

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Erbitux[®], 5mg/mL, rastvor za infuziju

INN: cetuksimab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL rastvora za infuziju sadrži 5 mg cetuksimaba.

Svaka bočica sadrži 20mL rastvora za infuziju.

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG₁ antitelo koje proizvode ćelijske linije sisara (Sp2/0) putem rekombinantne DNK tehnologije.

Za kompletnu listu ekscipijenasa videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.

Bezbojan rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Erbitux je indikovano za terapiju pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji ekspimiraju receptore za epidermalni faktor rasta (EGFR) sa *wild-type* gena RAS

- u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi irinotekana
- kao prva linija terapije u kombinaciji sa FOLFOX-om
- kao monoterapija kod pacijenata nakon neuspeha hemioterapije na bazi oksaliplatina i irinotekana i kod pacijenata koji su netolerantni na irinotekan.

Za detalje videti odeljak 5.1

Erbitux je indikovano za terapiju pacijenata sa skvamoznim karcinomom ćelija glave i vrata

- u kombinaciji sa radioterapijom kod lokalno uznapredovale bolesti
- u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine za rekurentna i/ili metastaska oboljenja.

4.2. Doziranje i način primene

Erbitux se mora primenjivati pod nadzorom lekara koji ima iskustva sa primenom antineoplastičnih lekova. Pažljivo praćenje pacijenta je neophodno tokom, kao i najmanje jedan sat po završetku infuzije. Potrebno je obezbediti dostupnost opreme za reanimaciju.

Doziranje

Pre prve infuzije pacijent mora da primi premedikaciju antihistaminicima i kortikosteroidima najmanje 1sat pre infuzije cetuksimaba. Ova premedikacija se preporučuje i pre svake sledeće infuzije.

U svim indikacijama Erbitux se primenjuje jednom nedeljno. Početna doza je 400 mg cetuksimaba po m² telesne površine. Svaka sledeća nedeljna doza je 250 mg/m² telesne površine.

Kolorektalni karcinom

Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom cetuksimab se koristi u kombinaciji sa hemioterapijom ili kao pojedinačna terapija (videti odeljak 5.1). Pre prve primene infuzije cetuksimaba, mora se potvrditi status *wild type* RAS (KRAS i NRAS). Važno je da detekciju mutagenog statusa sprovede laboratorija sa iskustvom koja koristi validirane metode za detekciju KRAS i NRAS (egzoni 2, 3 i 4) mutacija (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Za doziranje ili preporučeno prilagođavanje doze pri istovremenoj primeni drugih hemioterapeutika, potrebno je pogledati u informacijama za dotične lekova. Drugi lekovi se ne smeju davati pre isteka jednog sata od završetka infuzije cetuksimaba.

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

Karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata cetuksimab se koristi istovremeno sa radijacionom terapijom. Preporučuje se da se terapija cetuksimabom započne jednu nedelju pre radijacione terapije i da se nastavi do kraja radijacione terapije.

Kod pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim skvamoznim karcinomom glave i vrata, cetuksimab se koristi u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, nakon koje sledi primena cetuksimaba kao terapije održavanja do progresije bolesti (videti odeljak 5.1). Hemioterapija se ne sme primeniti pre isteka jednog sata nakon infuzije cetuksimaba.

Posebne populacijske grupe

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom bubrega i jetre (videti odeljak 4.4).

Cetuksimab nije ispitivan kod pacijenata sa prethodno postojećim hematološkim poremećajima (videti odeljak 4.4).

Kod starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze, ali je iskustvo sa primenom leka ograničeno kod pacijenata starosti 75 ili više godina.

Pedijatrijska populacija

Nema iskustva sa primenom cetuksimaba kod pedijatrijske populacije u odobrenim indikacijama.

Način primene

Lek Erbitux, 5mg/mL, se primenjuje intravenski, putem infuzione pumpe, gravitacionom kapaljkom ili injekcionom pumpom (za uputstvo za upotrebu videti odeljak 6.6).

Početna doza se treba primeniti polako i brzina infuzije ne sme biti veća od 5mg/min (videti odeljak 4.4). Preporučeno trajanje infuzije je 120 minuta. Za sledeće doze, preporučeno trajanje infuzije je 60 minuta. Brzina infuzije ne sme biti veća od 10 mg/min.

4.3. Kontraindikacije

Erbitux je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatim teškim (tip 3 ili 4) reakcijama preosetljivosti na cetuksimab.

Upotreba leka Erbitux u kombinaciji sa hemioterapijom koja sadrži oksaliplatin je kontraindikovana kod pacijenata sa RAS mutiranim metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC), ili kod kojih RAS mCRC status nije poznat (vidi odeljak 4.4.).

