

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Erbitux 5 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg cetuximabu.

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg cetuximabu.

Každá 100 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg cetuximabu.

Cetuximab je chimérická monoklonálna protilátka typu IgG₁, produkovaná v cicavčej bunkovej línii (Sp2/0) technológiou rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Erbitux je indikovaný na liečbu pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom s divokým (nezmutovaným) typom génov RAS s expresiou epidermálneho receptora rastového faktoru (EGFR - *epidermal growth factor receptor*)

- v kombinácii s chemoterapiou na báze irinotekanu,
- pri prvolíniovej liečbe v kombinácii s FOLFOX,
- ako samostatne podávaný liek u pacientov, u ktorých zlyhala liečba na základe oxaliplatiny a irinotekanu a ktorí trpia neznášanlivosťou na irinotekan.

Pre podrobné informácie pozri časť 5.1.

Erbitux je indikovaný pri liečbe pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku

- v kombinácii s rádioterapiou pri lokálne pokročilom ochorení,
- v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pri opakovanom a/alebo metastatickom ochorení.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Erbitux musí byť podávaný pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s používaním antineoplastických liekov. Počas infúzie a minimálne 1 hodinu po ukončení infúzie je nutné starostlivé monitorovanie pacienta. Musí sa zabezpečiť, aby bolo k dispozícii resuscitačné vybavenie.

Dávkovanie

Pred prvou infúziou musí byť pacientom podaná premedikácia s použitím antihistaminík a kortikosteroidov najmenej 1 hodinu pred podaním cetuximabu. Takáto premedikácia sa odporúča pred všetkými následnými infúziami.

Kolorektálny karcinóm

U pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom sa cetuximab používa v kombinácii s chemoterapiou alebo ako samostatná látka (pozri časť 5.1). Pred začiatkom liečby Erbituxom sa vyžaduje dôkaz prítomnosti génov RAS divokého (nezmutovaného) typu (KRAS a NRAS). Mutačný stav sa má určovať v laboratóriu so skúsenými pracovníkmi použitím validovaných testovacích metód pre určovanie mutácie génu KRAS a NRAS (exóny 2, 3 a 4) (pozri časť 4.4 a 5.1).

Erbitux sa môže podávať v týždennom alebo dvojtýždennom dávkovacom režime

Týždenný dávkovací režim

Erbitux sa podáva raz za týždeň. Počiatočná dávka je 400 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Všetky následné dávky sú 250 mg/m².

Dvojtýždenný dávkovací režim

Erbitux sa podáva raz za dva týždne. Každá dávka je 500 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela.

Informácie o dávkovaní alebo odporúčaných úpravách dávky súbežne podávaných chemoterapeutík nájdete v produktovej informácii pre tieto lieky. Nesmú sa podať skôr než 1 hodinu po ukončení infúzie cetuximabu.

Odporúča sa pokračovať v liečbe cetuximabom len do progresie základnej choroby.

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

V kombinácii s rádioterapiou

U pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku sa cetuximab používa súbežne s rádioterapiou. Odporúča sa začať liečbu cetuximabom jeden týždeň pred začatím rádioterapie a pokračovať v liečbe cetuximabom až do skončenia rádioterapie.

Erbitux sa podáva raz za týždeň. Počiatočná dávka je 400 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Všetky následné dávky sú 250 mg/m².

V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny

U pacientov s opakovaným a/alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku sa cetuximab používa v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny, po ktorej nasleduje cetuximab ako udržiavacia liečba až do progresie ochorenia (pozri časť 5.1). Chemoterapia sa nesmie podať skôr než 1 hodinu po ukončení infúzie cetuximabu.

Erbitux sa môže podávať v týždennom alebo dvojtýždennom dávkovacom režime

Týždenný dávkovací režim

Erbitux sa podáva raz za týždeň. Počiatočná dávka je 400 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela (*Body Surface Area*, BSA). Všetky následné dávky sú 250 mg/m².

Dvojtýždenný dávkovací režim

Erbitux sa podáva raz za dva týždne. Každá dávka je 500 mg cetuximabu na m² plochy povrchu tela.

Osobitné skupiny pacientov

Doteraz boli klinicky hodnotení len pacienti s adekvátnou funkciou obličiek a pečene (pozri časť 4.4).

Cetuximab nebol skúšaný u pacientov s už existujúcimi hematologickými poruchami (pozri časť 4.4).

U starších pacientov nie je nutná žiadna úprava dávky, ale táto skúsenosť je obmedzená u pacientov vo veku 75 rokov a starších.

Pediatrická populácia

Použitie cetuximabu sa netýka pediatrickej populácie v schválených indikáciách.

Spôsob podávania

Erbitux 5 mg/ml sa podáva intravenózne pomocou infúznej pumpy, infúziou samospádom alebo injekčnou pumpou (pre pokyny na zaobchádzanie pozri časť 6.6).

Na minimalizáciu rizika reakcií súvisiacich s infúziou sa má počiatočná dávka podávať pomaly (pozri časť 4.4). Odporúčaná doba infúzie je 120 minút. Pri následnom podávaní cetuximabu nesmie prietok infúzie prekročiť 10 mg/min. Ak je počiatočná infúzia dobre znášaná, odporúčaná doba infúzie pre týždenný dávkovací režim 250 mg/m² je 60 minút a odporúčaná doba infúzie pre dvojtyždenný dávkovací režim 500 mg/m² je 120 minút.

4.3 Kontraindikácie

Erbitux je kontraindikovaný u pacientov so známymi závažnými (stupeň 3 alebo 4) reakciami z precitlivenosti na cetuximab.

Kombinácia Erbituxu s chemoterapiou obsahujúcou oxaliplatinu je kontraindikovaná u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC; *metastatic colorectal cancer*) s mutovanými génmi RAS a u pacientov, u ktorých nie je stav génov RAS známy (pozri tiež časť 4.4).

Pred začatím kombinovanej liečby sa musia zvážiť kontraindikácie pre súbežne podávané chemoterapeutiká alebo rádioterapiu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaktických

Často sa môžu vyskytnúť závažné reakcie súvisiace s infúziou vrátane anafylaktických reakcií, v niektorých prípadoch končiace smrťou. Výskyt závažnej reakcie súvisiacej s infúziou si vyžaduje okamžité a trvalé prerušenie liečby cetuximabom a môže si vyžadovať urgentnú terapiu. Niektoré z týchto reakcií môžu byť anafylaktickej alebo anafylaktoidnej povahy alebo môžu byť prejavom syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS). Symptómy sa môžu vyskytnúť počas prvej infúzie a do niekoľkých hodín po nej alebo počas následných infúzií. Odporúča sa upozorniť pacientov na možnosť takej neskorej reakcie a inštruovať ich, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú symptómy alebo príznaky reakcie súvisiacej s infúziou. Medzi príznaky môžu patriť bronchospazmus, žihľavka, zvýšenie alebo zníženie krvného tlaku, strata vedomia alebo šok. V zriedkavých prípadoch boli pozorované angína pectoris, infarkt myokardu alebo zástava srdca.

Anafylaktické reakcie sa môžu vyskytnúť už do niekoľkých minút po prvej infúzii, napríklad z dôvodu vopred vytvorených IgE protilátok krížovo reagujúcich s cetuximabom. Tieto reakcie sú často spojené s bronchospazmom a žihľavkou. Môžu sa vyskytnúť napriek použitiu premedikácie.

Riziko vzniku anafylaktických reakcií je oveľa vyššie u pacientov s alergiou na červené mäso alebo poštípánie kliešťom v anamnéze alebo s pozitívnymi výsledkami testov na IgE protilátky proti cetuximabu (α -1-3-galaktóza). U týchto pacientov sa má cetuximab podávať iba po dôkladnom

vyhodnotení pomeru prínosov a rizík vrátane alternatívnych liečob a iba pod dôkladným dohľadom dobre vyškoleného personálu s pripraveným resuscitačným vybavením.

Prvá dávka sa má podávať pomaly, pričom najmenej dve hodiny sa musia dôkladne sledovať všetky životné funkcie. Ak počas prvej infúzie dôjde v priebehu prvých 15 minút k výskytu reakcie súvisiacej s infúziou, infúzia sa musí ukončiť. Pred podaním následnej infúzie sa musí vykonať u pacienta dôkladné vyhodnotenie pomeru prínosov a rizík vrátane zváženia možnosti vykonania testov na IgE protilátky.

Ak dôjde k rozvinutiu reakcie súvisiacej s infúziou neskôr počas infúzie alebo pri následnej infúzii, ďalšia liečba bude závisieť od jej závažnosti:

- a) 1. stupeň: pokračujte v pomalej infúzii pod dôkladným dohľadom;
- b) 2. stupeň: pokračujte v pomalej infúzii a okamžite nasad'te liečbu symptómov;
- c) 3. a 4. stupeň: okamžite zastavte infúziu, dôrazne liečte symptómy a kontraindikujte ďalšie používanie cetuximabu.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) sa zvyčajne vyskytuje do jednej hodiny po infúzii a je menej často spojený s bronchospazmom a žihľavkou. CRS je obvykle najzávažnejší v spojení s prvou infúziou.

