

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg cetuksymabu.

Każda 20-mililitrowa fiolka zawiera 100 mg cetuksymabu.

Każda 100-mililitrowa fiolka zawiera 500 mg cetuksymabu.

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁, uzyskanym z linii komórkowych ssaków (Sp2/0) metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dzikiego

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie,
- w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX,
- w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatynie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu.

Szczegóły, patrz punkt 5.1.

Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi

- w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie,
- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Erbitux musi być podawany pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. W czasie wlewu i przynajmniej przez godzinę po jego zakończeniu konieczne jest ściśle monitorowanie stanu pacjenta. Musi być zapewniona dostępność sprzętu resuscytacyjnego.

Dawkowanie

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą 250 mg cetuksymabu na m² pc.

Rak jelita grubego

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typu dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksony 2, 3 i 4) (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi

U pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zaleca się rozpoczęcie leczenia cetuksymabem jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowanie leczenia cetuksymabem do zakończenia okresu radioterapii.

U pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie, a następnie jako leczenie podtrzymujące aż do progresji choroby (patrz punkt 5.1). Nie wolno podawać chemioterapii wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (patrz punkt 4.4).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z wcześniej istniejącymi zaburzeniami hematologicznymi (patrz punkt 4.4).

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawkowania, jednakże dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności cetuksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniu fazy I nie ujawniono nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania u dzieci i młodzieży.

Stosowanie cetuksymabu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w dopuszczonych wskazaniach.

Sposób podawania

Erbitux 5 mg/ml jest podawany dożylnie przez zestaw dostępu dożylnego za pomocą pompy infuzyjnej, wlewu kroplowego lub pompy strzykawkowej (patrz instrukcja stosowania, punkt 6.6).

W przypadku dawki początkowej zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Zalecany czas wlewu kolejnych cotygodniowych dawek wynosi 60 minut. Maksymalna szybkość wlewu nie może być większa niż 10 mg na minutę.

4.3 Przeciwwskazania

Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie.

Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią zawierającą oksaliplatynę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. *metastatic colorectal cancer*, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznan (patrz również punkt 4.4).

Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków lub radioterapii.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego

Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z podaniem wlewu dożylnego, szybkość wlewu może być zmniejszona. Zaleca się utrzymanie zmniejszonej szybkości wlewu we wszystkich kolejnych wlewach.

U pacjentów leczonych cetuksymabem stwierdzano ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (patrz punkt 4.8). Objawy zwykle pojawiały się w czasie pierwszego wlewu i do 1 godziny po zakończeniu wlewu, ale mogą wystąpić po kilku godzinach lub podczas kolejnych wlewów. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia późnych reakcji i pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy związane z podaniem wlewu dożylnego. Wystąpienie ciężkiej reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego wymaga natychmiastowego i ostatecznego zakończenia leczenia cetuksymabem i może pociągać za sobą konieczność leczenia doraźnego.

Zalecana jest szczególna uwaga w przypadku pacjentów o obniżonym stanie sprawności i z współistniejącą chorobą sercowo-płucną.

Zaburzenia oddechowe

Zanotowano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, których większość występowała u pacjentów w populacji japońskiej. W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

Reakcje skórne

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które mogą stać się ciężkie, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią. Zwiększone jest ryzyko wystąpienia wtórnych infekcji (głównie bakteryjnych) i zgłaszano przypadki gronkowcowego zespołu oparzonej skóry, martwiczego zapalenia powięzi i posocznicy, w niektórych przypadkach kończących się zgonem (patrz punkt 4.8).

Reakcje skórne występują bardzo często i może być konieczne przerwanie lub zakończenie leczenia. Zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej należy rozważyć profilaktyczne zastosowanie doustnych tetracyklin (6 – 8 tygodni) i miejscowe zastosowanie 1% kremu z hydrokortyzonem ze środkiem nawilżającym. W leczeniu reakcji skórnych stosowano miejscowo kortykosteroidy o średnim lub silnym działaniu lub doustne tetracykliny.

Jeżeli u pacjenta wystąpi nietolerowalna lub ciężka reakcja skórna (\geq stopień 3. według klasyfikacji działań niepożądanych CTCAE; ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), leczenie cetuksymabem musi być przerwane. Leczenie można wznowić tylko wtedy, gdy reakcja skórna zmniejszy się do stopnia 2.

Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz pierwszy, leczenie można wznowić bez zmiany dawki.

W przypadku, gdy ciężkie zmiany skórne wystąpią po raz drugi i trzeci, leczenie cetuksymabem musi być przerwane. Jeżeli reakcja zmniejszy się do stopnia 2., można wznowić leczenie mniejszą dawką (200 mg/m² po drugim i 150 mg/m² po trzecim wystąpieniu ciężkich reakcji skórnych).

