tai gali iššaukti sunkią hipomagnezemiją. Hipomagnezemija išnyksta nutraukus cetuksimabo skyrimą. Taip pat viduriavimas gali sukelti hipokalemiją. Taip pat gali išsivystyti hipokalcemija; sunkios hipokalcemijos atsiradimo dažnis gali būti didesnis ypač tais atvejais, kai kartu skiriama chemoterapija platinos preparatais.

Prieš gydymą cetuksimabu ir periodiškai gydymo metu rekomenduojamas elektrolitų kiekio serume nustatymas. Jei reikalinga, rekomenduojami elektrolitų preparatai.

Neutropenija ir su ja susijusios infekcinės komplikacijos

Pacientams, kuriems skiriamas cetuksimabas kartu su chemoterapija platinos preparatais, yra didesnė sunkios neutropenijos išsivystymo rizika, dėl jos vėliau gali atsirasti infekcinių komplikacijų, pavyzdžiui, neutropenija su karščiavimu, pneumonija arba sepsis. Tokius pacientus patariama nuolat atidžiai stebėti, ypač tuos, kuriems yra odos pažeidimų, pasireiškia mukozitas arba viduriavimas, ir todėl gali padidėti infekcijos tikimybė (žr. 4.8 skyrių).

Širdies ir kraujagyslių sutrikimai

Buvo pastebėtas sunkių ir kartais mirtinų širdies-kraujagyslių sistemos reiškinių ir staigių mirčių gydymo atvejų skaičiaus padidėjimas, gydant nesmulkiąseline plaučių vėžį, galvos ir kaklo plokščiakąstelinę karcinomą bei kolorektalinę karcinomą. Kai kurių tyrimų metu buvo pastebėta, kad yra ryšys su ≥ 65 metų amžiumi arba pajėgumu. Skiriant cetuksimabo, reikia atsižvelgti į pacientų širdies-kraujagyslių sistemos būklę bei pajėgumą ir kardiotoksinių junginių, pvz., fluoropirimidinų, skyrimą.

Akių sutrikimai

Pacientus, kuriems pasireiškia keratito požymių ar simptomų, pvz., ūminis arba sunkėjantis akių uždegimas, ašarojimas, jautrumas šviesai, neryškus matymas, akių skausmas ir (arba) akių paraudimas, reikia skubiai nukreipti pas oftalmologą.

Jeigu yra patvirtinta opinio keratito diagnozė, gydymą cetuksimabu reikia laikinai arba visiškai nutraukti. Diagnozavus keratitą, reikia atidžiai įvertinti gydymo tęsimo naudą ir riziką.

Cetuksimabo reikia skirti atsargiai pacientams, kuriems anksčiau yra buvęs keratitas, opinis keratitas arba sunki akių sausmės forma. Kontaktinių lęšių nešiojimas taip pat yra keratito ir opų atsiradimo rizikos veiksnys.

Kolorektalinių vėžių sergantys pacientai, esant navikui su RAS mutacija

Cetuksimabo negalima naudoti kolorektalinių vėžių sergančių pacientų, kurių navikuose pasireiškia RAS mutacijos arba kurių navikų RAS mutacijos būklė yra nežinoma, gydymui. Klinikinių tyrimų rezultatų duomenimis naudos ir rizikos santykis yra neigiamas pacientams, kurių navikuose pasireiškia RAS mutacijos. Ypač šiems pacientams nustatytas neigiamas poveikis išgyvenamumo be progresavimo (IBP) laikui ir bendram išgyvenamumo (BI) laikui vartojant papildomai su FOLFOX4 (žr. 5.1 skyrių).

Panašūs rezultatai buvo gauti, kai cetuksimabas buvo papildomai vartojamas kartu su XELOX ir bevacizumabo deriniu (CAIRO2). Tačiau šiame tyrime taip pat nebuvo įrodytas teigiamas poveikis pacientų su KRAS laukinio tipo navikais IBP arba BI.

Specialios populiacijos

Iki šiol ištirti tik pakankamą inkstų ir kepenų funkciją turintys pacientai (kreatinino koncentracija serume $\leq 1,5$ karto, aminotransferazių ≤ 5 kartus ir bilirubino $\leq 1,5$ karto didesnė už viršutinę normos ribą).

Cetuksimabo poveikis netirtas pacientams, kurių vienas ar keli laboratoriniai rodikliai yra tokie:

- hemoglobino < 9 g/dl;
- leukocitų skaičius $< 3\,000/\text{mm}^3$;
- absoliutus neutrofilų skaičius $< 1\,500/\text{mm}^3$;
- trombocitų skaičius $< 100\,000/\text{mm}^3$.

Cetuksimabo naudojimo kartu su radioterapija, gydant kolorektalinį vėžį, patirtis yra ribota.

Vaikų populiacija

Cetuksimabo veiksmingumas vaikams iki 18 metų neištirtas. I fazės tyrimo metu jokios naujos informacijos apie preparato saugumą vaikams pranešta nebuvo.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Kartu skiriant chemoterapiją platinos preparatais gali padidėti sunkios leukopenijos arba sunkios neutropenijos išsivystymo dažnis, todėl gali dažniau atsirasti infekcinių komplikacijų, pavyzdžiui, neutropenija su karščiavimu, pneumonija ir sepsis, lyginant su chemoterapija vien platinos preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant derinius su fluoropirimidinais, širdies išemijos, tame tarpe miokardo infarkto ir stazinio širdies nepakankamumo, taip pat ir delnų-pėdų sindromo (delnų-pėdų eritrodizestezija) dažnis, lyginant su atvejais, kai vartojami fluoropirimidinai, padidėja.

Vartojant kartu su kapecitabinu ir oksaliplatina (XELOX), gali padidėti sunkaus viduriavimo dažnis.

Oficialių vaistų sąveikos tyrimų metu nustatyta, kad kartu skiriant vienkartinę irinotekano dozę (350 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto), cetuksimabo farmakokinetinės savybės nepakito. Taip pat nepakito irinotekano farmakokinetika, kartu paskyrus cetuksimabo.

Kitų oficialių cetuksimabo sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

EAFR dalyvauja vaisiaus vystymesi. Nedaugelio gyvūnų stebėjimo duomenimis cetuksimabas praeina per placentą. Nustatyti ir kiti placentos barjerą praeinantys IgG₁ antikūnai. Tyrimai su gyvūnais teratogeninio poveikio neparodė. Tačiau, priklausomai nuo dozės, buvo stebimas padidėjęs persileidimų dažnis (žr. 5.3 skyrių). Pakankamų duomenų apie nėščias ar žindančias moteris nėra.

Griežtai rekomenduojama nėštumo metu ar pakankamos kontracepcijos nenaudojančiai moteriai Erbitux skirti tik tada, jei galima nauda motinai yra didesnė už galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Gydymo Erbitux metu ir 2 mėnesius po paskutinės jo dozės, moteriai rekomenduojama nežindyti, nes nežinoma, ar cetuksimabo išsiskiria į gydomos moters pieną.

Vaisingumas

Duomenų apie cetuksimabo poveikį žmonių vaisingumui nėra. Poveikis vyrų ir moterų vaisingumui tyrimuose su gyvūnais vertintas nebuvo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Jei pacientas pajunta su gydymu susijusius simptomus, kurie silpnina jo gebėjimą susikaupti ir reaguoti, rekomenduojama, kol poveikis sumažės, nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pagrindinis nepageidaujamas cetuksimabo poveikis yra odos reakcijos, kurios pasitaiko daugiau nei 80 % pacientų, hipomagnezemija, kuri pasitaiko daugiau nei 10 % pacientų ir su infuzija susijusios reakcijos, kurios pasitaiko su lengvais ar vidutinio sunkumo simptomais daugiau nei 10 % pacientų ir su sunkiais simptomais daugiau nei 1 % pacientų.

Toliau pateikti apibrėžimai taikomi toliau naudojamai dažnio terminologijai:

Labai dažnas ($\geq 1/10$)

Dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)

Nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$)

Retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$)

Labai retas ($< 1/10\,000$)

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

Žvaigždutė (*) pažymi, kad po lentelės pateikiama papildoma informacija apie atitinkamą nepageidaujamą poveikį.