Mierne až stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou sú veľmi časté a zahŕňajú príznaky ako horúčka, zimnica, závrat alebo dýchavica, ktoré sa vyskytujú v tesnom časovom spojení hlavne s prvou infúziou cetuximabu. Ak sa u pacienta prejaví mierna alebo stredne závažná reakcia súvisiaca s infúziou, môže sa znížiť prietok infúzie. Odporúča sa, aby prietok infúzie pri všetkých následných infúziách ostal na tejto nižšej hodnote.

Vyžaduje sa dôkladné sledovanie pacientov, najmä počas prvého podania lieku. Špeciálna pozornosť sa odporúča venovať pacientom so zníženým výkonnostným stavom a pri už existujúcom srdcovo-pľúcnom ochorení.

Poruchy dýchacej sústavy

Boli hlásené prípady intersticiálneho ochorenia pľúc (*Interstitial Lung Disease*, ILD) vrátane smrteľných prípadov, prevažne u pacientov z japonskej populácie.

V smrteľných prípadoch boli časté mätúce alebo prispievajúce faktory, ako napríklad súbežná chemoterapia, o ktorých je známe, že súvisia s ILD a už existujúce pľúcne ochorenia. Takíto pacienti sa majú pozorne sledovať. V prípade príznakov (ako dýchavičnosť, kašeľ, horúčka) alebo nálezov na röntgenových snímkach naznačujúcich ILD sa má bezodkladne vykonať diagnostické vyšetrenie. V prípade diagnostiky intersticiálneho ochorenia pľúc sa podávanie cetuximabu musí prerušiť a pacienta treba vhodne liečiť.

Kožné reakcie

Hlavnými nežiaducimi účinkami cetuximabu sú kožné reakcie, ktoré sa môžu stať závažnými, najmä v kombinácii s chemoterapiou. Riziko sekundárnych infekcií (hlavne bakteriálnych) je zvýšené a boli hlásené prípady stafylokokového syndrómu obarenej kože, nekrotizujúcej fasciitídy a sepsy, v niektorých prípadoch so smrteľnými následkami (pozri časť 4.8).

Kožné reakcie sú veľmi časté a môžu si vyžadovať prerušenie alebo predčasné ukončenie liečby. Na základe smerníc pre klinickú prax sa má zvážiť profylaktické užívanie perorálnych tetracyklínov (6 - 8 týždňov) a lokálna aplikácia 1 % hydrokortizónového krému s hydratačnou zložkou. Na liečbu kožných reakcií sa používajú stredne až silne účinné lokálne kortikosteroidy alebo perorálne tetracyklíny.

Ak sa u pacienta objaví netolerovateľná alebo závažná kožná reakcia ($\geq$ stupeň 3; Bežné kritérium terminológie pre nežiaduce udalosti (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE)), liečba cetuximabom musí byť prerušená. V liečbe možno pokračovať, ak sa reakcia zmiernila na stupeň 2.

Ak sa závažná kožná reakcia vyskytne prvýkrát, možno v liečbe pokračovať bez zmeny dávkovania.

Pri druhom a treťom výskyte závažných kožných reakcií sa liečba cetuximabom musí opäť prerušiť. Ak sa reakcia zmiernila na stupeň 2, liečba sa môže obnoviť len s dávkou zníženou o 20 % (200 mg/m² BSA v týždennom dávkovacom režime, 400 mg/m² v dvojtyždennom dávkovacom režime) po druhom výskyte a s dávkou zníženou o 40 % (150 mg/m² BSA v týždennom dávkovacom režime, 300 mg/m² v dvojtyždennom dávkovacom režime) po treťom výskyte. Ak sa závažné kožné reakcie vyskytnú štvrtýkrát alebo sa počas prerušenia liečby nezmiernia na stupeň 2, je nutné trvalé prerušenie liečby cetuximabom.

Poruchy elektrolytovej rovnováhy

Často sa vyskytuje postupné znižovanie hladiny sérového horčíka, čo môže spôsobiť závažnú hypomagneziémiu. Hypomagneziémia je reverzibilná po ukončení liečby cetuximabom. Okrem toho sa môže vyvinúť aj hypokaliémia ako dôsledok hnačky. Môže sa tiež vyvinúť hypokalciémia; hlavne v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny môže byť frekvencia výskytu závažnej hypokalciémie zvýšená.

Stanovenie hladín sérových elektrolytov sa odporúča pred začiatkom liečby cetuximabom a pravidelne počas liečby. Podľa potreby sa odporúča doplnenie elektrolytov.

Neutropénia a súvisiace komplikácie spôsobené infekciou

U pacientov, ktorí dostávajú cetuximab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny, je zvýšené riziko výskytu závažnej neutropénie, ktorá môže viesť k následným komplikáciám spôsobeným infekciou, ako sú horúčkovitá neutropénia, zápal pľúc, alebo sepsa. Odporúča sa dôkladne sledovať týchto pacientov, a to hlavne pacientov, u ktorých sa vyskytnú kožné lézie, zápal sliznice alebo hnačka. Tieto príznaky môžu uľahčiť výskyt infekcií (pozri časť 4.8).

Kardiovaskulárne poruchy

Pri liečbe nemalobunkového karcinómu pľúc, skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku a kolorektálneho karcinómu sa pozorovala zvýšená frekvencia závažných a občas smrteľných kardiovaskulárnych udalostí a úmrtí počas liečby. V niektorých štúdiách sa pozorovala súvislosť s vekom $\geq$ 65 rokov alebo výkonnostným stavom. Pri predpisovaní cetuximabu sa má zohľadniť kardiovaskulárny a výkonnostný stav pacientov a súbežné podávanie kardiotoxických látok, ako sú napríklad fluoropyrimidíny.

Poruchy oka

Pacientom, u ktorých sa vyvinuli znaky a príznaky svedčiace pre keratitídu, ako je akútny alebo zhoršený: očný zápal, lakrimácia, citlivosť na svetlo, rozmazané videnie, bolesť oka a/alebo červené oko, má byť odporúčané okamžité vyšetrenie oftalmológom.

V prípade potvrdenia diagnózy ulceróznej keratitídy je potrebné prerušiť alebo ukončiť liečbu cetuximabom. Pri diagnostikovaní keratitídy je potrebné pozorne zvážiť prínosy a riziká spojené s pokračovaním liečby.

U pacientov, ktorí majú v anamnéze keratitídu, ulceróznú keratitídu alebo príliš suché oko, sa má cetuximab používať obozretne. Používanie kontaktných šošoviek je takisto rizikovým faktorom keratitídy a ulcerácie.

Pacienti s kolorektálnym karcinómom, ktorí majú nádory s mutovanými génmi RAS

Cetuximab sa nemá používať pri liečbe pacientov s kolorektálnym karcinómom, ktorých nádory majú mutácie génov RAS alebo u ktorých nie je známy stav mutácie génov RAS nádoru. Výsledky z klinických štúdií preukazujú negatívnu proporionalitu medzi prínosmi a rizikami u nádorov s mutáciami génov RAS. U týchto pacientov sa pri podávaní ako doplnku k FOLFOX4 pozorovali najmä negatívne účinky na dobu prežívania bez progresie (PFS) a celkovú dobu prežívania (OS) (pozri časť 5.1).

Podobné zistenia boli hlásené aj pri podávaní cetuximabu ako doplnku ku XELOX v kombinácii s bevacizumabom (CAIRO2). V tejto štúdii však neboli preukázané žiadne pozitívne účinky na PFS a OS ani u pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu.

Osobitné skupiny pacientov

Doteraz boli klinicky skúmaní len pacienti s adekvátnou funkciou obličiek a pečene (sérový kreatinín $\leq 1,5$ -násobok, transaminázy ≤ 5 -násobok a bilirubín $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normy).

Cetuximab nebol skúšaný u pacientov vykazujúcich jeden alebo viaceré z nasledujúcich laboratórnych parametrov:

- hemoglobín < 9 g/dl
- počet leukocytov $< 3\,000/\text{mm}^3$
- absolútny počet neutrofilov $< 1\,500/\text{mm}^3$
- počet krvných doštičiek $< 100\,000/\text{mm}^3$

Nie sú dostatočné skúsenosti s používaním cetuximabu v kombinácii s rádioterapiou kolorektálneho karcinómu.

Pediatrická populácia

Účinnosť cetuximabu u pediatrických pacientov mladších ako 18 rokov nebola stanovená. Na základe hlásení zo štúdie fázy I neboli identifikované u pediatrických pacientov žiadne nové bezpečnostné signály.

4.5 Liekové a iné interakcie

V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny môže byť zvýšená frekvencia výskytu závažnej leukopénie alebo závažnej neutropénie. To môže viesť k vyššiemu výskytu komplikácií spôsobených infekciou, ako sú horúčkovitá neutropénia, zápal pľúc, alebo sepsa, v porovnaní s chemoterapiou na báze platiny použitou samostatne (pozri časť 4.4).

V kombinácii s fluoropyrimidínmi môže byť zvýšená frekvencia ischémie srdca vrátane infarktu myokardu a kongestívneho zlyhania srdca, ako aj frekvencia syndrómu ruka-noha (palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) v porovnaní s fluoropyrimidínmi.

V kombinácii s kapecitabínom a oxaliplatinou (XELOX) môže byť zvýšená frekvencia výskytu závažnej hnačky.

Oficiálna štúdia interakcií ukázala, že pri súčasnom podaní jednorazovej dávky irinotekanu (350 mg/m^2 plochy povrchu tela) ostávajú charakteristické farmakokinetické vlastnosti cetuximabu nezmenené. Podobne ostáva nezmenená farmakokinetika irinotekanu pri súčasnom podaní cetuximabu.