Jeżeli ciężka reakcja skórna wystąpi po raz czwarty lub nie zmniejszy się do stopnia 2. w czasie przerwy w leczeniu, konieczne jest definitywne zaprzestanie leczenia cetuksymabem.

Zaburzenia elektrolitowe

Stopniowe zmniejszanie się stężenia magnezu w surowicy występuje często i może prowadzić do ciężkiej hipomagnezemia. Hipomagnezemia ustępuje po zaprzestaniu podawania cetuksymabu. Dodatkowo może rozwinąć się hipokaliemia w następstwie biegunki. Może również wystąpić hipokalcemia; w szczególności w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej hipokalcemii może być większa.

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia cetuksymabem zaleca się oznaczanie stężenia elektrolitów w surowicy. W razie konieczności zalecane jest uzupełnienie elektrolitów.

Neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami

Pacjenci otrzymujący cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie są bardziej zagrożeni wystąpieniem ciężkiej neutropenii, która może prowadzić do późniejszych powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc lub posocznica. U takich pacjentów zalecana jest dokładna obserwacja, w szczególności w przypadku pacjentów, u których występują zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej lub biegunka, które mogą ułatwić wystąpienie zakażeń (patrz punkt 4.8).

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

W leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi oraz raka jelita grubego obserwowano zwiększoną częstość występowania ciężkich i czasami śmiertelnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów wynikłych z leczenia. W niektórych badaniach obserwowano związek z wiekiem ≥ 65 lat lub stanem sprawności. Podczas przepisywania cetuksymabu należy uwzględnić choroby sercowo-naczyniowe i stan sprawności pacjentów i jednocześnie podawanie związków kardi toksycznych, takich jak fluoropirymidyny.

Zaburzenia oka

Pacjenci z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi wskazującymi na zapalenie rogówki, takimi jak zaostrenie lub nasilenie: zapalenia oka, łzawienia, wrażliwości na światło, niewyraźnego widzenia, bólu lub zaczerwienienia oka, powinni zostać niezwłocznie skierowani do okulisty.

Jeśli diagnoza wrzodziejącego zapalenia rogówki zostanie potwierdzona, podawanie cetuksymabu powinno zostać przerwane lub zaprzestane. Jeśli zostanie rozpoznane zapalenie rogówki, należy bardzo uważnie rozważyć korzyści i ryzyko wynikające z kontynuowania leczenia.

Cetuksymab należy stosować ostrożnie u pacjentów z zapaleniem rogówki, wrzodziejącym zapaleniem rogówki lub ciężką postacią suchego oka w wywiadzie. Używanie soczewek kontaktowych jest także czynnikiem ryzyka zapalenia rogówki i wrzodziejącego zapalenia rogówki.

Pacjenci z rakiem jelita grubego z nowotworami z mutacją genów RAS

Cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genów RAS lub u których status genów RAS jest nieznan. Wyniki badań klinicznych pokazują negatywny stosunek korzyści i ryzyka w przypadku nowotworów z mutacjami

genów RAS. U tych pacjentów obserwowano ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) zwłaszcza w przypadku podawania jako uzupełnienia schematu FOLFOX4 (patrz punkt 5.1).

Podobne wyniki zgłaszano również w przypadku podawania cetuksymabu jako uzupełnienia schematu XELOX w skojarzeniu z bewacizumabem (CAIRO2). Jednak w tym badaniu nie wykazano również dodatniego wpływu na PFS oraz OS u pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego.

Szczególne grupy pacjentów

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy, aktywność aminotransferaz ≤ 5 razy niż wartość górnej granicy normy i stężenia bilirubiny we krwi $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy).

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania cetuksymabu u pacjentów z co najmniej jednym następującym zaburzeniem parametrów laboratoryjnych:

- hemoglobina < 9 g/dl
- liczba leukocytów $< 3\ 000/\text{mm}^3$
- bezwzględna liczba neutrofilów $< 1\ 500/\text{mm}^3$
- liczba płytek krwi $< 100\ 000/\text{mm}^3$

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z radioterapią u pacjentów z rakiem jelita grubego.

Dzieci i młodzież

Nie określono skuteczności cetuksymabu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. W badaniu fazy I nie ujawniono nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem stosowania u dzieci i młodzieży.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stop (erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

W skojarzeniu z kapecytabiną i oksaliplatyną (XELOX) częstość występowania ciężkiej biegunki może ulec zwiększeniu.

Specjalne badanie interakcji wykazało, że charakterystyczne cechy farmakokinetyczne cetuksymabu pozostają niezmienione po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki irynotekanu ($350\ \text{mg}/\text{m}^2$ pc.). Podobnie farmakokinetyka irynotekanu nie ulega zmianie podczas jednoczesnego podania cetuksymabu.