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai

Labai dažnas: Hipomagnezemija (žr. 4.4 skyrių).

Dažnas: Dehidratacija, ypač atsiradusi dėl viduriavimo ar mukozito; hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių); anoreksija, galinti lemti svorio kritimą.

Nervų sistemos sutrikimai

Dažnas: Galvos skausmas.

Dažnis nežinomas: Aseptinis meningitas.

Akių sutrikimai

Dažnas: Konjunktyvitas.
Nedažnas: Blefaritas; keratitas.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažnas: Giliųjų venų trombozė.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažnas: Plaučių embolija; intersticinė plaučių liga, kuri gali baigtis mirtimi (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažnas: Viduriavimas; pykinimas; vėmimas.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažnas: Kepenų fermentų koncentracijų padidėjimas (ASAT, ALAT, ŠF).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Labai dažnas: Odos reakcijos*.
Labai retas: Stivenso-Džonsono sindromas / toksinė epidermio nekrolizė.
Dažnis nežinomas: Odos pažeidimų ypatingai pavojingos infekcijos*.

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažnas: Lengvos ar vidutinio sunkumo su infuzija susijusios reakcijos (žr. 4.4 skyrių); mukozitas, kai kuriais atvejais sunkus. Mukozitas gali sąlygoti kraujavimą iš nosies.
Dažnas: Sunkios su infuzija susijusios reakcijos, kai kuriais atvejais mirtinos (žr. 4.4 skyrių); nuovargis.

Papildoma informacija

Tarp lyčių jokio kliniškai svarbaus skirtumo nebuvo pastebėta.

Odos reakcijos

Odos reakcijos gali atsirasti daugiau nei 80 % pacientų ir daugiausia jos pasireiškia į spuogus panašiu pažeidimu ir (arba), rečiau, niežėjimu, odos sausumu, deskvamacija, hipertrichoze arba nagų sutrikimu (pvz., paronichija). Maždaug 15 % odos reakcijų yra sunkios, tarp jų pavieniai odos nekrozės atvejai. Dauguma odos reakcijų išryškėja per pirmąsias tris gydymo savaites. Paprastai jos gydymo pertraukose praeina savaime be pasekmių, jei laikantis rekomendacijų koreguojamas dozavimas (žr. 4.4 skyriuje).

Cetuksimabo sukelti odos pažeidimai, gali pacientams sukelti ypatingai pavojingas infekcijas (pvz., *S. aureus* infekcija), kurios gali nulemti tolesnes komplikacijas, pvz., celiulitą, rožę, arba stafilokokinį nuplikytos odos sindromą, nekrozuojantį fascitą ar sepsį, kurie gali baigtis mirtimi.

Kombinuotas gydymas

Cetuksimabo vartojant su kitais chemoterapiniais preparatais taip pat atsižvelkite į atitinkamų produktų informaciją.

Kartu skiriant chemoterapiją platinos preparatais gali padidėti sunkios leukopenijos arba sunkios neutropenijos išsivystymo dažnis, todėl gali dažniau atsirasti infekcinių komplikacijų, pavyzdžiui, neutropenija su karščiavimu, pneumonija ir sepsis, lyginant su chemoterapija vien platinos preparatais (žr. 4.4 skyrių).

Vartojant derinius su fluoropirimidinais, širdies išemijos, tame tarpe miokardo infarkto ir stazinio širdies nepakankamumo, taip pat ir delnų-pėdų sindromo (delnų-pėdų eritrodizesteziya) dažnis, lyginant su atvejais, kai vartojami fluoropirimidinais, padidėja.

Vartojant kartu su vietine galvos ir kaklo srities radioterapija, nustatytas papildomas nepageidaujamas poveikis, būdingas radioterapijai (toks kaip mukozitas, radiacinis dermatitas, disfagija arba leukopenija, dažniausiai pasireiškianti limfocitopenija). Atsitiktinių imčių, kontroliuojamame klinikiniame tyrime, kuriame dalyvavo 424 pacientai, ūmaus radiacinio dermatito, mukozito ir su buvusią radioterapiją susijusio nepageidaujamo poveikio dažniai buvo truputį didesni tiems pacientams, kuriems buvo taikoma radioterapija kartu su cetuksimabu, nei tiems, kuriems buvo taikoma tik radioterapija.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Nėra daug patirties skiriant didesnes dozes nei 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas savaitę ar didesnes dozes nei 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto kas dvi savaites. Klinikiniuose tyrimuose su 700 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozėmis, skirtomis kas 2 savaites, saugumo pobūdis atitiko 4.8 skyriuje aprašytą pobūdį.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai, monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01FE01

Veikimo mechanizmas

Cetuksimabas yra chimerinis monokloninis IgG₁ antikūnas, specifiskai nukreiptas prieš epidermio augimo faktoriaus receptorių (EAFR).

EAFR žymimais keliais reguliuojamas ląstelių išlikimas, ląstelės ciklo progresavimas, angiogenezė, ląstelių migracija ir ląstelių invazija ar metastazavimas.

Cetuksimabas jungiasi prie EAFR; jo afinitetas maždaug 5-10 kartų didesnis, nei endogeninių ligandų. Blokuodamas endogeninių EAFR ligandų prisijungimą, Cetuksimabas slopina receptoriaus funkciją. Vėliau jis sukelia EAFR įsiurbimą į ląstelę, o tai gali slopinti EAFR (*down-regulation*). Be to, cetuksimabas nukreipia citotoksines imunines ląsteles prie EAFR turinčių auglio ląstelių (nuo antikūnų priklausomas ląstelinis citotoksiškumas, APLC).

Cetuksimabas nesijungia prie kitų receptorių, priklausančių ŽER šeimai.

Protoonkogeno RAS (žiurkių sarkomos) baltyminis produktas yra centrinis EAFR signalo perdavėjas. Navikuose, aktyvinat KRAS per EAFR sąlygojama nuo EAFR priklausoma proliferacija, proangiogeninių faktorių išlikimas ir gamyba.

RAS yra viena iš dažniausiai aktyvuojamų onkogenų šeimų žmogaus vėžio atvejais. RAS genų mutacijos tam tikrose vietose-taikiniuose 2-ajame, 3-iajame ir 4-ajame egzonuose, nepriklausomai nuo EAFR perduodamo signalo, sąlygoja nuolatinį RAS baltymų aktyvavimą.

Farmakodinaminis poveikis

Bandymuose *in vitro* ir *in vivo* cetuksimabas slopina EAFR turinčių žmogaus auglio ląstelių proliferaciją ir sukelia apoptozę. *In vitro* cetuksimabas slopina angiogeninių faktorių gamybą auglio ląstelėse ir blokuoja epitelio ląstelių migraciją. *In vivo* cetuksimabas slopina auglio ląstelių angiogeninių faktorių ekspresiją ir mažina auglio neovaskuliarizaciją ir metastazavimą.

Imunogeniškumas

Žmogaus antichimerinių antikūnų (ŽACA) atsiradimas - monokloninių chimerinių antikūnų klasės reiškinys. Dabartiniai duomenys apie ŽACA atsiradimą yra riboti. Iš viso, 3,4 % tirtų pacientų pastebėti išmatuojami ŽACA titrai, tiksliniuose tyrimuose dažnis svyravo nuo 0 % iki 9,6 %. Iki šiol nėra patikimų įrodymų apie ŽACA neutralizuojantį poveikį cetuksimabui. ŽACA atsiradimas nekoreliavo su padidėjusio jautrumo reakcijų atsiradimu ar kuriuo nors kitu nepageidaujamu poveikiu cetuksimabui.

Kolorektalinis vėžys

Norint auglio medžiagoje imunohistochemiškai nustatyti EAFR, atlikta diagnostinė analizė (EGFR pharmDx). Auglys buvo laikomas EAFR ekspresuojančiu, jei buvo galima identifikuoti vieną nusidažiusią ląstelę. Apie 75 % tyrimui atrinktų pacientų, sergančių metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, nustatytas EAFR turintis auglys. Todėl nutarta, kad cetuksimabas tinkamas šių pacientų gydymui. Nenustatytas cetuksimabo efektyvumas ir saugumas gydant pacientus, sergančius augliais, kuriuose nenustatytas EAFR.