Neuskutočnili sa žiadne iné oficiálne interakčné štúdie s cetuximabom u ľudí.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

EGFR sa podieľa na vývoji plodu. Obmedzené pozorovania u zvierat naznačujú možnosť prenosu cetuximabu cez placentu a bolo zistené, že iné protilátky typu IgG₁ prechádzajú stenou placenty. Údaje získané u zvierat neodhalili žiadne známky teratogenity. Avšak v závislosti od dávky sa pozoroval zvýšený výskyt potratov (pozri časť 5.3). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje u tehotných či dojčiacich žien.

Dôrazne sa odporúča podávať Erbitux počas tehotenstva a ženám, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu len vtedy, ak potenciálny prínos liečby pre matku prevažuje nad rizikom pre plod.

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy počas liečby Erbituxom a 2 mesiace po poslednej dávke nedojčili, pretože nie je známe, či sa cetuximab vylučuje do materského mlieka.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve cetuximabu na fertilitu u ľudí. Vplyvy na samčiu a samičiu fertilitu sa nevyhodnocovali vo formálnych štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa u pacientov prejavia symptómy súvisiace s liečbou, ktoré ovplyvňujú ich schopnosť koncentrácie a reakcií, odporúča sa, aby neviedli vozidlá ani neobsluhovali stroje pokiaľ vplyv neustúpi.

4.8 Nežiaduce účinky

Hlavnými nežiaducimi účinkami cetuximabu sú kožné reakcie, ktoré sa vyskytujú u viac ako 80 % pacientov, hypomagneziémia, ktorá sa vyskytuje u viac ako 10 % pacientov, a reakcie súvisiace s infúziou, ktoré sa vyskytujú s miernymi až stredne závažnými príznakmi u viac ako 10 % pacientov a so závažnými príznakmi u viac ako 1 % pacientov.

Nasledujúce definície sa týkajú terminológie frekvencie výskytu nežiaducich účinkov, používanej v texte nižšie:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)

Hviezdička (*) označuje, že ďalšie informácie o príslušnom nežiaducom účinku sú uvedené pod tabuľkou.

Poruchy metabolizmu a výživy

Veľmi časté:

Časté:

Hypomagneziémia (pozri časť 4.4).

Dehydratácia, hlavne ako následok hnačky alebo zápalu sliznice; hypokalcémia (pozri časť 4.4); anorexia, ktorá môže viesť k strate telesnej hmotnosti.

Poruchy nervového systému

Časté: Bolest' hlavy.
Frekvencia neznáma: Aseptická meningitída.

Poruchy oka

Časté: Konjunktivitída.
Menej časté: Zápal očného viečka; keratitída.

Poruchy ciev

Menej časté: Trombóza hlbokých žíl.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Pľúcna embólia; intersticiálne ochorenie pľúc, ktoré môže byť smrteľné (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: Hnačka; nevoľnosť; vracanie.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi časté: Zvýšenie hladiny pečeňových enzýmov (ASAT - aspartát aminotransferáza, ALAT - alanínaminotransferáza, AP - alkalická fosfatáza).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: Kožné reakcie*.
Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza.
Frekvencia nie je známa: Superinfekcia kožných lézií*.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Veľmi časté: Mierne alebo stredne závažné reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.4); zápal sliznice, v niektorých prípadoch závažný. Zápal sliznice môže viesť k epistaxe.
Časté: Závažné reakcie súvisiace s infúziou, v niektorých prípadoch končiace smrťou (pozri časť 4.4); únava.

Ďalšie informácie

Celkovo neboli zistené žiadne klinicky významné rozdiely medzi pohlaviami.

Kožné reakcie

Kožné reakcie sa môžu prejaviť u viac než 80 % pacientov a prejavujú sa hlavne ako vyrážky podobné akné a/alebo menej často ako svrbenie, suchá koža, šupinovité odlupovanie kože, hypertrichóza alebo poruchy nechťov (napríklad paronychia). Približne 15 % kožných reakcií je závažných vrátane ojedinelých prípadov nekrózy kože. Väčšina kožných reakcií sa vyvinie počas prvých troch týždňov liečby. Všeobecne ustúpia bez následkov počas doby nasledujúcej po prerušení liečby, ak sa dodržiavajú odporúčané úpravy dávkového režimu (pozri časť 4.4).

Kožné lézie vyvolané cetuximabom môžu predisponovať pacientov na superinfekcie (napríklad stafylokokom *S. aureus*), ktoré môžu viesť k následným komplikáciám, ako je napríklad celulitída, ruža alebo potenciálne aj so smrteľnými následkami, stafylokokový syndróm obarenej kože (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotizujúca fasciitída alebo sepsa.

Kombinovaná liečba

Ak sa cetuximab používa v kombinácii s chemoterapeutikami, pozrite aj ich príslušné produktové informácie.

V kombinácii s chemoterapiou na báze platiny môže byť zvýšená frekvencia výskytu závažnej leukopénie alebo závažnej neutropénie. To môže viesť k vyššiemu výskytu komplikácií spôsobených infekciou, ako sú horúčkovitá neutropénia, zápal pľúc, alebo sepsa, v porovnaní s chemoterapiou na báze platiny použitou samostatne (pozri časť 4.4).

V kombinácii s fluoropyrimidínmi môže byť zvýšená frekvencia ischemie srdca vrátane infarktu myokardu a kongestívneho zlyhania srdca, ako aj frekvencia syndrómu ruka-noha (palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) v porovnaní s fluoropyrimidínmi.

V kombinácii s lokálnou rádioterapiou oblasti hlavy a krku sa vyskytovali ďalšie nežiaduce účinky typické pre rádioterapiu (ako napríklad zápal sliznice, radiačná dermatitída, dysfágia alebo leukopénia, väčšinou vo forme lymfocytopenie). V randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdii so 424 pacientmi bola miera výskytu závažnej akútnej radiačnej dermatitídy a zápalu sliznice ako aj oneskorených príhod súvisiacich s rádioterapiou mierne vyššia u pacientov liečených rádioterapiou v kombinácii s cetuximabom než u pacientov liečených rádioterapiou použitou samostatne.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Doteraz existujú iba obmedzené skúsenosti s týždenne podávanými dávkami vyššími než 250 mg/m² plochy povrchu tela alebo dávkami podávanými raz za dva týždne vyššími ako 500 mg/m² plochy povrchu tela. V klinických štúdiách s dávkami až do 700 mg/m² podávanými každé 2 týždne bol bezpečnostný profil v súlade s bezpečnostným profilom uvedeným v časti 4.8.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, monoklonálne protilátky, ATC kód: L01FE01

Mechanizmus účinku

Cetuximab je chimérická monoklonálna IgG₁ protilátka, ktorá je špecifická proti receptoru epidermálneho rastového faktora (EGFR).

Signalizujúce procesy EGFR sa podieľajú na kontrole prežitia buniek, postupe bunkového cyklu, angiogenéze, migrácii buniek a bunkovej invázii/metastáze.

Cetuximab sa viaže na EGFR s afinitou, ktorá je približne 5- až 10-násobne vyššia než afinita endogénnych ligandov. Cetuximab blokuje naviazanie endogénnych ligandov EGFR, čo vedie k inhibícii funkcie receptora. Ďalej vyvoláva internalizáciu EGFR, čo môže viesť k regulácii EGFR smerom nadol (down-regulácii). Cetuximab taktiež nasmeruje cytotoxické efektorové bunky imunitného systému na nádorové bunky exprimujúce EGFR (protilátková bunkami sprostredkovaná cytotoxicita, ADCC).

Cetuximab sa neviaže na iné receptory patriace do skupiny HER.

Proteínový produkt protoonkogénu RAS (*rat sarcoma*, potkaní sarkóm) je centrálny prenášač *down-stream* signálu EGFR. V nádoroch prispieva aktivácia onkogénu RAS prostredníctvom EGFR k zvýšenej proliferácii, prežívaniu a produkcii pro-angiogénnych faktorov sprostredkovaných EGFR.

RAS je jednou z najčastejšie aktivovaných skupín onkogénov v ľudských karcinómoch. Mutácie génov RAS v niektorých ich aktívnych častiach (*hot-spots*) na exónoch 2, 3 a 4 spôsobujú konštitutívnu aktiváciu proteínov RAS nezávislú od signálu EGFR.

Farmakodynamické účinky

V kvantitatívnych rozboroch *in vitro* ako aj *in vivo* cetuximab inhibuje proliferáciu a vyvoláva apoptózu ľudských nádorových buniek exprimujúcich EGFR. *In vitro* cetuximab inhibuje produkciu angiogénnych faktorov nádorovými bunkami a blokuje migráciu endotelových buniek. *In vivo* cetuximab inhibuje expresiu angiogénnych faktorov nádorovými bunkami a spôsobuje zníženie neo-vaskularizácie a metastázovanie.

Imunogenicita

Tvorba ľudských anti-chimérických protilátok (HACA) je skupinovým účinkom monoklonálnych chimérických protilátok. Súčasné údaje o tvorbe HACA sú obmedzené. Merateľné titre HACA boli zaznamenané u 3,4 % študovaných pacientov s rozpätím výskytu od 0 % do 9,6 % v štúdiách cieľenej indikácie. Doteraz nie sú k dispozícii žiadne presvedčivé dôkazy o neutralizujúcom účinku HACA na cetuximab. Výskyt HACA nekoreloval s výskytom hypersenzitívnych reakcií ani so žiadnym iným nežiaducim účinkom cetuximabu.