Nie przeprowadzono innych specjalnych badań dotyczących interakcji z cetuksymabem u ludzi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

EGFR bierze udział w rozwoju płodu. Ograniczone obserwacje na zwierzętach wskazują na przenikanie cetuksymabu przez łożysko, inne przeciwciała IgG₁ mogą przenikać przez barierę łożyskową. Dane z badań na zwierzętach nie wykazały dowodów na teratogenność. W zależności od dawki, obserwowano jednak częstsze przypadki poronienia (patrz punkt 5.3). Nie są dostępne wystarczające dane pochodzące od kobiet w ciąży i karmiących piersią.

Stosowanie preparatu Erbitux w ciąży lub u kobiet niestosujących odpowiedniej antykoncepcji zaleca się jedynie wtedy, gdy potencjalna korzyść z zastosowanego leczenia dla matki, uzasadnia potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie zaleca się karmienia piersią w czasie leczenia preparatem Erbitux i przez dwa miesiące po podaniu ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy cetuksymab przenika do mleka matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu cetuksymabu na płodność u ludzi. Wpływ na płodność samców i samic nie był oceniony w formalnych badaniach na zwierzętach (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli u pacjentów wystąpią związane z leczeniem objawy wpływające na zdolność koncentracji i reakcji, zaleca się, aby do czasu ich ustąpienia nie prowadzili pojazdów i nie obsługiwali maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Głównymi działaniami niepożądanymi cetuksymabu są reakcje skórne, które występują u ponad 80% pacjentów, hipomagnezemia, która występuje u ponad 10% pacjentów i reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, które występują z łagodnymi lub umiarkowanymi objawami u ponad 10% pacjentów i z ciężkimi objawami u ponad 1% pacjentów.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość występowania nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Gwiazdka (*) wskazuje, że dodatkowe informacje na temat danego działania niepożądanego są podane pod tabelą.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:

Często:

hipomagnezemia (patrz punkt 4.4).

odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej; hipokalcemia (patrz punkt 4.4); jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy.
Częstość występowania nieznana: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia oka

Często: zapalenie spojówek.
Niezbym często: zapalenie powiek, zapalenie rogówki.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbym często: zakrzepica żył głębokich.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbym często: zator tętnicy płucnej, śródmiąższowa choroba płuc.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, nudności, wymioty.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: reakcje skórne*.
Bardzo rzadko: Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka.
Częstość występowania nieznana: nadkażenia zmian skórnych*.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego*; zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krawawienia z nosa.
Często: ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego*, zmęczenie.

Dodatkowe informacje

Nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w działaniach niepożądanych w zależności od płci.

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego

Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego są bardzo częste i obejmują objawy takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność, występujące wkrótce po podaniu cetuksymabu we wlewie, zwłaszcza przy pierwszym wlewie cetuksymabu.

Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, rzadko kończące się zgonem. Reakcje te zwykle pojawiają się w czasie pierwszego wlewu cetuksymabu i do 1 godziny po jego zakończeniu, ale mogą wystąpić po kilku godzinach lub w czasie następnych infuzji. Chociaż wywołujący je mechanizm nie został poznany, niektóre z tych reakcji mogą mieć podłoże

anafilakoidalne lub anafilaktyczne i mogą obejmować objawy takie jak skurcz oskrzeli, pokrzywka, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utrata przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca.

Postępowanie kliniczne w przypadku wystąpienia reakcji związanych z podaniem wlewu dożylnego, patrz punkt 4.4.

Reakcje skórne

Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Zmiany skórne wywoływane przez cetuksymab mogą predysponować pacjentów do nadkażeń (np. *S. aureus*), które mogą prowadzić do dalszych powikłań, np. zapalenia tkanki łącznej, róży lub - potencjalnie - kończących się zgonem, gronkowcowego zespołu oparzonej skóry (ang. *staphylococcal scalded skin syndrome*), martwiczego zapalenia powięzi lub posocznicy.

Leczenie skojarzone

W przypadku stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z chemioterapeutykami należy zapoznać się również z informacją dotyczącą danego leku.

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie częstość występowania ciężkiej leukopenii lub ciężkiej neutropenii może być większa, co może prowadzić do większego współczynnika powikłań wywołanych zakażeniami, takich jak neutropenia z gorączką, zapalenie płuc i posocznica, w porównaniu z chemioterapią opartą na platynie jako monoterapią (patrz punkt 4.4).

Po zastosowaniu produktu leczniczego w skojarzeniu z fluoropirymidynami częstość występowania niedokrwienia mięśnia sercowego, w tym zawału mięśnia sercowego i zastoinowej niewydolności serca, jak również częstość występowania zespołu ręka-stopa (erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej) były większe niż w przypadku zastosowania fluoropirymidyn.

Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów). W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 424 pacjentów częstości występowania ciężkiego ostrego popromiennego zapalenia skóry i błon śluzowych oraz opóźnionych zdarzeń związanych z radioterapią były nieco większe u pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem niż podczas stosowania samej radioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, PL-03 736 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące dawek pojedynczych większych niż 400 mg/m² pc. lub podawania cotygodniowego dawek większych niż 250 mg/m² pc. jest ograniczone. W badaniach klinicznych z dawkami do 700 mg/m² podawanymi co 2 tygodnie profil bezpieczeństwa był zgodny z opisanym w punkcie 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC 06

Mechanizm działania

Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG₁ skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR).

Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem.

Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. *Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*, ADCC).

Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER.

Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. *rat sarcoma*) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych.

Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "*hot-spot*" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR.

Działanie farmakodynamiczne

Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* cetuksymab hamuje proliferację i wzbudza apoptozę ludzkich komórek nowotworowych wykazujących ekspresję EGFR. W badaniach *in vitro* cetuksymab hamuje wytwarzanie czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i blokuje migrację komórek śródbłonkowych. W badaniach *in vivo* cetuksymab hamuje ekspresję czynników angiogennych przez komórki nowotworowe i powoduje zmniejszenie unaczyniania i przerzutowania nowotworu.

Immunogenność

Rozwój ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom chimerycznym (ang. *Human anti-chimeric antibodies* - HACA) jest charakterystyczny dla podawania chimerycznych przeciwciał monoklonalnych. Obecnie dane na temat rozwoju przeciwciał HACA są ograniczone. U 3,4% badanych pacjentów odnotowano mierzalne miana HACA, powstające z częstością od 0% do 9,6% w

badaniach docelowych. Obecnie brakuje danych pozwalających na wnioski dotyczące działania neutralizującego HACA w stosunku do cetuksymabu. Powstawanie HACA nie miało związku z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości lub innych działań niepożądanych cetuksymabu.

Rak jelita grubego

Test diagnostyczny (EGFR PharmDx) został wykorzystany do immunohistochemicznego wykrywania ekspresji EGFR w materiałach tkankowych guza. Uznawano, że nowotwór wykazuje ekspresję EGFR, gdy wykazywała ją chociaż jedna komórka. U około 75% pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, poddanych badaniom przesiewowym do badań klinicznych stwierdzano ekspresję EGFR, a zatem uznawano ich za nadających się do leczenia cetuksymabem. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa leku u pacjentów z nowotworami, w których nie wykryto EGFR.

Dane z badań wskazują, że jest bardzo mało prawdopodobne, aby pacjenci z rakiem jelita grubego z przerzutami i aktywnymi mutacjami genów RAS odnieśli korzyści z leczenia cetuksymabem lub leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z chemioterapią i jako uzupełnienie FOLFOX4, wykazano znamienne ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*).

Cetuksymab stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią analizowano w 5 randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych i kilku badaniach wspomagających. W 5 badaniach randomizowanych zbadano łącznie 3734 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których możliwe było wykrycie ekspresji EGFR i których stan sprawności według ECOG wynosił ≤ 2 . Stan sprawności większości pacjentów włączonych do badania wynosił według ECOG ≤ 1 . We wszystkich badaniach cetuksymab był podawany w sposób opisany w punkcie 4.2.

KRAS uznano za czynnik predykcyjny dla leczenia cetuksymabem w 4 spośród randomizowanych badań kontrolowanych (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 i CA225025). Status mutacji był dostępny dla 2072 pacjentów. Dalsze analizy przeprowadzono w badaniu EMR 62 202-047, w którym określono również mutacje genów RAS (NRAS i KRAS), inne niż genów KRAS na eksonie 2. Tylko w badaniu EMR 62 202-007 analiza nie była możliwa.

Ponadto analizowano cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią w zainicjowanym przez badaczy, randomizowanym, kontrolowanym badaniu klinicznym fazy III (COIN, ang. - *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). W badaniu tym ekspresja EGFR nie była kryterium włączenia. Próbkami nowotworów pochodzących od około 81% pacjentów poddano retrospektywnej analizie na ekspresję genu KRAS.

Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią

- EMR 62 202-013: W tym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, porównano skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem i podawanym we wlewie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFIRI) (599 pacjentów) z samą chemioterapią (599 pacjentów). Stosunek pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego do populacji pacjentów, u których możliwe było wykrycie genu KRAS, wynosił 63%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/statystyczna	Populacja z genem KRAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu KRAS	
	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=316)	FOLFIRI (N=350)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=214)	FOLFIRI (N=183)
OS				
Miesiące, mediana	23,5	20,0	16,2	16,7
(95% CI)	(21,2; 26,3)	(17,4; 21,7)	(14,9; 17,9)	(14,9; 19,4)
Współczynnik ryzyka	0,796		1,035	
(95% CI)	(0,670; 0,946)		(0,834; 1,284)	
Wartość p	0,0093		0,7549	
PFS				
Miesiące, mediana	9,9	8,4	7,4	7,7
(95% CI)	(9,0; 11,3)	(7,4; 9,2)	(6,1; 8,0)	(7,3; 9,2)
Współczynnik ryzyka	0,696		1,171	
(95% CI)	(0,558; 0,867)		(0,887; 1,544)	
Wartość p	0,0012		0,2648	
ORR				
%	57,3	39,7	31,3	36,1
(95% CI)	(51,6; 62,8)	(34,6; 45,1)	(25,2; 38,0)	(29,1; 43,5)
Iloraz szans (95% CI)	2,069 (1,515; 2,826)		0,822 (0,544; 1,242)	
Wartość p	<0,0001		0,3475	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan plus podawany we wlewie 5-FU/FA,

ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową),

OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

- EMR 62 202-047: W tym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, porównano skojarzenie cetuksymabu z oksaliplatiną i podawanym we wlewie ciągłym 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFOX4) (169 pacjentów) z samą chemioterapią (168 pacjentów). Stosunek pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego do populacji pacjentów, u których możliwe było wykrycie genu KRAS, wynosił 57%. W celu oceny statusu RAS określono inne mutacje niż na eksonie 2 genu KRAS w próbkach nowotworów, w których badanie to było możliwe, spośród populacji z genem KRAS typu dzikiego. W skład populacji z mutacjami RAS wchodzi pacjenci ze znanymi mutacjami KRAS, jak również z dodatkowo rozpoznanymi mutacjami RAS.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/statystyczna	Populacja z genem RAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu RAS	
	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
Miesiące, mediana (95% CI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
Wartość p	0,4974		0,0890	
PFS				
Miesiące, mediana (95% CI)	12,0 (7,7; NE)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
Wartość p	0,0180		0,0183	
ORR				
% (95% CI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Iloraz szans (95% CI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
Wartość p	0,0081		0,1099	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, FOLFOX4 = oksaliplatyna plus podawany we wlewie ciągłym 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby, NE (*not estimable*) = nie do oceny

W szczególności stwierdzono negatywny wpływ dodania cetuksymabu w populacji ze zmutowanymi genami RAS.

- COIN: W tym otwartym, przeprowadzonym w trzech grupach, randomizowanym badaniu z udziałem 2445 pacjentów z nieoperacyjnym rakiem jelita grubego z przerzutami lub w stadium miejscowego zaawansowania, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, porównano leczenie oksaliplatyną z fluoropirymidynami (podawanym we wlewie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym [OxMdG] lub kapecytabiną [XELOX]) w skojarzeniu z cetuksymabem lub bez. W trzeciej badanej grupie pacjentów stosowano przerywany schemat leczenia OxMdG lub XELOX bez cetuksymabu. Nie przedstawiono danych dotyczących schematu leczenia XELOX ani trzeciej badanej grupy pacjentów.

Próbki nowotworów pochodzących od około 81% pacjentów poddano retrospektywnej analizie na ekspresję genu KRAS, z czego u 55% wykazano gen KRAS typu dzikiego. Spośród tych pacjentów 362 otrzymało cetuksymab i oksaliplatynę z fluoropirymidynami (117 pacjentów OxMdG i 245 pacjentów XELOX), a 367 pacjentów otrzymało tylko oksaliplatynę z fluoropirymidynami (127 pacjentów OxMdG i 240 pacjentów XELOX). W populacji ze zmutowanym genem KRAS 297 pacjentów otrzymało cetuksymab i oksaliplatynę z fluoropirymidynami (101 pacjentów OxMdG i 196 pacjentów XELOX), a 268 pacjentów otrzymało tylko oksaliplatynę z fluoropirymidynami (78 pacjentów OxMdG i 190 pacjentów XELOX).

Dane dotyczące skuteczności schematu OxMdG uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/statystyczna	Populacja z genem KRAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu KRAS	
	Cetuksymab plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksymab plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Wartość p	0,617		0,931	
PFS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Wartość p	0,056		0,78	
Najlepszy całkowity odsetek odpowiedzi				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Iloraz szans (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Wartość p	0,171		0,529	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, OxMdG = oksaliplatyna plus podawany we wlewie 5-FU/FA, OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

W punktach końcowych dotyczących czasu nie wykazano tendencji wskazujących na korzyści kliniczne dla pacjentów, którzy otrzymywali cetuksymab w skojarzeniu ze schematem XELOX.

W grupie pacjentów otrzymujących cetuksymab dochodziło do znamiennego zmniejszenia dawek i opóźnień w podawaniu kapecytabiny lub oksaliplatyny głównie ze względu na częstsze występowanie biegunki. Ponadto znamienne mniej pacjentów leczonych cetuksymabem otrzymało leczenie drugiego rzutu.

- CA225006: W tym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymywali początkowe leczenie skojarzone choroby przerzutowej oksaliplatyną i fluoropirymidyną, porównano skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem (648 pacjentów) z samym irynotekaniem (650 pacjentów). Po wystąpieniu progresji choroby leczenie lekami skierowanymi przeciwko EGFR zostało rozpoczęte u 50% pacjentów w grupie leczonej irynotekaniem w monoterapii.