Tyrimų duomenys rodo, kad pacientams sergantiems metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu ir aktyvuojamomis RAS mutacijomis yra labai maža gydymo naudos tikimybė juos gydant cetuksimabu arba cetuksimabo ir chemoterapijos deriniu ir nustatytas reikšmingas neigiamas poveikis išgyvenamumo be progresavimo laikui vartojant papildomai su FOLFOX4.

Cetuksimabas kaip vienas preparatas ar derinyje su chemoterapija buvo tirtas 5 atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose ir keliuose palaikomosiose studijose. 5 klinikiniuose tyrimuose tirti 3 734 pacientai, sergantys metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu su apčiuopiamai išreikštu EAFR ir pagal ECOG skalę įvertinti ≤ 2 . Dauguma į tyrimą įtrauktų pacientų pagal ECOG skalę įvertinti ≤ 1 . Visuose tyrimuose cetuksimabas skirtas taip, kaip aprašyta 4.2 skyriuje.

KRAS 2-ojo egzono būklė kaip prognozuojantis faktorius gydymui cetuksimabu buvo pripažįstamas 4 atsitiktinių imčių kontroliuojamuose tyrimuose (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 ir CA225025). KRAS mutacinė būklė buvo nustatyta 2072 pacientams. Su tyrimų EMR 62 202-013 ir EMR 62 202-047 rezultatais atliktos kitos *post-hoc* analizės, kuriomis taip pat buvo nustatyta RAS genų (NRAS ir KRAS) mutacijų ne tik KRAS 2-ajame egzone. Tik EMR 62 202-007 tyrime *post-hoc* analizė nebuvo galima.

Be to, cetuksimabas derinyje su chemoterapija buvo tirtas atliekant tyrėjo inicijuotą atsitiktinių imčių kontroliuojamąjį III fazės tyrimą (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy). Šiame tyrime EAFR – nebuvo įtraukimo į tyrimą kriterijus, o buvo retrospektyviai analizuojami maždaug 81 % pacientų navikų mėginiai tiriant KRAS raišką.

Atliekant tyrėjo organizuotą III fazės klinikinį tyrimą FIRE-3, buvo lyginamas gydymas FOLFIRI kartu su cetuksimabu ar bevacizumabu taikant pirmos eilės gydymą pacientams, sergantiems KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo mCRC. Buvo vertinamos kitos su RAS genų (ne tik KRAS 2-ojo egzono) mutacijomis atliktos *post-hoc* analizės.

Cetuksimabas kartu su chemoterapija

- EMR 62 202-013: šis atsitiktinių imčių tyrimas su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančiais pacientais, anksčiau negavusiais gydymo nuo metastazavusios ligos, lygino gydymą cetuksimabo, irinotekano ir infuzuojamo 5-fluoruracilo/folinės rūgšties (FOLFIRI) deriniu (599 pacientai) su tokia pačia chemoterapija vienu preparatu (599 pacientai). Pacientų su KRAS laukinio tipo navikais dalis iš įvertinamos pacientų populiacijos dėl KRAS būklės buvo 63 %. RAS būklei įvertinti buvo ištirti visi vertinimui tinkami KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo populiacijos (65 %) navikų mėginiai, siekiant nustatyti mutacijas ne tik KRAS geno 2-ajame egzone. RAS mutacinę populiaciją sudaro pacientai, kuriems nustatyta KRAS 2-ojo egzono mutacijų, ir pacientai, kuriems papildomai nustatyta RAS mutacijų.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/statistika	RAS laukinio tipo populiacija		RAS mutacinė populiacija	
	Cetuksimabas + FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuksimabas + FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
BI				
mėnesiai, mediana	28,4	20,2	16,4	17,7
(95 % PI)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-vertė	0,0024		0,6355	
IBP				
mėnesiai, mediana	11,4	8,4	7,4	7,5
(95 % PI)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-vertė	0,0002		0,4696	
OAD				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95 % PI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Galimybių santykis (95 % PI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-vertė	<0,0001		0,3970	

PI = pasikliautinis intervalas, FOLFIRI = irinotekanas ir infuzuojamas 5-FU/FR, OAD = objektyvaus atsako dažnis (pacientai, kuriems nustatytas pilnas atsakas arba dalinis atsakas), BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas

- EMR 62 202-047: šis atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu, kurių metastazavusi liga nebuvo anksčiau gydyta, lygino gydymą cetuksimabu ir oksaliplatina bei nepertraukiama infuzine 5-fluorouracilo/foline rūgštimi (FOLFOX4) (169 pacientai) su gydymu tik ta pačia chemoterapija (168 pacientai). Pacientų su KRAS laukinio tipo navikais dalis įvertinamoje pacientų populiacijoje dėl KRAS būklės buvo 57 %. RAS būklei įvertinti buvo ištirti visi vertinimui tinkami KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo populiacijos navikų mėginiai, siekiant nustatyti mutacijas ne tik KRAS geno 2-ajame egzone. RAS mutacinę populiaciją sudaro pacientai, kuriems nustatyta KRAS 2-ojo egzono mutacijų, ir pacientai, kuriems papildomai nustatyta RAS mutacijų.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/statistika	RAS laukinio tipo populiacija		RAS mutacinė populiacija	
	Cetuksimabas + FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuksimabas + FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
BI				
mėnesiai, mediana	19,8	17,8	13,5	17,8
(95 % PI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-vertė	0,8002		0,1573	
IBP				
mėnesiai, mediana	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % PI)	(5,8; NN)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-vertė	0,0615		0,0309	
OAD				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95 % PI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Galimybių santykis (95 % PI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-vertė	0,0084		0,0865	

PI = pasikliautinis intervalas, FOLFOX4 = oksaliplatina ir nepertraukiamai infuzuojamas 5-FU/FR, OAD = objektyvaus atsako dažnis (pacientai, kuriems nustatytas pilnas atsakas arba dalinis atsakas), BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas, NN = negalima nustatyti

Neigiamas papildomai vartojamo cetuksimabo poveikis buvo ypač nustatytas RAS mutacinėje populiacijoje.

- COIN: tai buvo atvirasis, 3 grupių, atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame dalyvavo 2445 neoperuojami metastazavusių lokoregioniniu kolorektaliniu vėžiu sergantys pacientai, kurių metastazavusi liga anksčiau gydyta nebuvo, lyginantis gydymą oksaliplatina ir fluoropirimidinais (infuzine 5-fluorouracilo/folino rūgšties [OxMdG] forma arba kapecitabinu [XELOX]) derinyje su kapecitabinu su tokia pačia chemoterapija vienu preparatu. Trečiajai eksperimentinei grupei buvo taikomas pertraukiamas gydymas OxMdG arba XELOX be cetuksimabo. Duomenų apie gydymą XELOX ir trečiąją eksperimentinę grupę nepateikiama.

Buvo retrospektyviai analizuojami maždaug 81 % pacientų navikų mėginiai tiriant KRAS raišką, iš kurių 55 % buvo KRAS laukinio tipo. Iš jų 362 pacientai buvo gydomi cetuksimabu bei oksaliplatina ir fluoropirimidinais (117 pacientų OxMdG ir 245 pacientai XELOX); 367 pacientai buvo gydomi vien oksaliplatina ir fluoropirimidinais (127 pacientai OxMdG ir 240 pacientų XELOX). Iš KRAS mutacinės populiacijos 297 pacientai buvo gydomi cetuksimabu bei oksaliplatina ir fluoropirimidinais (101 pacientas OxMdG ir 196 pacientai XELOX); 268 pacientai buvo gydomi vien oksaliplatina ir fluoropirimidinais (78 pacientai OxMdG ir 190 pacientų XELOX).

Šiame tyrime gauti gydymo OxMdG veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/statistika	KRAS laukinio tipo populiacija		KRAS mutacinė populiacija	
	Cetuksimabas + OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksimabas + OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
BI				
mėnesiai, mediana	16,3	18,2	13,1	14,6
(95 % PI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-vertė	0,617		0,931	
IBP				
mėnesiai, mediana	9,0	9,2	6,8	8,5
(95 % PI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-vertė	0,056		0,78	
Geriausias bendrojo atsako dažnis				
%	68	59	47	51
(95 % PI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Galimybių santykis (95 % PI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-vertė	0,171		0,529	

PI = pasikliautinis intervalas, OxMdG = oksaliplatina ir infuzuojama 5-FU/FR, BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas

Su laiku susiję laukiami rezultatai pacientams, kurie buvo gydomi cetuksimabu derinyje su XELOX, tendencijų, rodančių klinikinę naudą, neparodė.