Kolorektálny karcinóm

Pre imunohistochemické zisťovanie expresie EGFR v nádorovom materiáli sa použil diagnostický kvantitatívny rozbor (EGFR pharmDx). Nádor bol považovaný za exprimujúci EGFR, ak bola identifikovaná jedna zafarbená bunka. Približne 75 % pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí boli v rámci klinických štúdií vyšetrení, malo nádor s expresiou EGFR, a preto sa považovali za vhodných kandidátov na liečbu cetuximabom. Účinnosť a bezpečnosť cetuximabu nebola dokumentovaná u pacientov s nádormi, v ktorých nebol zistený EGFR.

Údaje zo štúdií ukazujú, že u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom a aktivujúcimi mutáciami génov RAS je vysoko nepravdepodobné, že budú mať prínos z liečby cetuximabom alebo kombináciou cetuximabu a chemoterapie a po pridaní k FOLFOX4 bol preukázaný významný negatívny účinok na dobu prežívania bez progresie (PFS).

Cetuximab sa skúmal v 5 randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách a niekoľkých podporných štúdiách ako samostatne podávaná látka alebo v kombinácii s chemoterapiou. V týchto 5 randomizovaných štúdiách sa skúmalo spolu 3734 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých bola detekovateľná expresia EGFR a ktorí mali výkonnostný stav ECOG ≤ 2 . Väčšina zúčastnených pacientov mala výkonnostný stav ECOG ≤ 1 . Vo všetkých štúdiách sa cetuximab podával podľa popisu v časti 4.2.

Stav exónu 2 génu KRAS bol uznaný za prediktívny faktor pre liečbu cetuximabom v 4 randomizovaných kontrolovaných štúdiách (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 a CA225025). Informácie o mutačnom stave génu KRAS boli k dispozícii pre 2072 pacientov. Pre štúdie EMR 62 202-013 a EMR 62 202-047 boli vykonané ďalšie post-hoc analýzy, kde sa zistili aj mutácie génov RAS (NRAS a KRAS) iné než na exóne 2 génu KRAS. Post-hoc analýzu nebolo možné urobiť iba v štúdii EMR 62 202-007.

Cetuximab bol okrem toho skúmaný v kombinácii s chemoterapiou v randomizovanej kontrolovanej klinickej štúdii fázy III iniciovanej skúšajúcim liekom (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy; kontinuálna chemoterapia s cetuximabom alebo prerušovaná chemoterapia). V tejto štúdii nebola expresia EGFR kritériom pre zaradenie do štúdie. Vzorky nádorov získané od približne 81 % pacientov sa retrospektívne analyzovali na expresiu génu KRAS.

FIRE-3, klinická štúdia fázy III zadaná skúšajúcim, porovnávala prvolíniovú liečbu pomocou FOLFIRI v kombinácii s cetuximabom alebo bevacizumabom u pacientov s mCRC s exónom 2 génu KRAS divokého typu. Vyhodnocovali sa ďalšie post-hoc analýzy mutácií génov RAS iných než na exóne 2 génu KRAS.

Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou

- EMR 62 202-013: V tejto randomizovanej štúdii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých zatiaľ nebolo liečené metastatické ochorenie, sa porovnávala kombinácia cetuximabu a irinotekanu spolu s infúzne podávaným 5-fluórouracilom/kyselinou folinovou (FOLFIRI) (599 pacientov) s rovnakou chemoterapiou podávanou samostatne (599 pacientov). Podiel pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu v populácii pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu KRAS, bol 63 %. Na vyhodnotenie stavu génov RAS sa zisťovali zo všetkých hodnotiteľných vzoriek nádorov v rámci populácie s exónom 2 génu KRAS divokého typu (65 %) iné mutácie než tie na exóne 2 génu KRAS. Populácia s mutáciami génov RAS pozostáva z pacientov so známymi mutáciami na exóne 2 génu KRAS, ako aj s ďalšími identifikovanými mutáciami génov RAS.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom RAS divokého typu		Populácia s mutovaným génom RAS	
	Cetuximab a FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab a FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
mesiace, medián	28,4	20,2	16,4	17,7
(95 % CI)	(24,7; 31,6)	(17,0; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
Hodnota p	0,0024		0,6355	
PFS				
mesiace, medián	11,4	8,4	7,4	7,5
(95 % CI)	(10,0; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8,0)	(7,2; 8,5)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
Hodnota p	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36,0
(95 % CI)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46,0)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Miera pravdepodobnosti (95 % CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Hodnota p	<0,0001		0,3970	

CI = interval spoľahlivosti, FOLFIRI = irinotekan spolu s infúzne podávanými 5-FU/FA, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie

- EMR 62 202-047: V tejto randomizovanej štúdii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých zatiaľ nebolo liečené metastatické ochorenie, sa porovnávala kombinácia cetuximabu a oxaliplatiny spolu s kontinuálne infúzne podávaným 5-fluórouracilom/kyselinou folinovou (FOLFOX4) (169 pacientov) s rovnakou chemoterapiou podávanou samostatne (168 pacientov). Podiel pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu v populácii pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu KRAS, bol 57 %. Na vyhodnotenie stavu génov RAS sa zisťovali zo všetkých hodnotiteľných vzoriek nádorov v rámci populácie s exónom 2 génu KRAS divokého typu iné mutácie než tie na exóne 2 génu KRAS. Populácia s mutáciami génov RAS pozostáva z pacientov so známymi mutáciami na exóne 2 génu KRAS, ako aj s ďalšími identifikovanými mutáciami génov RAS.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom RAS divokého typu		Populácia s mutovaným génom RAS	
	Cetuximab a FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab a FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
mesiace, medián	19,8	17,8	13,5	17,8
(95 % CI)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12,1; 17,7)	(15,9; 23,6)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
Hodnota p	0,8002		0,1573	
PFS				
mesiace, medián	12,0	5,8	5,6	7,8
(95 % CI)	(5,8; NO)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
Hodnota p	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95 % CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Miera pravdepodobnosti (95 % CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
Hodnota p	0,0084		0,0865	

CI = interval spoľahlivosti, FOLFOX4 = oxaliplatina spolu s kontinuálne infúzne podávanými 5-FU/FA, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie, NO = nemožno odhadnúť

Pozoroval sa najmä negatívny účinok pridania cetuximabu u populácie s mutovanými génmi RAS.

- COIN: Toto bola otvorená randomizovaná štúdia s 2445 pacientmi v 3 skupinách s neoperovateľným metastatickým alebo lokoregionálnym kolorektálnym karcinómom, u ktorých zatiaľ nebolo liečené metastatické ochorenie. V štúdii sa porovnávala oxaliplatina spolu s fluoropyrimidínmi (infúzne podávaný 5-fluórouracil/kyselina folinová [OxMdG] alebo kapecitabín [XELOX]) v kombinácii s cetuximabom s rovnakým režimom chemoterapie podávanej samostatne. Tretia experimentálna skupina používala prerušovaný režim s OxMdG alebo XELOX bez cetuximabu. Údaje pre režim s XELOX a tretiu experimentálnu skupinu nie sú uvedené.

Vzorky nádorov získané od približne 81 % pacientov sa retrospektívne analyzovali na expresiu génu KRAS, pričom 55 % z nich boli gény KRAS divokého typu. 362 z týchto pacientov dostávalo cetuximab a oxaliplatínu spolu s fluoropyrimidínmi (117 pacientov OxMdG a 245 pacientov XELOX) a 367 pacientov dostávalo spolu s fluoropyrimidínmi len oxaliplatínu (127 pacientov OxMdG a 240 pacientov XELOX). V rámci populácie s mutovaným génom KRAS dostávalo 297 pacientov cetuximab a oxaliplatínu spolu s fluoropyrimidínmi (101 pacientov OxMdG a 196 pacientov XELOX) a 268 pacientov dostávalo spolu s fluoropyrimidínmi len oxaliplatínu (78 pacientov OxMdG a 190 pacientov XELOX).

Údaje o účinnosti režimu s OxMdG získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom KRAS divokého typu		Populácia s mutovaným génom KRAS	
	Cetuximab a OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab a OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
mesiace, medián	16,3	18,2	13,1	14,6
(95 % CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Hodnota p	0,617		0,931	
PFS				
mesiace, medián	9,0	9,2	6,8	8,5
(95 % CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Hodnota p	0,056		0,78	
Najlepšia celková miera odpovede				
%	68	59	47	51
(95 % CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Miera pravdepodobnosti (95 % CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Hodnota p	0,171		0,529	

CI = interval spoľahlivosti, OxMdG = oxaliplatina spolu s infúzne podávanými 5-FU/FA, OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie

U pacientov, ktorým bola podávaná liečba cetuximabom v kombinácii s XELOX, sa nepodarilo preukázať v cieľových ukazovateľoch súvisiacich s časom žiadne trendy svedčiace o klinickom prínose.

V štúdií došlo k značným zníženiam dávok a odkladom podávania kapecitabínu alebo oxaliplatiny, hlavne v dôsledku vyššej frekvencie výskytu hnačky v skupine s cetuximabom. Okrem toho bola ďalšia liečba poskytnutá značne nižšiemu počtu pacientov liečených cetuximabom.