W całkowitej populacji, niezależnie od statusu genu KRAS, zgłoszono następujące wyniki dotyczące porównania leczenia cetuksymabem w skojarzeniu z irynotekaniem (648 pacjentów) do leczenia samym irynotekaniem (650 pacjentów): mediana całkowitego czasu przeżycia (OS) 10,71 w porównaniu z 9,99 miesiące (HR 0,98), mediana czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) 4,0 w porównaniu z 2,6 miesiące (HR 0,69), obiektywny odsetek odpowiedzi (ORR) 16,4% w porównaniu z 4,2%.

W odniesieniu do statusu genu KRAS, próbki nowotworu były dostępne tylko od 23% pacjentów (300 z 1298). Spośród pacjentów badanych na obecność mutacji w genie KRAS 64% (192) wykazało nowotwory z genem KRAS typu dzikiego, a 108 pacjentów mutacje genu KRAS. Na podstawie tych danych i ze względu na fakt, że nie przeprowadzono niezależnej oceny danych badań obrazowych, wyniki w odniesieniu do statusu genu KRAS nie pozwalają na wiążącą interpretację.

- EMR 62 202-007: W tym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, u których leczenie choroby przerzutowej oparte na irynotekanie będące ostatnim leczeniem przed włączeniem do badania było nieskuteczne, porównano skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem (218 pacjentów) z monoterapią cetuksymabem (111 pacjentów).

Skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem w porównaniu z samym cetuksymabem zredukowało całkowite ryzyko progresji choroby o 46% i znamienne zwiększyło obiektywny odsetek odpowiedzi. W randomizowanym badaniu poprawa całkowitego czasu przeżycia nie osiągnęła znamienności statystycznej, jednak podczas kontynuacji leczenia prawie 50% pacjentom z grupy otrzymującej tylko cetuksymab podawano cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem po progresji choroby, co mogło wpływać na całkowity czas przeżycia.

Cetuksymab stosowany w monoterapii

- CA225025: W tym randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy otrzymywali wcześniej leczenie choroby przerzutowej oparte na oksaliplatynie, irynotekanie i fluoropirymidynie, porównano dodanie cetuksymabu w monoterapii do najlepszego leczenia objawowego (ang. *best supportive care* - BSC) (287 pacjentów) z samym najlepszym leczeniem objawowym (285 pacjentów). Stosunek pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego do populacji pacjentów, u których możliwe było wykrycie genu KRAS, wyniósł 58%.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/ statystyczna	Populacja z genem KRAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu KRAS	
	Cetuksymab plus BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuksymab plus BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
Miesiące, mediana (95% CI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
Wartość p	<0,0001		0,9522	
PFS				
Miesiące, mediana (95% CI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
Wartość p	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95% CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
Wartość p	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = najlepsze leczenie objawowe, CI (*confidence interval*) = przedział ufności, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi

Nie przeprowadzono immunohistochemicznego wykrywania ekspresji EGFR, ponieważ u ponad 90% pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi występują guzy wykazujące ekspresję EGFR.

Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie

- EMR 62 202-006: W tym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi porównano leczenie cetuksymabem w skojarzeniu z radioterapią (211 pacjentów) z leczeniem samą radioterapią (213 pacjentów). Leczenie cetuksymabem w dawkach opisanych w punkcie 4.2 rozpoczęto jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii i kontynuowano do zakończenia radioterapii.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/statystyczna	Radioterapia plus cetuksymab (N=211)		Tylko radioterapia (N=213)	
Kontrola lokoregionalna				
miesiące, mediana (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,68 (0,52; 0,89)		
Wartość p		0,005		
OS				
miesiące, mediana (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Współczynnik ryzyka (95% CI)		0,73 (0,56; 0,95)		
Wartość p		0,018		
mediana czasu obserwacji, miesiące		60,0		60,1
wskaźnik 1-letniego OS, % (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
wskaźnik 2-letniego OS, % (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
wskaźnik 3-letniego OS, % (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
wskaźnik 5-letniego OS, % (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, symbol „+” oznacza, że górna granica wartości odcięcia nie została osiągnięta

W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do radioterapii były wyraźniejsze. Nie wykazano żadnych korzyści klinicznych w przypadku pacjentów o KPS \leq 80 w wieku 65 lat i starszych.

Dotychczas nie przeprowadzono wystarczających badań nad zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z chemioradioterapią. Dlatego też nie ustalono jeszcze stosunku korzyści do ryzyka leczenia cetuksymabem w takim skojarzeniu.

Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami

- EMR 62 202-002: W tym badaniu randomizowanym z udziałem pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi, nawracającym i (lub) z przerzutami, u których nie stosowano wcześniej chemioterapii w tej chorobie, porównano skojarzenie cetuksymabu z cisplatyną lub karboplatyną oraz podawanym we wlewie 5-fluorouracylem (222 pacjentów) z samą chemioterapią (220 pacjentów). Leczenie w grupie otrzymującej cetuksymab składało się z maksymalnie 6 cykli chemioterapii opartej na platynie w skojarzeniu z cetuksymabem, a następnie cetuksymabu jako leczenia podtrzymującego aż do progresji choroby.

Dane dotyczące skuteczności uzyskane w tym badaniu są podsumowane w tabeli poniżej:

Zmienna/ statystyczna	Cetuksymab plus CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
Miesiące, mediana (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,797 (0,644; 0,986)	
Wartość p	0,0362	
PFS		
Miesiące, mediana (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,538 (0,431; 0,672)	
Wartość p	<0,0001	
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
Wartość p	0,0001	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, CTX = chemioterapia oparta na platynie, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi, OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

W przypadku pacjentów o dobrych rokowaniach, ze względu na stadium nowotworu, stan sprawności w skali Karnofsky (KPS) i wiek, korzyści z dodania cetuksymabu do chemioterapii opartej na platynie były wyraźniejsze. W przeciwieństwie do czasu przeżycia bez progresji choroby nie wykazano żadnych korzyści odnośnie całkowitego czasu przeżycia w przypadku pacjentów o KPS \leq 80 w wieku 65 lat i starszych.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań cetuksymabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży we wskazaniach gruczolakorak okrężnicy i odbytnicy oraz rak nabłonkowy ustnej części gardła, gardła lub nosa (z wyjątkiem raka nosowej części gardła lub nabłonniaka limfatycznego, stosowanie u dzieci i młodzieży - patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka cetuksymabu była badana w badaniach klinicznych, w których cetuksymab podawano w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub radioterapią. Po podaniu cetuksymabu we wlewie dożylnym w tygodniowych dawkach od 5 do 500 mg/m² pc. jego farmakokinetyka zależała od dawki.

Po podaniu cetuksymabu w początkowej dawce 400 mg/m² pc. średnia objętość dystrybucji w przybliżeniu odpowiadała przestrzeni naczyniowej (2,9 l/m² w zakresie od 1,5 do 6,2 l/m² pc.). Średnie C_{max} (\pm odchylenie standardowe) wyniosło 185 \pm 55 mikrogramów na ml. Średni klirens wyniósł 0,022 l/h na m² pc. Okres półtrwania cetuksymabu w fazie eliminacji jest długi i sięga od 70 do 100 godzin w dawce docelowej.

Stężenia cetuksymabu w surowicy osiągały stan równowagi po trzech tygodniach monoterapii cetuksymabem. Średnie szczytowe stężenia cetuksymabu wyniosły 155,8 mikrograma na ml w tygodniu 3. i 151,6 mikrograma na ml w tygodniu 8. Odpowiadające im stężenia minimalne wyniosły 41,3 i 55,4 mikrograma na ml. W badaniu cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z irynotekaniem średnie stężenia minimalne cetuksymabu wyniosły 50 mikrograma na ml w tygodniu 12. i 49,4 mikrograma na ml w tygodniu 36.

Opisano szereg szlaków metabolicznych mogących przyczyniać się do metabolizmu przeciwciał. Wszystkie te szlaki obejmują biodegradację przeciwciała do mniejszych cząsteczek, tj. drobnych peptydów lub aminokwasów.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Zintegrowana analiza wszystkich badań klinicznych wykazała, że farmakokinetyka cetuksymabu nie zależy od rasy, wieku, płci, wydolności nerek lub wątroby.

Dotychczas stosowanie leku badano jedynie u pacjentów z odpowiednią czynnością nerek i wątroby (stężenie kreatyniny w surowicy $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy, aktywność aminotransferaz ≤ 5 razy niż wartość górnej granicy normy i stężenia bilirubiny we krwi $\leq 1,5$ raza niż wartość górnej granicy normy).

Dzieci i młodzież

W badaniu fazy I z udziałem dzieci i młodzieży (1-18 lat) z opornymi na leczenie guzami litymi cetuksymab podawano w skojarzeniu z irynotekanem. Wyniki badań farmakokinetycznych były porównywalne do uzyskanych u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Zależne od dawki zmiany skórne, pojawiające się od poziomów dawek odpowiadających dawkom stosowanym u ludzi, były głównymi objawami zaobserwowanymi w badaniach toksyczności z udziałem małp *Cynomolgus* (badanie toksyczności w czasie przewlekłego podawania powtarzanych dawek i badanie rozwoju zarodka-płodów).

Badanie toksyczności dla zarodka i płodu przeprowadzone na małpach *Cynomolgus* nie wykazało oznak teratogenności. W zależności od dawki zaobserwowano jednak częstsze przypadki poronienia.