Cetuksimabu gydytoje grupėje teko atidėlioti kapecitabino arba oksaliplatinos vartojimą ir reikšmingai sumažinti dozes dėl didelio viduriavimo dažnio. Taip pat reikšmingai mažesniai cetuksimabu gydytų pacientų skaičiui buvo taikomas antros eilės gydymas.

FIRE-3 (taikant pirmos eilės gydymą cetuksimabu kartu su FOLFIRI): FIRE-3 tyrimas buvo daugiacentris, atsitiktinių imčių III fazės tyrimas, tiesiogiai lyginantis gydymą 5-FU, folinės rūgšties ir irinotekano (FOLFIRI) deriniu su cetuksimabu ar bevacizumabu pacientams, sergantiems KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu (mCRC). RAS būklei įvertinti buvo tinkami 407 KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo pacientų navikų mėginiai, tai sudaro 69 % visos KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo pacientų populiacijos (592 pacientai). Iš jų 342 pacientams nustatyti RAS laukinio tipo navikai, 65 pacientams – RAS mutacijos. RAS mutacinę populiaciją sudaro šie 65 pacientai kartu su 113 pacientų, kuriems nustatyti KRAS 2-ojo egzono mutaciniai navikai, gydyti prieš tai, kai į tyrimą buvo nuspręsta įtraukti tik KRAS 2-ojo egzono laukinio tipo mCRC sergančius pacientus.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis / statistika	RAS laukinio tipo populiacija		RAS mutacinė populiacija	
	Cetuksimabas + FOLFIRI (N=171)	Bevacizumabas + FOLFIRI (N=171)	Cetuksimabas + FOLFIRI (N=92)	Bevacizumabas + FOLFIRI (N=86)
BI				
mėnesiai, mediana	33,1	25,6	20,3	20,6
(95 % PI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-vertė	0,011		0,60	
IBP				
mėnesiai, mediana	10,4	10,2	7,5	10,1
(95 % PI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-vertė	0,54		0,085	
OAD				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95 % PI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Galimybių santykis (95 % PI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-vertė	0,32		0,097	

PI = pasikliautinis intervalas, FOLFIRI = irinotekanas ir infuzuojamas 5-FU/FR, OAD = objektyvaus atsako dažnis (pacientai, kuriems nustatytas pilnas atsakas arba dalinis atsakas), BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas

Nenustatyta, kad CALGB/SWOG 80405 tyrimo (n=1 137) KRAS laukinio tipo pacientų populiacijai gydymas cetuksimabu kartu su chemoterapija būtų veiksmingesnis už gydymą bevacizumabu kartu su chemoterapija.

- CA225006: šis atsitiktinių imčių tyrimas su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančiais pacientais, kurių metastazavusios ligos pirminiam gydymui naudota oksaliplatina su fluoropirimidinu, lygino cetuksimabo ir irinotekano derinį (648 pacientai) su irinotekanu vartojamu atskirai (650 pacientų). Po ligos progresavimo gydymas EAFR veikiančiais vaistais buvo pradėtas 50 % pacientų iš tik irinotekanu gydomų pacientų grupės.

Bendroje populiacijoje, nepriklausomai nuo KRAS būklės, gauti tokie gydymo cetuksimabu ir irinotekanu (648 pacientai), lyginant su gydymu vien irinotekanu (650 pacientų), rezultatai: bendro išgyvenamumo (BI) laiko mediana 10,71, palyginti su 9,99 mėnesiais (rizikos santykis, RS 0,98), išgyvenamumo be progresavimo (IBP) laiko mediana 4,0, palyginti su 2,6 mėnesiais (RS 0,69) ir objektyvaus atsako dažnis (OAD) 16,4 %, palyginti su 4,2 %.

KRAS būklės požiūriu buvo gauti tik 23 % (300 iš 1298) pacientų navikų mėginiai. Iš KRAS įvertintos populiacijos 64 % (192) pacientų nustatyti KRAS laukinio tipo navikai, 108 pacientams – KRAS mutacijos. Remiantis šiais duomenimis ir kadangi nebuvo atliktas nepriklausomas vaizdinių duomenų aptarimas, rezultatai, susiję su mutacijų būkle, laikomi neinterpretuojamais.

- EMR 62 202-007: šis atsitiktinių imčių tyrimas su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančiais pacientais, po nesėkmingo metastazavusios ligos gydymo paremto irinotekanu, kaip paskutinio gydymo prieš patenkant į tyrimą, palygino gydymą cetuksimabo ir irinotekano deriniu (218 pacientų) su monoterapija cetuksimabu (111 pacientų).

Sudėtinis gydymas cetuksimabu ir irinotekanu lyginant su gydymu tik cetuksimabu, sumažino bendrą ligos progresavimo riziką iki 46 % ir reikšmingai padidino objektyvaus atsako dažnį. Atsitiktinių imčių tyrime bendrojo išgyvenamumo laiko pagerėjimas reikšmingai nesiskyrė, tačiau tolesnio gydymo metu, po ligos progresavimo, beveik 50 % cetuksimabo grupės pacientų buvo skirtas gydymas cetuksimabo ir irinotekano deriniu, ir tai galėjo daryti įtaką bendram išgyvenamumo laikui.

Cetuksimabas kaip vienas preparatas

- CA225025: šis atsitiktinių imčių tyrimas su metastazavusiu kolorektaliniu vėžiu sergančiais pacientais, kurių metastazavusiai ligai naudotas oksaliplatina, irinotekanu ir fluoropirimidinu paremtas pirminis gydymas, lygino cetuksimabu papildytą geriausią palaikomąjį gydymą (GPG) (287 pacientai) su geriausią palaikomąją priežiūra (285 pacientai). Pacientų su KRAS laukinio tipo navikais dalis iš pacientų populiacijos, kuriai buvo įvertinta KRAS būklė, sudarė 58 %.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/statistika	KRAS laukinio tipo populiacija		KRAS mutacinė populiacija	
	Cetuksimabas + GPG (N=117)	GPG (N=113)	Cetuksimabas + GPG (N=81)	GPG (N=83)
BI				
mėnesiai, mediana (95 % PI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-vertė	<0,0001		0,9522	
IBP				
mėnesiai, mediana (95 % PI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-vertė	<0,0001		0,9895	
OAD				
% (95 % PI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-vertė	<0,001		0,314	

GPG = geriausias palaikomasis gydymas, PI = pasikliautinis intervalas, OAD = objektyvaus atsako dažnis (pacientai, kuriems nustatytas pilnas atsakas arba dalinis atsakas), BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas

Galvos ir kaklo plokščialąstelinis vėžys

Imunohistocheminis EAFR nustatymas nebuvo atliktas, kadangi daugiau nei 90 % pacientų, sergančių galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžio, turi navikus, ekspresuojančius EAFR.

Cetuksimabas, skiriamas kartu su radioterapija, gydant lokaliai išplitusią ligą

- EMR 62 202-006: šis atsitiktinių imčių tyrimas lygino pacientų, sergančių lokaliai išplitusiu galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžio, kompleksinį gydymą cetuksimabu ir radioterapija (211 pacientų) su radioterapija (213 pacientų). Cetuksimabas, skiriant 4.2 skyriuje nurodytas dozes, pradėtas vartoti savaitę prieš radioterapiją ir skirtas iki radioterapijos pabaigos.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/ statistika	Radioterapija + cetuksimabas (N=211)		Vien tik radioterapija (N=213)	
Lokoregioninė kontrolė				
mėnesiai, mediana (95 % PI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Rizikos santykis ((95 % PI)		0,68 (0,52; 0,89)		
p-vertė		0,005		
BI				
mėnesiai, mediana (95 % PI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Rizikos santykis (95 % PI)		0,73 (0,56; 0,95)		
p-vertė		0,018		
tolesnio gydymo mediana, mėnesiai		60,0		60,1
1 metų BI dažnis, % (95 % PI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2 metų BI dažnis, % (95 % PI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3 metų BI dažnis, % (95 % PI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5 metų BI dažnis, % (95 % PI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

PI = pasikliautinis intervalas, BI = bendras išgyvenamumo laikas, „+“ pažymi, kad viršutinė riba nebuvo pasiekta nutraukus gydymą

Pacientai su teigiamomis prognozėmis, nustatytais pagal auglio stadiją, pagal Karnofsky skalę (KPS) ir pagal amžių turėjo daug didesnę naudą, kai cetuksimabas buvo vartojamas su radioterapija. Klinikinė nauda nebuvo įrodyta pacientams su KPS ≤ 80, kurie buvo 65 metų amžiaus ar vyresni.