FIRE-3 (prvolíniová kombinácia cetuximabu s FOLFIRI): Skúšanie FIRE-3 malo formu multicentrickej, randomizovanej štúdie fázy III skúmajúcej priamym porovnaním 5-FU, kyselinu folinovú a irinotekan (FOLFIRI) v kombinácii s cetuximabom alebo bevacizumabom u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom (mCRC) s exónom 2 génu KRAS divokého typu. Stav génov RAS bol hodnotiteľný vo vzorkách nádorov od 407 pacientov s exónom 2 génu KRAS divokého typu, čo predstavuje 69 % z celkovej populácie pacientov s exónom 2 génu KRAS divokého typu (592 pacientov). Z nich malo 342 pacientov nádory s génmi RAS divokého typu, pričom mutácie génov RAS sa zistili u 65 pacientov. Populácia s mutovanými génmi RAS pozostávajúca z týchto 65 pacientov spolu so 113 pacientmi s nádormi s mutáciami na exóne 2 génu KRAS liečenými pred zaradením do štúdie bola obmedzená na pacientov s mCRC s exónom 2 génu KRAS divokého typu.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom RAS divokého typu		Populácia s mutovaným génom RAS	
	Cetuximab a FOLFIRI	Bevacizumab a FOLFIRI	Cetuximab a FOLFIRI	Bevacizumab a FOLFIRI
	(N=171)	(N=171)	(N=92)	(N=86)
OS				
mesiace, medián	33,1	25,6	20,3	20,6
(95 % CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Hodnota p	0,011		0,60	
PFS				
mesiace, medián	10,4	10,2	7,5	10,1
(95 % CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
Hodnota p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95 % CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Miera pravdepodobnosti (95 % CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Hodnota p	0,32		0,097	

CI = interval spoľahlivosti, FOLFIRI = irinotekan spolu s infúznymi podávaniami 5-FU/FA, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie

V populácii s génom KRAS divokého typu v štúdii CALGB/SWOG 80405 (n = 1137) sa nepreukázala lepšia účinnosť liečby cetuximabom s chemoterapiou oproti liečbe bevacizumabom s chemoterapiou.

- CA225006: V tejto randomizovanej štúdii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí dostávali počiatočnú kombinovanú liečbu metastatického ochorenia vo forme oxaliplatiny spolu s fluoropyrimidínom, sa porovnávala kombinácia cetuximabu a irinotekanu (648 pacientov) s irinotekanom podávaným samostatne (650 pacientov). Po progresii ochorenia sa u 50 % pacientov zo skupiny, ktorej bol podávaný irinotekan samostatne, začala liečba látkami cielenými proti EGFR.

V celkovej populácii boli bez ohľadu na stav génu KRAS u cetuximabu podávaného spolu s irinotekanom (648 pacientov) v porovnaní so samostatne podávaným irinotekanom (650 pacientov) zaznamenané tieto výsledky: medián celkovej doby prežívania (OS) 10,71 mesiacov verzus 9,99 mesiaca (HR 0,98), medián doby prežívania bez progresie (PFSP) 4,0 mesiaca verzus 2,6 mesiaca (HR 0,69) a miera objektívnej odpovede (ORR) 16,4 % verzus 4,2 %.

Pokiaľ ide o stav génu KRAS, vzorky nádorov boli získané len od 23 % pacientov (300 z 1298). V populácii, u ktorej sa vyhodnocoval gén KRAS, malo 64 % pacientov (192) nádory s génom KRAS divokého typu a 108 pacientov mutácie génu KRAS. Na základe týchto údajov a keďže nebol prevedený žiaden nezávislý posudok zobrazovacích údajov, sa považujú výsledky týkajúce sa stavu mutácie za neinterpretovateľné.

- EMR 62 202-007: V tejto randomizovanej štúdii u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom po zlyhaní liečby metastatického ochorenia na základe irinotekanu ako poslednej liečby pred zaradením do štúdie sa porovnávala kombinácia cetuximabu a irinotekanu (218 pacientov) s monoterapiou cetuximabom (111 pacientov).

Kombinácia cetuximabu s irinotekanom v porovnaní so samostatným podávaním cetuximabu znížila celkové riziko progresie ochorenia o 46 % a výrazne zvýšila mieru objektívnej odpovede. V randomizovanej štúdii zlepšenie celkovej doby prežívania nedosiahlo štatistický význam, avšak v následnej liečbe po progresii ochorenia takmer 50 % pacientov v liečebnej skupine so samostatne podávaným cetuximabom dostávalo kombináciu cetuximabu a irinotekanu, čo mohlo ovplyvniť výsledky celkovej doby prežívania.

Cetuximab ako samostatná látka

- CA225025: Táto randomizovaná štúdia u pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, ktorí predtým absolvovali liečbu metastatického ochorenia na základe oxaliplatiny, irinotekanu a fluoropyrimidínu, porovnávala pridanie cetuximabu ako samostatnej látky pre najlepšiu podpornú liečbu (BSC - *best supportive care*) (287 pacientov) s najlepšou podpornou liečbou (285 pacientov). Podiel pacientov s nádormi s génom KRAS divokého typu v populácii pacientov, u ktorých bolo možné vyhodnotiť stav génu KRAS, bol 58 %.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Populácia s génom KRAS divokého typu		Populácia s mutovaným génom KRAS	
	Cetuximab a BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab a BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
mesiace, medián	9,5	4,8	4,5	4,6
(95% CI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Hodnota p	<0,0001		0,9522	
PFS				
mesiace, medián	3,7	1,9	1,8	1,8
(95% CI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
Rizikový pomer (95 % CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Hodnota p	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
Hodnota p	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = najlepšiu podpornú liečbu, CI = interval spoľahlivosti, ORR = miera objektívnej odpovede (pacienti s kompletnou odpoveďou alebo čiastočnou odpoveďou), OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie

Skvamocelulárny karcinóm hlavy a krku

Imunohistochemické zisťovanie expresie EGFR nebolo prevedené, pretože viac ako 90 % pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku má nádory exprimujúce EGFR.

Cetuximab v kombinácii s rádioterapiou pri lokálne pokročilom ochorení

- EMR 62 202-006: V rámci tejto randomizovanej štúdie sa u pacientov s lokálne pokročilým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku porovnávala kombinácia cetuximabu a rádioterapie (211 pacientov) so samostatne použitou rádioterapiou (213 pacientov). Cetuximab sa začal podávať jeden týždeň pred začatím rádioterapie a podával sa v dávkach uvedených v časti 4.2 až do skončenia rádioterapie.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Rádioterapia a cetuximab (N=211)		Samostatne použitá rádioterapia (N=213)	
Lokoregionálna kontrola				
mesiace, medián (95 % CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Rizikový pomer (95 % CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
Hodnota p		0,005		
OS				
mesiace, medián (95 % CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Rizikový pomer (95 % CIS)		0,73 (0,56; 0,95)		
Hodnota p		0,018		
medián sledovania, mesiace		60,0		60,1
1-ročná miera OS, % (95 % CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
2-ročná miera OS, % (95 % CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
3-ročná miera OS, % (95 % CIS)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
5-ročná miera OSP, % (95 % CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI = interval spoľahlivosti, OS = celková doba prežívania, „+“ označuje, že po ukončení nebol dosiahnutý horný limit

U pacientov s dobrou prognózou stanovenou štádiom nádoru, výkonnostným stavom podľa Karnofského (KPS) a vekom bol prínos liečby dôraznejší, keď bol k rádioterapii pridaný cetuximab. U pacientov vo veku 65 rokov a starších s KPS $\leq$ 80 nebol preukázaný žiaden klinický prínos liečby.

Použitie cetuximabu v kombinácii s chemo-rádioterapiou nebolo doteraz dostatočne skúmané. Doteraz preto nebol stanovený pomer prínosu/rizika pre túto kombináciu.

Cetuximab v kombinácii s chemoterapiou na báze platiny pri opakovanom a/alebo metastatickom ochorení

- EMR 62 202-002: V rámci tejto randomizovanej štúdie sa u pacientov s opakovaným a/alebo metastatickým skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku, ktorí zatiaľ neboli na toto ochorenie liečení chemoterapiou, porovnávala kombinácia cetuximabu a cisplatiny alebo karboplatiny s infúzne podávaným 5-fluóruuracilom (222 pacientov) s rovnakou chemoterapiou podávanou samostatne (220 pacientov). Liečba v skupine s cetuximabom sa skladala z maximálne 6 cyklov chemoterapie na báze platiny v kombinácii s cetuximabom, po ktorých nasledoval cetuximab ako udržiavacia liečba až do progresie ochorenia.