Dane niekliniczne dotyczące genotoksyczności i miejscowej tolerancji, w tym po przypadkowym podaniu innym niż wlew dożylny, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie przeprowadzono specjalnych badań na zwierzętach w celu ustalenia potencjalnego działania rakotwórczego cetuksymabu lub ustalenia wpływu na płodność samców i samic.

Badania toksyczności podczas skojarzonego podawania cetuksymabu i chemioterapeutyków nie zostały przeprowadzone.

Nie ma danych nieklinicznych dotyczących wpływu cetuksymabu na gojenie się ran. Jednakże dotychczasowe dane przedkliniczne dotyczące selektywnych inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR sugerowały spowolnienie procesu gojenia się ran.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Stabilność chemiczną i fizyczną preparatu Erbitux 5 mg/ml po sporządzeniu wykazano podczas przechowywania do 48 godzin w temperaturze 25°C, jeśli roztwór jest przygotowany w sposób opisany w punkcie 6.6.

Erbitux nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących ani środka bakteriostatycznego. Z mikrobiologicznego punktu widzenia preparat należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas przechowywania po sporządzeniu i warunki, w jakich ma to miejsce, odpowiada osoba podająca lek. Nie przechowywać preparatu dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, chyba że otwarcie preparatu następuje w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml lub 100 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutyłowa) i z kapslem (aluminiowym/polipropylenowym).

Jedno opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości fiolek muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Erbitux można podawać za pomocą wlewu kroplowego, pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej. Do wlewu musi być użyty oddzielny zestaw dostępu dożylnego, który po zakończeniu wlewu musi być przepłukany jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml).

Erbitux 5 mg/ml nie wykazuje niezgodności:

- z workami polietylenowymi (PE), z octanu etylowinyłu (EVA) lub z chlorku poliwinylu (PCW),
- z zestawami do infuzji wykonanymi z polietylenu (PE), poliuretanu (PUR), octanu etylu winylowego (EVA), termoplastycznej poliolefiny (TP) lub chlorku poliwinylu (PCW),
- ze strzykawkami z polipropylenu (PP) do pompy strzykawkowej.

Należy zapewnić warunki aseptyczne w czasie przygotowywania roztworu.

Erbitux 5 mg/ml musi być przygotowany w następujący sposób:

- Podawanie za pomocą pompy infuzyjnej lub wlewu kroplowego (rozcieńczony jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml)): wziąć odpowiedniej wielkości worki do infuzji z jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml). Obliczyć wymaganą objętość preparatu Erbitux. Pobrać z worka do infuzji odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu właściwą jałową strzykawką z odpowiednią igłą. Wziąć jałową strzykawkę o odpowiedniej wielkości i założyć odpowiednią igłą. Pobrać strzykawką odpowiednią objętość preparatu Erbitux z fiołki. Następnie należy wstrzyknąć Erbitux do przygotowanego worka do infuzji. Czynność tę należy powtarzać do uzyskania pożądanej objętości. Przed rozpoczęciem wlewu podłączyć zestaw dostępu dożylnego i wypełnić go rozcieńczonym preparatem Erbitux. Do podania leku należy wykorzystać wlew kroplowy lub pompę infuzyjną. Szybkość podania ustalić i kontrolować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.2.

- Podawanie za pomocą pompy infuzyjnej lub wlewu kroplowego (nierozcieńczony): obliczyć wymaganą objętość preparatu Erbitux. Wziąć jałową strzykawkę o odpowiedniej wielkości (minimum 50 ml) i założyć odpowiednią igłę. Pobrać strzykawką odpowiednią objętość preparatu Erbitux z fiolki. Następnie należy wstrzyknąć Erbitux do jałowego opróżnionego pojemnika lub worka do infuzji. Czynność tę należy powtarzać do uzyskania pożądanej objętości. Przed rozpoczęciem wlewu podłączyć zestaw dostępu dożylnego i wypełnić go preparatem Erbitux. Szybkość podania ustalić i kontrolować zgodnie z zaleceniami przedstawionymi w punkcie 4.2.
- Podawanie za pomocą pompy strzykawkowej: obliczyć wymaganą objętość preparatu Erbitux. Wziąć odpowiedniej wielkości jałową strzykawkę, założyć odpowiednią igłę i pobrać odpowiednią objętość preparatu Erbitux z fiolki. Następnie zdjąć igłę i założyć strzykawkę na pompę strzykawkową. Następnie należy podłączyć zestaw dostępu dożylnego do strzykawki. Ustalić i kontrolować szybkość podawania zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. Rozpocząć wlew po wypełnieniu zestawu dostępu dożylnego preparatem Erbitux lub jałowym 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml). Jeśli to konieczne, procedurę tę należy powtarzać do czasu podania obliczonej objętości leku.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2004
Data przedłużenia pozwolenia: 29/06/2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12/2013

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.