Cetuksimabo naudojimas kartu su chemo-radioterapija iki šiol nebuvo ištirtas. Todėl naudos-rizikos santykis nebuvo nustatytas.

Cetuksimabas, skiriamas kartu su chemoterapija platinos preparatais, gydant recidyvavusią ir (arba) metastazavusią ligą

- EMR 62 202-002: šis atsitiktinių imčių tyrimas lygino pacientų, sergančių recidyvavusiu ir (arba) metastazavusiu galvos ir kaklo plokščialąstelinio vėžiu, kuriems prieš tai dėl šios ligos nebuvo skiriama chemoterapija, cetuksimabo ir cisplatinos arba karboplatinos bei infuzinio 5-fluorouracilo derinys (222 pacientai) su tokia pačia atskirai taikoma chemoterapija (220 pacientų). Gydymą cetuksimabo grupėje sudarė ne daugiau kaip 6 chemoterapijos platinos preparatais kartu su cetuksimabu kursai, po to skiriant cetuksimabo palaikomajam gydymui iki ligos progresavimo pradžios.

Šiame tyrime gauti veiksmingumo duomenys apibendrinti toliau esančioje lentelėje:

Kintamasis/ statistika	Cetuksimabas + CTX (N=222)	CTX (N=220)
BI		
mėnesiai, mediana (95 % PI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,797 (0,644; 0,986)	
p-vertė	0,0362	
IBP		
mėnesiai, mediana (95 % PI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Rizikos santykis (95 % PI)	0,538 (0,431; 0,672)	
p-vertė	<0,0001	
OAD		
% (95 % PI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-vertė	0,0001	

PI = pasikliautinis intervalas, CTX = chemoterapija platinos preparatais, OAD = objektyvaus atsako dažnis, BI = bendras išgyvenamumo laikas, IBP = išgyvenamumo be progresavimo laikas

Pacientai su teigiamomis prognozėmis, nustatytais pagal auglio stadiją, pagal Karnofsky skalę (KPS) ir pagal amžių turėjo daug didesnę naudą, kai cetuksimabas buvo vartojamas su chemoterapija platinos preparatais. Skirtingai nuo išgyvenimo laiko be progresavimo, nauda bendrajam išgyvenimui nebuvo įrodyta pacientams su KPS ≤ 80, kurie buvo 65 metų amžiaus ar vyresni.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti cetuksimabo tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis šioms indikacijoms: storosios ir tiesiosios žarnos adenokarcinomai bei burnos ir ryklės, gerklų arba nosies epitelio ląstelių karcinomai (išskyrus nosiaryklės karcinomą arba limfoepiteliomą, vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Cetuksimabo farmakokinetika nagrinėta klinikiniuose tyrimuose, skiriant jį vieną arba derinyje su chemoterapija ar radioterapija. Kas savaitę leidžiant į veną cetuksimabo dozę nuo 5 iki 500 mg/m² kūno paviršiaus ploto, nustatyta farmakokinetikos priklausomybė nuo dozės.

Paskyrus pradinę 400 mg/m² kūno paviršiaus ploto cetuksimabo dozę, vidutinis pasiskirstymo tūris apytikriai buvo lygus intravaskuliniam tūriui (2,9 l/m², ribos nuo 1,5 iki 6,2 l/m²). Vidutinė C_{max} (± standartinis nukrypimas) buvo 185±55 µg/ml. Vidutinis klirensas buvo 0,022 l/h m² kūno paviršiaus ploto. Cetuksimabo ilgas pusinės eliminacijos laikas – nuo 70 iki 100 valandų.

Paskyrus cetuksimabo kas savaitę skiriamų dozių režimu (400 mg/m² įsotinamąją doze ir po to kas savaitę skiriant 250 mg/m² dozę), cetuksimabo koncentracija serume tampa stabili po trijų cetuksimabo monoterapijos savaitių. Vidutinė didžiausia cetuksimabo koncentracija trečią savaitę buvo 155,8 µg/ml, aštuntą savaitę – 151,6 µg/ml, o atitinkančios vidutinės mažiausios koncentracijos buvo 41,3 ir 55,4 µg/ml. Tyrime cetuksimabo skiriant kartu su irinotekanu, mažiausia vidutinė cetuksimabo koncentracija 12 savaitę buvo 50,0 µg/ml, o 36 savaitę – 49,4 µg/ml.

Paskyrus cetuksimabo kas dvi savaites skiriamų dozių režimu (skiriant 500 mg/m² kas dvi savaites), cetuksimabo koncentracija serume tampa stabili po penkių cetuksimabo monoterapijos savaitių. Vidutinė didžiausia cetuksimabo koncentracija penktą savaitę buvo 297 µg/ml, o atitinkančios vidutinės mažiausios koncentracijos buvo 31,0 µg/ml.

Aprašyti keli medžiagų apykaitos keliai, kuriais gali vykti antikūnų metabolizmas. Visuose šiuose keliuose antikūnai biologiškai suardomi į mažesnes molekules, t. y. mažus peptidus arba amino rūgštis.

Specialių populiacijų farmakokinetika

Integruota visų klinikinių tyrimų analizė parodė, kad rasė, amžius, lytis, inkstų ar kepenų būklė neturi įtakos cetuksimabo farmakokinetinėms savybėms.

Iki šiol ištirti tik pakankamą inkstų ir kepenų funkciją turintys pacientai (kreatinino koncentracija serume ≤ 1,5 karto, aminotransferazių ≤ 5 kartus ir bilirubino ≤ 1,5 karto didesnė už viršutinę normos ribą).

Vaiku populiacija

I fazės tyrime vaikams (1-18 metų amžiaus), sergantiems atspariais gydymui solidiniais navikais, cetuksimabas buvo skirtas kartu su irinotekanu. Farmakokinetiniai rezultatai buvo panašūs į suaugusiųjų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Pagrindinis kliniškai svarbus efektas toksiškumo tyrimuose su Krabaėdėmis makakomis (tiriant lėtinį toksinį kartotinių dozių poveikį ir embriono ar vaisiaus vystymąsi) buvo nuo dozės priklausantys odos pakitimai, kurie pasireiškia nuo dozių, ekvivalentiškų naudojamoms žmonėms.

Toksiškumo embrionui ir vaisiui tyrimai su Krabaėdėmis makakomis teratogeninio poveikio neparodė. Tačiau, priklausomai nuo dozės, buvo stebimas padidėjęs persileidimų dažnis.

Ikiklinikinių genotoksinio poveikio ir vietinės tolerancijos, įskaitant neteisingą medikamento paskyrimą kitu, nei infuzija, būdu, tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Oficialių tyrimų su gyvūnais, siekiant nustatyti cetuksimabo kancerogeninį poveikį bei poveikį vyrų ir moterų vaisingumui – neatlikta.

Toksinis poveikis, cetuksimabo skiriant su chemoterapiniais preparatais, netirtas.

Nėra ikiklinikinių duomenų apie cetuksimabo poveikį žaizdų gijimui. Tačiau ikiklinikiniais žaizdų gijimo modeliais pademonstruota, kad EAFR selektyvūs tirozino kinazės inhibitoriai lėtina žaizdos gijimą.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Glicinas
Polisorbatas 80
Citrinų rūgštis monohidratas
Natrio hidroksidas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Tinkamo naudojimui tirpalo Erbitux 5 mg/ml cheminis ir fizinis stabilumas išlieka 48 valandų, laikant 25°C temperatūroje, jei tirpalas paruoštas kaip aprašyta 6.6 skyriuje.