Údaje o účinnosti získané v rámci tejto štúdie sú zhrnuté v nižšie uvedenej tabuľke:

Štatistická premenná	Cetuximab a CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
mesiace, medián (95 % CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Rizikový pomer (95 % CI)		0,797 (0,644; 0,986)
Hodnota p		0,0362
PFS		
mesiace, medián (95 % CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Rizikový pomer (95 % CI)		0,538 (0,431; 0,672)
Hodnota p		< 0,0001
ORR		
% (95 % CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
Hodnota p		0,0001

CI = interval spoľahlivosti, CTX = chemoterapia na báze platiny, ORR = miera objektívnej odpovede, OS = celková doba prežívania, PFS = doba prežívania bez progresie

U pacientov s dobrou prognózou stanovenou štádiom nádoru, výkonnostným stavom podľa Karnofského (KPS) a vekom bol prínos liečby dôraznejší, keď bol k chemoterapii na báze platiny pridaný cetuximab. Na rozdiel od doby prežívania bez progresie nebol ohľadne celkovej doby prežívania preukázaný žiaden prínos liečby u pacientov vo veku 65 rokov a starších s KPS $\leq$ 80.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s cetuximabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre indikácie adenokarcinómu hrubého čreva a konečníka a karcinómu orofaryngálneho, laryngálneho alebo nosného epitelu (okrem nazofaryngálneho karcinómu alebo lymfoepiteliómu, informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika cetuximabu bola študovaná pri podávaní cetuximabu v rámci monoterapie alebo v kombinácii so sprievodnou chemoterapiou alebo rádioterapiou v rámci klinických štúdií. Intravenózne infúzie cetuximabu vykazovali farmakokinetiku závislú od dávky pri týždenných dávkach od 5 do 500 mg/m² plochy povrchu tela.

Keď sa cetuximab podával v počiatočnej dávke 400 mg/m² plochy povrchu tela, priemerný objem distribúcie bol približne ekvivalentný cievnemu priestoru (2,9 l/m² s rozsahom od 1,5 do 6,2 l/m²). Priemerná hodnota C_{max} (± štandardná odchýlka) bola 185±55 mikrogramov na ml. Priemerný klírens bol 0,022 l/h na m² plochy povrchu tela. Cetuximab má dlhý biologický polčas eliminácie s hodnotami od 70 do 100 hodín.

Keď sa cetuximab podával v týždennom dávkovacom režime (400 mg/m² úvodná dávka, po ktorej nasledovala týždenná dávka 250 mg/m²), dosiahli sérové koncentrácie cetuximabu stabilné hodnoty po troch týždňoch monoterapie cetuximabom. Priemerné najvyššie koncentrácie cetuximabu boli 155,8 mikrogramov na ml v 3. týždni a 151,6 mikrogramov na ml v 8. týždni, zatiaľ čo zodpovedajúce priemerné najnižšie koncentrácie boli 41,3 a 55,4 mikrogramov na ml, v uvedenom poradí. V štúdiu zameranej na cetuximab podávaný v kombinácii s irinotekanom bola priemerná minimálna hladina cetuximabu 50,0 mikrogramov na ml v 12. týždni a 49,4 mikrogramov na ml v 36. týždni.

Keď sa cetuximab podával v dvojtyždennom dávkovacom režime (500 mg/m² každé dva týždne), dosiahli sérové koncentrácie cetuximabu stabilné hodnoty po piatich týždňoch monoterapie cetuximabom. Priemerná najvyššia koncentrácia cetuximabu bola 297 mikrogramov na ml v 5. týždni, zatiaľ čo zodpovedajúca priemerná najnižšia koncentrácia bola 31,0 mikrogramov na ml.

Boli popísané rôzne procesy podieľajúce sa na metabolizme protilátok. Vo všetkých týchto procesoch dochádza k biodegradácii protilátok na menšie molekuly, t.j. malé peptidy alebo aminokyseliny.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

Integrovaná analýza všetkých klinických štúdií ukázala, že na charakteristické farmakokinetické vlastnosti cetuximabu nemá vplyv rasa, vek, pohlavie či stav obličiek alebo pečene.

Doteraz boli klinicky skúmaní len pacienti s adekvátnou funkciou obličiek a pečene (sérový kreatinín ≤ 1,5-násobok, transaminázy ≤ 5-násobok a bilirubín ≤ 1,5-násobok hornej hranice normy).

Pediatrická populácia

V štúdiu fázy I u pediatrických pacientov (1 - 18 rokov) s refraktérnymi solidnými tumormi sa cetuximab podával v kombinácii s irinotekanom. Farmakokinetické výsledky boli porovnateľné s výsledkami u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Kožné zmeny závislé od dávok, ktorých hodnoty začínajú na hodnotách dávok zodpovedajúcich tým, ktoré sa používajú u ľudí, predstavovali hlavné nálezy pozorované v štúdiách toxicity na opiciach druhu Cynomolgus (štúdiá chronickej toxicity pri opakovaných dávkach a štúdiá embryofetálneho vývoja).

Štúdia embryofetálnej toxicity na opiciach druhu *Cynomolgus* neodhalila žiadne známky teratogenity. Avšak v závislosti od dávky sa pozoroval zvýšený výskyt potratov.

Predklinické údaje o genotoxicite a lokálnej tolerancii vrátane náhodného podania iným spôsobom ako určenou infúziou neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Neboli vykonané žiadne oficiálne štúdie na zvieratách za účelom zistenia karcinogénneho potenciálu cetuximabu ani za účelom stanovenia jeho vplyvov na mužskú a ženskú plodnosť.

Toxické štúdie pri súčasnom podaní cetuximabu a chemoterapeutík neboli vykonané.

Doteraz nie sú získané žiadne predklinické údaje o efekte cetuximabu na hojenie rán. Avšak v predklinických modeloch procesov hojenia rán preukázali EGFR selektívne inhibítory tyrozínkinázy spomalenie hojenia rán.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Glycín
Polysorbát 80
Monohydrát kyseliny citrónovej
Hydroxid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita Erbituxu 5 mg/ml pri používaní bola preukázaná pre 48 hodín pri 25°C, ak sa roztok pripraví podľa popisu v časti 6.6.

Erbitux neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky alebo baktériostatické látky. Z mikrobiologického hľadiska by liek mal byť použitý okamžite po otvorení. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uskladnenia a podmienky skladovania zodpovedá používateľ. Za normálnych okolností by to nemalo byť dlhšie ako 24 hodín pri 2°C – 8°C pokiaľ otvorenie nebolo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2°C – 8°C).

Podmienky na uchovávanie po otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml alebo 100 ml roztoku v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) a tesnením (hliník/polypropylén).

1 balenie je 1 injekčná liekovka.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti injekčných liekoviek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Erbitux môže byť podávaný pomocou infúzie samospádom, infúznej pumpy alebo injekčnej pumpy. Pre infúziu sa musí použiť samostatná infúzna súprava, ktorá musí byť po skončení infúzie prečistená sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilný

- s vakmi z polyetylénu (PE), etylvinylacetátu (EVA) alebo polyvinylchloridu (PVC),
- s infúznymi súpravami z polyetylénu (PE), polyuretánu (PUR), etylvinylacetátu (EVA), polyolefínového termoplastu (TP) alebo polyvinylchloridu (PVC),
- s polypropylénovými (PP) injekčnými striekačkami pre injekčnú pumpu.

Pozornosť sa musí venovať zabezpečeniu aseptickkej manipulácie počas prípravy roztoku.

Erbitux 5 mg/ml musí byť pripravený nasledovným spôsobom:

- Podávanie infúznou pumpou alebo infúziou samospádom (zriedený sterilným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)): Vezmite infúzny vak príslušnej veľkosti so sterilným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Príslušný objem roztoku chloridu sodného odoberte z infúzneho vaku použitím vhodnej sterilnej injekčnej striekačky a ihly. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku a nasadte vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Preneste Erbitux do pripraveného infúzneho vaku. Opakujte tento proces, kým sa nedosiahne vypočítaný objem. Pripojte infúznu súpravu a pred začatím infúzie do nej naneste zriedený Erbitux. Na podávanie použite infúziu samospádom alebo infúznu pumpu. Nastavte a kontrolujte prietok, ako je vysvetlené v časti 4.2.
- Podávanie infúznou pumpou alebo infúziou samospádom (v nezriedenom stave): Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku (minimálne 50 ml) a nasadte vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Preneste Erbitux do sterilnej vyprázdnenej nádoby alebo vaku. Opakujte tento postup, kým sa nedosiahne vypočítaný objem. Pripojte infúznu súpravu a pred začatím infúzie do nej naneste Erbitux. Nastavte a kontrolujte prietok, ako je to vysvetlené v časti 4.2.
- Podávanie injekčnou pumpou: Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku a nasadte vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Odstráňte ihlu a vložte injekčnú striekačku do injekčnej pumpy. Pripojte infúznu súpravu k injekčnej striekačke, nastavte a skontrolujte prietok, ako je vysvetlené v časti 4.2 a začnite infúziu po počiatočnom nanesení Erbituxu alebo sterilného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do súpravy. V prípade potreby opakujte tento proces, kým sa nedosiahne vypočítaný objem.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. jún 2004

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. jún 2009

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

MM/RRRR

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
Nemecko

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Str. 250
64293 Darmstadt
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Erbitux 5 mg/ml infúzny roztok
Cetuximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg cetuximabu (5 mg/ml).
Každá 100 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg cetuximabu (5 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Chlorid sodný, glycín, polysorbát 80, monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný, voda na injekciu

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny roztok
1 injekčná liekovka so 100 mg/20 ml
1 injekčná liekovka s 500 mg/100 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Erbitux 5 mg/ml infúzny roztok
Cetuximab
Intravenózne použitie.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. INÉ

Uchovávať v chladničke.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Holandsko

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Erbitux 5 mg/ml infúzny roztok cetuximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Erbitux a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Erbitux
3. Ako používať Erbitux
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Erbitux
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Erbitux a na čo sa používa

Čo je Erbitux

Erbitux obsahuje cetuximab, monoklonálnu protilátku. Monoklonálne protilátky sú bielkoviny, ktoré špecificky rozpoznávajú a viažu sa na iné osobité bielkoviny nazývané antigény. Cetuximab sa viaže na epidermálny receptor rastového faktoru (EGFR), antigén na povrchu určitých rakovinových buniek. EGFR aktivuje bielkoviny nazývané RAS. Bielkoviny RAS hrajú dôležitú rolu v dráhe EGFR – komplexnej signálovej kaskáde, ktorá sa zúčastňuje na rozvoji a progresii rakoviny. V dôsledku tejto väzby rakovinová bunka už naďalej nemôže dostávať informácie, ktoré potrebuje pre svoj rast, vývoj a metastázovanie.

Na čo sa Erbitux používa

Erbitux sa používa na liečbu dvoch typov karcinómov:

- metastatického karcinómu hrubého čreva. U týchto pacientov sa Erbitux používa samostatne alebo v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi.
- určitého typu karcinómu hlavy a krku (skvamocelulárneho karcinómu). U týchto pacientov sa Erbitux používa v kombinácii s rádioterapiou alebo s inými protirakovinovými liekmi.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Erbitux

Nepoužívajte Erbitux

Nepoužívajte Erbitux, keď ste precitlivенý (alergický) na cetuximab alebo niektorú z ďalších zložiek Erbituxu.

Pred začatím liečby metastatického karcinómu hrubého čreva váš lekár vykoná test vašich rakovinových buniek s cieľom zistiť, či obsahujú normálne (divoký typ) alebo mutantné formy génov RAS. Ak vaše rakovinové bunky obsahujú mutantné formy génov RAS, Erbitux vám nesmie byť podaný v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi obsahujúcimi oxaliplatinu.

Upozornenia a opatrenia

Ak nerozumiete niektorým z nasledujúcich informácií, predtým, ako začnete používať Erbitux, obráťte sa na svojho lekára.

Erbitux môže spôsobiť vedľajšie účinky súvisiace s infúziou. Takéto reakcie môžu mať alergickú povahu. Podrobnosti si prečítajte v kapitole „Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou“ v časti 4, pretože môžu mať pre vás závažné dôsledky vrátane život ohrozujúcich stavov. Tieto vedľajšie účinky sa obvykle vyskytujú počas infúzie, do 1 hodiny po infúzii a niekedy aj po tomto intervale. Na rozpoznanie včasných príznakov takých účinkov sa bude pravidelne kontrolovať váš stav, kým budete dostávať každú infúziu Erbituxu a po dobu najmenej 1 hodiny potom. Pravdepodobnosť výskytu závažných alergických reakcií je vyššia, ak ste alergický na červené mäso, poštípacie kliešťom alebo ak ste mali pozitívne výsledky na niektoré protilátky (zistené pomocou testu). Váš lekár s vami prediskutuje vhodné opatrenia.

Erbitux môže spôsobovať vedľajšie účinky na kožu. Váš lekár s vami prediskutuje, či môžete potrebovať akékoľvek preventívne opatrenia alebo skorú liečbu. Prečítajte si aj podrobnosti v odseku „Vedľajšie účinky na kožu“ v časti 4, pretože niektoré kožné reakcie môžu mať pre vás závažné dôsledky vrátane stavov ohrozujúcich život.

Ak máte problémy so srdcom, váš lekár s vami prediskutuje, či môžete dostať Erbitux v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, najmä ak máte 65 rokov alebo viac. Erbitux môže mať vedľajšie účinky na oči. Ak máte akútne alebo zhoršujúce sa problémy s očami, ako napríklad rozmazané videnie, bolesť očí, červené oči alebo veľmi suché oči, ak ste mali takéto problémy v minulosti alebo ak používate kontaktné šošovky, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár s vami prediskutuje potrebu konzultácie s odborným lekárom.

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s protirakovinovými liekmi vrátane platiny, je viac pravdepodobné, že budete mať znížený počet bielych krviniek. Váš lekár bude preto sledovať stav vašej krvi a váš celkový stav na známky infekcie (pozri tiež „Vedľajšie účinky v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi“ v časti 4).

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi vrátane fluoropyrimidínov, môžu sa pravdepodobnejšie vyskytnúť problémy so srdcom, ktoré môžu ohrozovať život. Váš lekár s vami prekonzultuje, či môžete potrebovať nejaký špecifický dohľad (pozri tiež „Vedľajšie účinky v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi“ v časti 4).

Deti a dospievajúci

Použitie Erbituxu sa netýka detí a dospievajúcich.

Iné lieky a Erbitux

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo

Ak ste tehotná alebo ak nepoužívate spoľahlivú antikoncepciu (poradte sa so svojím lekárom, ak si nie ste istá), povedzte to lekárovi. Váš lekár s vami potom prediskutuje riziká a prínos používania Erbituxu v týchto situáciách.

Dojčenie

Nedojčíte vaše dieťa počas doby, kedy ste liečená Erbituxom a dva mesiace po poslednej dávke.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nevedzte vozidlá a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, ak zbadáte symptómy súvisiace s liečbou, ktoré majú vplyv na vašu schopnosť koncentrácie a reagovania.

3. Ako používať Erbitux

Lekár so skúsenosťami s používaním protirakovinových liekov bude dozerat' na vašu liečbu Erbituxom. Počas každej infúzie a aspoň po dobu 1 hodiny po jej skončení bude váš stav pravidelne kontrolovaný za účelom zistenia včasných príznakov možných vedľajších účinkov súvisiacich s infúziou.

Pred liečbou

Pred prvou dávkou dostanete protialergický liek za účelom zníženia rizika alergickej reakcie. Váš lekár rozhodne, či je táto predliečba nevyhnutná aj pre nasledujúce dávky.

Dávkovanie a podávanie

Erbitux sa obvykle podáva infúziou do žily. Váš lekár vám vypočíta správnu dávku Erbituxu. Dávka Erbituxu závisí od plochy povrchu vášho tela a od toho, či Erbitux dostávate raz za týždeň alebo raz za dva týždne.

Týždenná infúzia na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Prvá dávka (400 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas doby približne 2 hodín. Každá nasledujúca dávka (250 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou približne 1 hodinu.

Infúzia podávaná každé dva týždne na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, ak sa používa v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, a metastatického karcinómu hrubého čreva:
Dávka Erbituxu (500 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas približne 2 hodín.

Podrobné pokyny pre vášho lekára alebo vašu zdravotnú sestru o tom, ako pripraviť infúziu Erbituxu, sú uvedené na konci tejto písomnej informácie (pozri „Pokyny na zaobchádzanie“).

Trvanie liečby

Erbitux sa obvykle podáva infúziou jedenkrát do týždňa. Trvanie liečby sa môže v závislosti od ochorenia a u rôznych osôb líšiť a váš lekár preto s vami prediskutuje, ako dlho budete Erbitux dostávať.

Kombinácia s inými protirakovinovými liekmi

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, musia byť tieto lieky podávané najskôr 1 hodinu po skončení infúzie Erbituxu.

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s rádioterapiou, začne sa liečba Erbituxom zvyčajne jeden týždeň pred začatím rádioterapie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Medzi hlavné vedľajšie účinky Erbituxu patria vedľajšie účinky súvisiace s infúziou a vedľajšie účinky na pokožku:

Vedľajšie účinky súvisiace s infúziou

U viac ako 10 zo 100 pacientov je pravdepodobnosť výskytu vedľajších účinkov súvisiacich s infúziou. U viac ako 1 zo 100 pacientov budú tieto vedľajšie účinky pravdepodobne závažné. Takéto reakcie môžu mať alergickú povahu. Obvykle sa vyskytujú počas infúzie, do 1 hodiny po infúzii a niekedy aj po tomto intervale.

Medzi mierne alebo stredne závažné vedľajšie účinky súvisiace s infúziou patria:

- horúčka
- zimnica
- závrat
- ťažkosti s dýchaním

Ak sa u vás vyskytnú takéto príznaky, prosím čo najskôr informujte svojho lekára. Váš lekár môže zvážiť zníženie rýchlosti podávania infúzie Erbituxu na zvládnutie týchto symptómov.

Medzi závažné vedľajšie účinky súvisiace s infúziou patria:

- prudko sa vyvíjajúce závažné ťažkosti s dýchaním
- žihľavka
- omdlievanie
- bolesti hrudníka (príznak vedľajšieho účinku na vaše srdce)

Ak sa u vás vyskytnú takéto príznaky, ihneď kontaktujte lekára. Tieto vedľajšie účinky môžu mať vážne následky, v zriedkavých prípadoch vrátane stavov ohrozujúcich život a vyžadujú si okamžitú pozornosť. Liečba s Erbituxom musí byť v takomto prípade zastavená.

Vedľajšie účinky na koži

U viac než 80 zo 100 pacientov sa pravdepodobne vyskytnú vedľajšie účinky, ktoré sa prejavujú na koži. Asi u 15 zo 100 pacientov budú tieto poruchy kože pravdepodobne závažné. Väčšina týchto vedľajších účinkov sa vyvinie počas prvých troch týždňov liečby. Po ukončení liečby s Erbituxom časom obvykle ustúpia.