Erbitux sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų ar bakteriostatinių medžiagų. Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius vaistinį preparatą reikėtų vartoti nedelsiant. Jei nedelsiant nevartojamas, laikymo sąlygos ir laikas iki vartojimo tenka vartotojo atsakomybei. Įprastai neturėtų būti laikomas ilgiau kaip 24 valandas 2 °C - 8 °C temperatūroje, nebent atidarytas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Atidaryto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

20 ml ar 100 ml tirpalo yra flakone (I tipo stiklas), su halobutilo gumos kamščiu ir užsandarinimu (aliuminis/polipropilenas).
Supakuota po 1 flakoną.

Gali būti tiekiami ne visų dydžių flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Erbitux galima skirti gravitacine lašeline, infuzine pompa arba švirkštine pompa. Šiai infuzijai reikia naudoti atskirą infuzinę sistemą. Infuzijos pabaigoje sistemą turi būti praplauta steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Erbitux 5 mg/ml suderinamas ir galima naudoti:

- polietileno (PE), etilvinilacetato (EVA) arba polivinilchlorido (PVC) maišuose;
- polietileno (PE), poliuretano (PUR), etilvinilacetato (EVA), poliolefino termoplastinėmis (TP) arba polivinilchlorido (PVC) infuzinėmis sistemomis;
- polipropileno (PP) švirkštais švirkštinei pompai.

Ruošiant infuziją reikia užtikrinti aseptines sąlygas.

Erbitux 5 mg/ml reikia ruošti taip:

- Infuzija, naudojant infuzinę pompą arba gravitacinę lašelinę (su praskiestu steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu): paimkite tinkamo dydžio infuzijos maišą su steriliaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu. Apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Pašalinkite tinkamą natrio chlorido tirpalą iš infuzijos maišo su tinkamu steriliu švirkštu su tinkama adata. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Perpilkite Erbitux į paruoštą infuzijos maišą. Kartokite šią procedūrą, kol pripilsite apskaičiuotą tūrį. Prijunkite infuzinę sistemą ir, prieš pradėdant infuziją, užpildykite ją praskiestu Erbitux. Infuzijai naudokite gravitacinę lašelinę arba infuzinę pompą. Greitį nustatykite ir tikrinkite, kaip paaiškinta 4.2 skyriuje.
- Infuzija, naudojant infuzinę pompą arba gravitacinę lašelinę (neskiesta): apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą (ne mažesnio kaip 50 ml tūrio) ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Perpilkite Erbitux į sterilią išsiurbto oro talpyklę ar sterilų maišelį. Kartokite šią procedūrą, kol bus suleistas apskaičiuotas Erbitux tūris. Prijunkite infuzinę sistemą ir, prieš pradėdant infuziją, užpildykite ją Erbitux. Greitį nustatykite ir tikrinkite, kaip paaiškinta 4.2 skyriuje.
- Infuzija, naudojant švirkštinę pompą: apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Nuimkite adatą ir įstatykite švirkštą į švirkštinę pompą. Sujunkite infuzinę sistemą su švirkštu, greitį nustatykite ir tikrinkite kaip paaiškinta 4.2 skyriuje ir, užpildę infuzinę sistemą Erbitux arba steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu, pradėkite infuziją. Jei reikalinga, kartokite šią procedūrą, kol bus suleistas apskaičiuotas Erbitux tūris.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2004 m. birželio 29 d.
Paskutinio perregistravimo data 2009 m. birželio 17 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Vokietija

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Erbitux 5 mg/ml infuzinis tirpalas
Cetuksimabas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename 20 ml flakone yra 100 mg cetuksimabo (5 mg/ml).
Kiekviename 100 ml flakone yra 500 mg cetuksimabo (5 mg/ml).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio chloridas, glicinas, polisorbatas 80, citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinis tirpalas
Vienas 100 mg/20 ml flakonas
Vienas 500 mg/100 ml flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Erbitux 5 mg/ml infuzinis tirpalas
Cetuksimabas
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. KITA

Laikyti šaldytuve.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Nyderlandai

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Erbitux 5 mg/ml infuzinis tirpalas cetuksimabas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Erbitux ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Erbitux
3. Kaip vartoti Erbitux
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Erbitux
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Erbitux ir kam jis vartojamas

Kas yra Erbitux

Erbitux sudėtyje yra monokloninio antikūno cetuksimabo. Monokloniniai antikūnai yra baltymai, specifiskai atpažįstantys ir prisijungiantys prie kitų specifinių baltymų, vadinamų antigenais. Cetuksimabas prisijungia prie epidermio augimo faktoriaus receptoriaus (EAFR), t. y. antigeno, išsidėsčiusio tam tikrų vėžinių ląstelių paviršiuje. EAFR aktyvuoja baltymus, vadinamus RAS. RAS baltymai vaidina svarbų vaidmenį EAFR kelyje – sudėtingoje signalų perdavimo kaskadoje, dalyvaujančioje vėžio atsiradime ir progresavime. Dėl šio prisijungimo vėžio ląstelės nebegauna informacijos, reikalingos jų augimui, progresavimui ir metastazavimui.

Kam Erbitux vartojamas

Erbitux vartojamas dviejų skirtingų vėžio tipų gydymui:

- metastazavusio storosios žarnos vėžio. Šiems pacientams Erbitux vartojamas atskirai arba derinyje su kitais priešvėžiniais vaistais;
- tam tikro tipo galvos ir kaklo vėžio (plokščialąstelinio vėžio). Šiems pacientams Erbitux yra vartojamas derinyje su radioterapija arba su kitais priešvėžiniais vaistais.

2. Kas žinotina prieš vartojant Erbitux

Erbitux vartoti draudžiama

Erbitux vartoti draudžiama, jeigu Jums buvo sunki padidėjusio jautrumo (alerginė) reakcija cetuksimabui.

Prieš pradėdamas metastazavusio storosios žarnos vėžio gydymą gydytojas ištirs, ar Jūsų vėžio ląstelėse yra normali (laukinio tipo), ar mutavusi RAS forma. Jeigu vėžio ląstelėse yra mutavusi RAS forma, Erbitux vartoti kartu su kitais vaistinėiais preparatais nuo vėžio, kuriuose yra oksaliplatinos, negalima.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Erbitux, jei kas toliau pateiktoje informacijoje yra neaišku.

Erbitux gali sukelti su infuzija susijusį šalutinį poveikį. Tokios reakcijos gali būti alerginės kilmės. Daugiau informacijos rasite perskaitę 4 skyriaus dalį „Su infuzija susijęs šalutinis poveikis“, nes minėtos reakcijos gali turėti rimtų pasekmių, įskaitant pavojų gyvybei. Šis šalutinis poveikis paprastai pasireiškia infuzijos metu, 1 valandos laikotarpyje po jos arba gali pasireikšti ir po šio laikotarpio. Norėdami atpažinti tokio poveikio ankstyvus požymius, kai Jums bus atliekama Erbitux infuzija ir mažiausiai 1 valandą po jos, Jūsų būklę pastoviai tikrins. Labiau tikėtina, kad Jums pasireikš sunkių alerginių reakcijų, jeigu esate alergiški raudonai mėsei, erkių įkandimams arba jeigu Jums tam tikrų antikūnų tyrimų rezultatai buvo teigiami (nustatoma atlikus tyrimą). Gydytojas su Jumis aptars reikiamas priemones.

Gali pasireikšti šalutinis Erbitux poveikis odai. Gydytojas su Jumis aptars, kada gali prireikti kokių nors profilaktikos priemonių ar ankstyvo gydymo. Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus poskyryje „Šalutinis poveikis odai“, nes kai kurių odos reakcijų pasekmės gali būti sunkios, įskaitant gyvybei pavojingas būkles.

Jeigu Jūsų širdies veikla yra sutrikusi, gydytojas su Jumis aptars, ar Jums galima skirti Erbitux derinyje su kitais priešvėžiniais vaistais, ypač jeigu Jums yra 65 metai ar daugiau. Erbitux gali turėti šalutinį poveikį akims. Pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškia ūmių arba sunkėjančių akių sutrikimų, pavyzdžiui, neryškus matymas, akies skausmas, akių paraudimas ir (arba) sunkus akių sausumas, jeigu Jums yra pasireiškę tokių sutrikimų praeityje arba jeigu nešiojate kontaktinius lęšius. Gydytojas aptars su Jumis, ar Jums reikia kreiptis į specialistą.

Jeigu vartojate Erbitux derinyje su priešvėžiniais vaistais, įskaitant platinos preparatus, labiau tikėtina, kad Jūsų kraujyje gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių skaičius. Todėl gydytojas nuolat tikrins Jūsų kraują ir seks bendrą būklę stebėdamas, ar nėra infekcijos požymių (taip pat žr. „Šalutinis poveikis, kai kartu naudojami kiti vėžio gydymo būdai“ 4 skyriuje).

Jeigu vartojate Erbitux derinyje su kitais priešvėžiniais vaistais, įskaitant fluoropirimidinus, labiau tikėtina, kad patirsite širdies sutrikimų, kurie gali būti pavojingi gyvybei. Gydytojas aptars su Jumis, ar Jums reikės kokios nors specialios priežiūros (taip pat žr. „Šalutinis poveikis, kai kartu naudojami kiti vėžio gydymo būdai“ 4 skyriuje).

Vaikams ir paaugliams

Erbitux nėra skirtas vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Erbitux

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas

Pasakykite savo gydytojui, jei esate nėščia arba nenaudojate patikimų kontracepcijos priemonių (pasitarkite su savo gydytoju, jei nesate tikra). Tada gydytojas aptars su Jumis Erbitux vartojimo šiomis aplinkybėmis pavojus ir naudą.

Žindymo laikotarpis

Tuo laikotarpiu, kai Jūs gydoma Erbitux ir du mėnesius po paskutinės dozės, nežindykite kūdikio.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei jaučiate su gydymu susijusius simptomus, kurie mažina Jūsų galimybę susikaupti ir reaguoti, vairuoti ir valdyti mechanizmų negalima.

3. Kaip vartoti Erbitux

Jūsų gydymą Erbitux prižiūrės gydytojas, turintis patirtį gydant priešnavikinius vaistus. Kiekvienos infuzijos metu ir mažiausiai 1 valandą po jos, Jūsų būklę pastoviai tikrins, ar neatsiranda ankstyvų galimų su infuzija susijusio šalutinio poveikio požymių.

Iki gydymo

Tam, kad sumažėtų alerginių reakcijų rizika, prieš pirmąją dozę Jūs gausite priešalerginių vaistų. Gydytojas nuspręs, ar toks įvadinis gydymas būtinas prieš kitas dozes.

Dozavimas ir vartojimo būdas

Erbitux dažniausiai skiriamas infuzijos į veną būdu (skiriama lašinė infuzija). Gydytojas apskaičiuos Jums tinkamą Erbitux dozę. Erbitux dozė priklauso nuo Jūsų kūno paviršiaus ploto ir nuo to, ar Erbitux Jums skiriamas kas savaitę, ar kas dvi savaites.

Kas savaitę skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakstelinį vėžį bei metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pirmoji dozė (400 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 2 valandas. Kiekviena kita dozė (250 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 1 valandą.

Kas dvi savaites skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakstelinį vėžį, kai kartu vartojami kiti vaistai nuo vėžio, ir gydant metastazavusį storosios žarnos vėžį

Erbitux dozė (500 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 2 valandas.

Erbitux infuzijos paruošimo smulki instrukcija, skirta gydytojui arba slaugytojui, yra pateikta šio informacinio lapelio pabaigoje (žr. „Darbo su vaistiniu preparatu instrukcijos“).

Gydymo trukmė

Erbitux infuzija dažniausiai skiriama vieną kartą per savaitę. Gydymo trukmė priklausomai nuo Jūsų ligos ir priklausomai nuo asmens gali būti skirtinga, todėl gydytojas aptars su Jumis, kiek ilgai Jūs vartosite Erbitux.

Derinimas su kitais vėžio gydymo būdais

Jei Erbitux gaunate derinyje su kitais priešvėžiniais vaistais, šių vaistų negalima skirti anksčiau, nei praėjus mažiausiai 1 valandai po Erbitux infuzijos.

Jei Erbitux gaunate derinyje su radioterapija, gydymas Erbitux dažniausiai yra pradedamas vieną savaitę prieš radioterapiją.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Dažniausias Erbitux šalutinis poveikis yra su infuzija susijęs šalutinis poveikis ir šalutinis poveikis odai.

Su infuzija susijęs šalutinis poveikis

Daugiau nei 10 iš 100 pacientų gali patirti su infuzija susijusį šalutinį poveikį, daugiau nei 1 iš 100 pacientų šis šalutinis poveikis gali būti sunkus. Tokios reakcijos gali būti alerginės kilmės. Jos paprastai pasireiškia infuzijos metu, 1 valandos laikotarpyje po jos arba gali pasireikšti ir po šio laikotarpio.

Lengvo ar vidutinio su infuzija susijusio šalutinio poveikio požymiai apima:

- karščiavimą;
- šaltkrėtį;
- svaigimą;
- apsunkintą kvėpavimą.

Jei tokie simptomai atsirado, kiek galima greičiau praneškite savo gydytojui. Norėdamas kontroliuoti šiuos simptomus, gydytojas gali nuspręsti sumažinti Erbitux infuzijos greitį.

Sunkaus su infuzija susijusio šalutinio poveikio požymiai apima:

- labai apsunkintą kvėpavimą, kuris greitai išsivysto;
- dilgėlinę;
- nualpimą;
- skausmą krūtinėje (šalutinio poveikio širdžiai simptomai).

Jei atsirado tokie simptomai, nedelsiant kreipkitės į gydytoją. Toks šalutinis poveikis gali būti labai svarbus, retais atvejais sukelti gyvybei pavojingas būkles, ir gali reikėti neatidėliotinos priežiūros. Tokiais atvejais gydymą Erbitux reikia sustabdyti.

Šalutinis poveikis odai

Daugiau nei 80 iš 100 pacientų gali patirti šalutinį poveikį odai. Apie 15 iš 100 pacientų odos reakcijos gali būti sunkios. Dauguma šio šalutinio poveikio atsiranda per pirmąsias tris gydymo savaites. Baigus gydymą Erbitux, paprastai po kurio laiko jie pranyksta.

Pagrindinis šalutinis poveikis odai apima:

- į spuogus panašų odos pažeidimą;
- niežėjimą;
- odos sausumą;
- pleiskanojimą;
- padidėjusį plaukuotumą;
- nagų pakenkimus, pavyzdžiui, nago guolio uždegimą.

Labai retais atvejais (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 000 žmonių) pacientams gali pasireikšti odos pūslėtumas ar lupimasis, kurie gali rodyti sunkią odos reakciją, vadinamą „Stevens-Džonsono sindromą“. **Jeigu Jums atsirado šių simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją,** nes šie požymiai gali turėti sunkių pasekmių, įskaitant gyvybei pavojingas būkles.

Jei pastebėjote kitokį išplitusį odos pažeidimą, kiek galima greičiau praneškite savo gydytojui, nes gali tekti keisti Erbitux dozę ar laiko tarpą tarp infuzijų. Gydytojas spręs, ar sustabdyti gydymą, jei odos reakcijos atsiranda pakartotinai po kelių dozės sumažinimų.

Jei pažeistos odos vietos būklė pablogėja, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, o ypač jei Jus taip pat vargina tokie infekcijos požymiai kaip nuovargis ir karščiavimas. Šie požymiai gali rodyti odos infekciją, kuri gali sukelti rimtas pasekmes, įskaitant pavojų gyvybei.

Šalutinis poveikis plaučiams

Nedažniais atvejais (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių) pacientams gali pasireikšti plaučių uždegimas (dar vadinamas intersticine plaučių liga), kuris gali turėti sunkių pasekmių, įskaitant gyvybei pavojingas būkles.