Medzi hlavné vedľajšie účinky na koži patria:

- zmeny na koži podobné akné
- svrbenie
- suchá koža
- šupinovité odlupovanie kože
- nadmerné ochlpenie
- poruchy nechtov, napr. zapálenie nechťového lôžka

Vo veľmi zriedkavých prípadoch (môžu postihnúť až 1 z 10 000 ľudí) sa môže u pacientov vyskytnúť tvorba pľuzgierikov alebo olupovanie kože, čo môže naznačovať závažnú kožnú reakciu nazývanú „Stevensov-Johnsonov syndróm“. **Ak sa u vás vyskytnú tieto symptómy, ihneď kontaktujte lekára,** pretože tieto príznaky môžu mať závažné dôsledky, vrátane život ohrozujúcich stavov.

Ak spozorujete iné rozsiahle kožné zmeny, prosím čo najskôr informujte svojho lekára, pretože môže byť potrebné zmeniť dávku Erbituxu alebo čas medzi infúziami. Váš lekár rozhodne, či sa liečba musí ukončiť, ak sa kožné reakcie znovu objavujú po niekoľkých zníženiach dávky.

Ak spozorujete, že sa zhorší stav už predtým postihnutých oblastí kože, ihneď kontaktujte lekára, najmä ak sa vyskytnú aj všeobecné príznaky infekcie, ako napríklad horúčka a únava. Tieto príznaky môžu byť známkami kožnej infekcie, ktorá môže mať závažné dôsledky, vrátane život ohrozujúcich stavov.

Vedľajšie účinky na pľúca

V menej častých prípadoch (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) sa môže u pacientov vyskytnúť zápal pľúc (nazývaný intersticiálne ochorenie pľúc), ktorý môže mať vážne následky vrátane stavov ohrozujúcich život.

Ak spozorujete symptómy, ako je výskyt alebo zhoršenie ťažkostí s dýchaním, ihneď kontaktujte lekára, najmä ak sa vyskytnú aj kašeľ alebo horúčka. Váš lekár rozhodne, či sa liečba musí ukončiť.

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí)

- zápal sliznice čreva, úst a nosa (v niektorých prípadoch závažný), ktorý môže u niektorých pacientov viesť ku krvácaniu z nosa
- pokles hladiny horčíka v krvi
- zvýšenie hladín niektorých pečenných enzýmov v krvi

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 až 10 ľudí)

- bolesť hlavy
- únava
- zápal a sčervenanie oka
- hnačka
- dehydratácia, ktorá môže byť spôsobená hnačkou alebo zníženým príjmom tekutín
- nevoľnosť
- vracanie
- strata chuti do jedla spôsobujúca chudnutie
- pokles hladiny vápnika v krvi

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí)

- krvné zrazeniny v žilách nôh
- krvné zrazeniny v pľúcach
- zápal očného viečka alebo spojovky

Vedľajšie účinky, ktorých frekvencia nie je známa (z dostupných údajov)

- zápal mozgových blán (aseptická meningitída)

Vedľajšie účinky v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa môžu vyskytnúť, môžu súvisieť aj s kombinovanou liečbou alebo inými liekmi. Preto sa prosím uistite, že ste si prečítali aj písomnú informáciu k ostatným liekom.

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s protirakovinovými liekmi vrátane platiny, je viac pravdepodobné, že budete mať znížený počet bielych krviniek. To môže viesť ku komplikáciám spôsobeným infekciou, vrátane život ohrozujúcich stavov, najmä ak sa u vás vyskytnú kožné reakcie, zápal sliznice čriev a úst alebo hnačka. **Preto ak sa u vás vyskytnú všeobecné príznaky infekcie, ako napríklad horúčka a únava, prosím ihneď kontaktujte lekára.**

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s protirakovinovým liekom obsahujúcim fluoropyrimidíny, je pravdepodobnejšie, že sa u vás vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky súvisiace s týmto liekom:

- bolesť v hrudníku
- srdcový záchvat
- zlyhanie srdca
- sčervenanie a opuch dlaní alebo chodidiel, čo môže spôsobovať odlupovanie kože (syndróm ruka-noha)

Ak dostávate Erbitux v kombinácii s liečbou ožarovaním, niektoré z vedľajších účinkov, ktoré sa môžu u vás vyskytnúť, môžu súvisieť aj s touto kombinovanou liečbou, ako napríklad:

- zápal sliznice čriev a úst
- kožné reakcie typické pre liečbu ožarovaním
- problémy s prehĺtaním
- pokles počtu bielych krviniek

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Erbitux

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2°C – 8°C).

Po otvorení je Erbitux určený na okamžité použitie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Erbitux obsahuje

- Liečivo je cetuximab.
Každý ml infúzneho roztoku obsahuje 5 mg cetuximabu.
Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 100 mg cetuximabu.
Každá 100 ml injekčná liekovka obsahuje 500 mg cetuximabu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, glycín, polysorbát 80, monohydrát kyseliny citrónovej, hydroxid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Erbitux a obsah balenia

Erbitux 5 mg/ml infúzny roztok je dodávaný v injekčných liekovkách obsahujúcich 20 ml alebo 100 ml.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti injekčných liekoviek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu/>.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na zaobchádzanie

Erbitux môže byť podávaný pomocou infúzie samospádom, infúznej pumpy alebo injekčnej pumpy. Keďže Erbitux je kompatibilný iba so sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), nesmie sa kombinovať s inými intravenózne podávanými liekmi. Pre infúziu sa musí použiť samostatná infúzna súprava, ktorá musí byť po skončení infúzie prečistená sterilným injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilný

- s vakmi z polyetylénu (PE), etylvinylacetátu (EVA) alebo polyvinylchloridu (PVC),
- s infúznymi súpravami z polyetylénu (PE), polyuretánu (PUR), etylvinylacetátu (EVA), polyolefinového termoplastu (TP) alebo polyvinylchloridu (PVC),
- s polypropylénovými (PP) injekčnými striekačkami pre injekčnú pumpu.

Erbitux 5 mg/ml je pri teplote 25°C chemicky a fyzicky stabilný po dobu maximálne 48 hodín, ak sa roztok pripraví podľa popisu uvedeného ďalej. Keďže však neobsahuje žiadnu antimikrobiálnu konzervačnú alebo baktériostatickú látku, je určený pre okamžité použitie. Pri príprave infúzie sa musí venovať pozornosť aseptickému zaobchádzaniu. Erbitux 5 mg/ml sa musí pripraviť nasledovne:

- Podávanie infúznou pumpou alebo infúziou samospádom (zriedený sterilným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %)): Vezmite infúzny vak príslušnej veľkosti so sterilným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Príslušný objem roztoku chloridu sodného odoberte z infúzneho vaku použitím vhodnej sterilnej injekčnej striekačky a ihly. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku a nasadte vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Preneste Erbitux do pripraveného infúzneho vaku. Opakujte tento postup, kým sa nedosiahne vypočítaný objem. Pripojte infúznú súpravu a pred začatím infúzie do nej naneste zriedený Erbitux. Na podávanie použite infúziu samospádom alebo infúznou pumpu.

Týždenná infúzia na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Prvá dávka (400 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas doby približne 2 hodín. Každá nasledujúca dávka (250 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas približne 1 hodiny s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.

Infúzia podávaná každé dva týždne na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, ak sa používa v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Počiatočná dávka a následné dávky (500 mg/m² plochy povrchu tela) sa podávajú infúziou počas približne 2 hodín s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.

- Podávanie infúznou pumpou alebo infúziou samospádom (v nezriedenom stave): Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku (minimálne 50 ml) a nasad'te vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Preneste Erbitux do sterilnej vyprázdnenej nádoby alebo vaku. Opakujte tento postup, kým sa nedosiahne vypočítaný objem. Pripojte infúznú súpravu a pred začatím infúzie do nej naneste Erbitux.

Týždenná infúzia na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Prvá dávka (400 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas doby približne 2 hodín. Každá nasledujúca dávka (250 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas približne 1 hodiny s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.

Infúzia podávaná každé dva týždne na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, ak sa používa v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Počiatočná dávka a následné dávky (500 mg/m² plochy povrchu tela) sa podávajú infúziou počas približne 2 hodín s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.

- Podávanie injekčnou pumpou: Vypočítajte požadovaný objem Erbituxu. Vezmite vhodnú sterilnú injekčnú striekačku a nasad'te vhodnú ihlu. Natiahnite požadovaný objem Erbituxu z injekčnej liekovky. Odstráňte ihlu a vložte injekčnú striekačku do injekčnej pumpy. Pripojte infúznú súpravu k injekčnej striekačke a začnite infúziu po počiatočnom nanesení Erbituxu alebo sterilného roztoku chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do súpravy. Opakujte tento proces, kým sa nedosiahne vypočítaný objem.

Týždenná infúzia na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Prvá dávka (400 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas doby približne 2 hodín. Každá nasledujúca dávka (250 mg/m² plochy povrchu tela) je podávaná infúziou počas približne 1 hodiny s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.

Infúzia podávaná každé dva týždne na liečbu skvamocelulárneho karcinómu hlavy a krku, ak sa používa v kombinácii s inými protirakovinovými liekmi, a metastatického karcinómu hrubého čreva:

Počiatočná dávka a následné dávky (500 mg/m² plochy povrchu tela) sa podávajú infúziou počas približne 2 hodín s rýchlosťou infúzie neprevyšujúcou 10 mg/min.