Jeigu pastebite simptomų, tokių, kaip kvėpavimo sutrikimų atsiradimas arba pasunkėjimas, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, ypač jeigu Jums taip pat pasireiškia kosulys arba karščiavimas. Gydytojas nuspręs, ar gydymą reikia sustabdyti.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- žarnų, burnos ir nosies gleivinių uždegimai (kai kuriais atvejais sunkūs), kai kuriems pacientams galintys sąlygoti kraujavimą iš nosies;
- magnio kiekio sumažėjimas kraujyje;
- tam tikrų kepenų fermentų koncentracijos kraujyje padidėjimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas;
- nuovargis;
- akies sudirgimas ir paraudimas;
- viduriavimas;
- skysčių netekimas, kuris galėjo atsirasti dėl viduriavimo arba vartojant per mažai skysčių;
- pykinimas;
- vėmimas;
- apetito netekimas, sąlygojantis svorio mažėjimą;
- kalcio kiekio sumažėjimas kraujyje.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- trombai kojų venose;
- trombai plaučiuose;
- akies voko ar akies priekinės dalies uždegimas.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- smegenų dangalo uždegimas (aseptinis meningitas).

Šalutinis poveikis, kai kartu naudojami kiti vėžio gydymo būdai

Jei Erbitux gaunate derinyje su kitais priešvėžiniais vaistais, kai kuris šalutinis poveikis, kurį Jūs galite patirti, galimas ir dėl derinio arba kitų vaistų. Todėl būtinai prašome perskaitykite ir kitų vaistų pakuotės lapelį.

Jeigu vartojate Erbitux derinyje su priešvėžiniais vaistais, įskaitant platinos preparatus, labiau tikėtina, kad Jūsų kraujyje gali sumažėti baltųjų kraujo kūnelių skaičius. Todėl gali atsirasti infekcinių komplikacijų, įskaitant pavojų gyvybei, ypač tais atvejais, kai Jums pasireiškia odos reakcijos, žarnų ir burnos gleivinės uždegimas arba viduriavimas. **Todėl, jei Jus vargina tokie infekcijos požymiai kaip nuovargis ir karščiavimas, nedelsiant kreipkitės į gydytoją.**

Jei Erbitux gaunate derinyje su priešvėžiniais vaistais turinčiais fluoropirimidinų, yra didesnė šio šalutinio poveikio tikimybė dėl pastarojo vaisto:

- krūtinės skausmas;
- širdies smūgis;
- širdies nepakankamumas;
- delnų arba pėdų paraudimas ir patinimas, galintis sukelti odos lupimąsi (delnų-pėdų sindromas).

Jei Erbitux gaunate kartu su radioterapija, Jūs galite patirti šalutinį poveikį, kuris taip pat gali būti susijęs su šiuo kombinuotu gydymu, pavyzdžiui:

- žarnyno ir burnos gleivinės uždegimas;
- odos reakcijos, būdingos radioterapijai;
- apsunkintas rijimas;
- baltųjų kraujo kūnelių kiekio mažėjimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Erbitux

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C - 8 °C).

Atidarius Erbitux skirtas vartoti nedelsiant.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Erbitux sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra cetuksimabas.
Kiekviename infuzinio tirpalo mililitre yra 5 mg cetuksimabo.
Kiekviename 20 ml flakone yra 100 mg cetuksimabo.
Kiekviename 100 ml flakone yra 500 mg cetuksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, glicinas, polisorbato 80, citrinų rūgštis monohidratas, natrio hidroksidas ir injekcinis vanduo.

Erbitux išvaizda ir kiekis pakuotėje

Erbitux 5 mg/ml infuzinis tirpalas tiekiamas flakonuose po 20 ml arba 100 ml.
Kiekvienoje pakuotėje yra po 1 flakoną.

Gali būti tiekiami ne visų dydžių flakonai.

Registruotojas

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

Gamintojas

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m.{mėnesio} mėn.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Erbitux galima skirti gravitacine lašeline, infuzine pompa arba švirkštine pompa. Kadangi Erbitux yra suderinamas tik su steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu, jo negalima maišyti su kitais į veną leidžiamais vaistiniais preparatais. Šiai infuzijai reikia naudoti atskirą infuzinę sistemą. Infuzijos pabaigoje sistema turi būti praplauta steriliu 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.

Erbitux 5 mg/ml suderinamas ir galima naudoti:

- polietileno (PE), etilvinilacetato (EVA) arba polivinilchlorido (PVC) maišuose;
- polietileno (PE), poliuretano (PUR), etilvinilacetato (EVA), poliolefino termoplastinėmis (TP) arba polivinilchlorido (PVC) infuzinėmis sistemomis;
- polipropileno (PP) švirkštais švirkštinei pompai.

Erbitux 5 mg/ml chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka iki 48 valandų 25 °C temperatūroje, jei tirpalas paruoštas kaip aprašyta toliau. Tačiau, kadangi jo sudėtyje nėra jokių antimikrobinių konservantų arba bakteriostatinių medžiagų, jis skirtas vartoti nedelsiant. Ruošiant infuziją reikia užtikrinti aseptines sąlygas. Erbitux 5 mg/ml reikia ruošti taip:

- Infuzija, naudojant infuzinę pompą arba gravitacinę lašelinę (su praskiestu steriliu natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu): paimkite tinkamo dydžio infuzijos maišą su steriliaus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) tirpalu. Apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Pašalinkite tinkamą natrio chlorido tirpalo tūrį iš infuzijos maišo su tinkamu steriliu švirkštu su tinkama adata. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Perpilkite Erbitux į paruoštą infuzijos maišą. Kartokite šią procedūrą, kol pripilsite apskaičiuotą tūrį. Prijunkite infuzinę sistemą ir, prieš pradėdant infuziją, užpildykite ją praskiestu Erbitux. Infuzijai naudokite gravitacinę lašelinę arba infuzinę pompą.

Kas savaitę skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį bei metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pirmoji dozė (400 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 2 valandas.

Kiekviena kita dozė (250 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 1 valandą ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.

Kas dvi savaites skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį, kai kartu vartojami kiti vaistai nuo vėžio, ir gydant metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pradinė ir kitos dozės (500 mg/m² kūno paviršiaus ploto) suleidžiamos maždaug per 2 valandas ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.

- Infuzija, naudojant infuzinę pompą arba gravitacinę lašelinę (neskiesta): apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą (ne mažesnio kaip 50 ml tūrio) ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Perpilkite Erbitux į sterilią išsiurbto oro talpyklę ar sterilų maišelį. Kartokite šią procedūrą, kol bus suleistas apskaičiuotas Erbitux tūris. Prijunkite infuzinę sistemą ir, prieš pradėdant infuziją, užpildykite ją Erbitux.

Kas savaitę skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį bei metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pirmoji dozė (400 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 2 valandas.

Kiekviena kita dozė (250 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 1 valandą ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.

Kas dvi savaites skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį, kai kartu vartojami kiti vaistai nuo vėžio, ir gydant metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pradinė ir kitos dozės (500 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiamos maždaug per 2 valandas ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.

- Infuzija, naudojant švirkštinę pompą: apskaičiuokite reikalingą Erbitux tūrį. Paimkite tinkamą sterilų švirkštą ir pritvirtinkite atitinkamą adatą. Iš flakono ištraukite reikiamą Erbitux tūrį. Nuimkite adatą ir įstatykite švirkštą į švirkštinę pompą. Sujunkite infuzinę sistemą su švirkštu ir, užpildę infuzinę sistemą Erbitux arba steriliu natrio chlorido 9 mg/ml ($0,9 \%$) tirpalu, pradėkite infuziją. Kartokite šią procedūrą, kol bus suleistas apskaičiuotas Erbitux tūris.

Kas savaitę skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį bei metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pirmoji dozė (400 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 2 valandas.

Kiekviena kita dozė (250 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiama maždaug per 1 valandą ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.

Kas dvi savaites skiriama infuzija gydant galvos ir kaklo plokščiakąstelinį vėžį, kai kartu vartojami kiti vaistai nuo vėžio, ir gydant metastazavusį storosios žarnos vėžį

Pradinė ir kitos dozės (500 mg/m^2 kūno paviršiaus ploto) suleidžiamos maždaug per 2 valandas ne didesniu nei 10 mg/min. greičiu.