Pre početka kombinovane terapije moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za hemioterapiju ili radijacionu terapiju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Reakcije vezane za primenu infuzije uključujući i anafilaktičke reakcije

Često se mogu javiti ozbiljne reakcije vezane za primenu infuzije uključujući anafilaktičke reakcije, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom. Pojava ozbiljnih reakcija povezanih sa primenom infuzije zaheva trenutni i trajni prekid lečenja cetuksimabom i može zahtevati hitno lečenje. Neke od ovih reakcija mogu biti anafilaktičke ili anafilaktoidne prirode ili predstavljati sindrom oslobađanja citokina (CRS). Simptomi se mogu javiti tokom prve infuzije, ali se mogu javiti i nakon nekoliko sati ili tokom sledećih infuzija. Preporučljivo je upozoriti pacijente na mogućnost takvih kasnih reakcija i uputiti ih da kontaktiraju svog doktora ukoliko se pojave simptomi i znaci reakcija vezanih za primenu infuzije. Simptomi mogu uključivati bronhospazam, urtikariju, povišenje ili sniženje krvnog pritiska, gubitak svesti ili šok. U retkim slučajevima primećeni su angina pectoris, infarkt miokarda ili srčani zastoj.

Anafilaktičke reakcije mogu nastupiti čak u prvih nekoliko minuta prve infuzije npr. zbog prethodno stvorenih IgE antitela koja ukršteno reaguju s cetuksimabom. Te reakcije su često povezane s bronhospazmom i urtikarijom. Mogu nastati usprkos primeni premedikacije.

Rizik od pojave anafilaktičkih reakcija jako je povećan kod pacijenata sa poznatom alergijom na crveno meso ili ujede krpelja ili pozitivnim rezultatima testova na IgE antitela protiv cetuksimaba (α -1-3-galaktoze). Kod tih pacijenata cetuksimab se sme primeniti tek nakon pažljive procene koristi i rizika, uključujući alternativnu terapiju, i samo pod pažljivim nadzorom dobro edukovanog osoblja sa spremnom opremom za reanimaciju.

Prvu dozu treba primeniti polako i brzina ne sme biti veća od 5mg/min, dok istovremeno treba pažljivo pratiti sve vitalne funkcije u toku najmanje dva sata. Ako se za vreme primene prve infuzije u toku prvih 15 minuta pojave reakcije povezane sa primenom infuzije, primenu infuzije treba prekinuti. Pre primene sledeće infuzije treba uraditi pažljivu procenu koristi i rizika i uzeti u obzir i mogućnost da je pacijent stvorio IgE antitela.

Ako se reakcija povezana sa primenom infuzije pojavi kasnije tokom infuzije ili pri sledećim infuzijama, dalji postupak zavisice od njene ozbiljnosti:

- a) Step 1: nastavite sporu infuziju pod pažljivim nadzorom
- b) Step 2: nastavite sporu infuziju i odmah uvedite simptomatsku terapiju
- c) Step 3 i 4: odmah prekinite infuziju, intezivno lečite simptome i ukinite dalju upotrebu cetuksimaba

Sindrom oslobađanja citokina (CRS) obično nastaje unutar jednog sata nakon infuzije i nije tako često povezan s bronhospazmom i urtikarijom. Sindrom oslobađanja citokina je obično najteži kad je povezan s prvom infuzijom.

Vrlo su česte blage do umerene reakcije povezane s infuzijom a uključuju simptome poput groznice, drhtavice, vrtoglavice ili dispneje koji su blisko vremenski povezani sa primenom prve infuzije cetuksimaba. Ako pacijent iskusi blagu ili umerenu reakciju vezanu za primenu infuzije, može se smanjiti brzina infuzije. Pri svim sledećim infuzijama preporučuje se da se nastavi sa smanjenom brzinom infuzije.

Zahteva se pažljivo praćenje pacijenta, naročito prilikom prve primene. Preporučljivo je obratiti posebnu pažnju kod pacijenata sa lošim opštim stanjem i sa već postojećim kardio-pulmonalnim oboljenjem.

Respiratorni poremećaji

Primećeni su slučajevi intersticijalne plućne bolesti (engl. *interstitial lung disease*, ILD), uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom, pre svega kod pacijenata iz Japana.

U slučajevima sa smrtnim ishodom često su bili prisutni zbunjujući faktori ili faktori koji doprinose razvoju bolesti, kao što je istovremeno primenjena hemioterapija za koju je poznato da je povezana sa ILD om, i prethodno postojeće bolesti pluća. Takve pacijente treba je pažljivo pratiti. U slučaju simptoma (kao što su dispneja, kašalj, povišena telesna temperatura) ili radiografskog nalaza koji upućuje na ILD, mora se bez odlaganja sprovesti dijagnostička ispitivanja.

Ukoliko se postavi dijagnoza intersticijalne plućne bolesti, mora se prekinuti terapija cetuksimabom, a pacijenta odgovarajuće lečiti.

Kožne reakcije

Najznačajnija neželjena dejstva cetuksimaba su kožne reakcije koje mogu postati ozbiljne, naročito u kombinaciji sa hemioterapijom. Rizik za nastanak sekundarne infekcije (uglavnom bakterijska) je povećan i prijavljeni su slučajevi stafilokoknog sindroma oparene kože, nekrotizirajućeg fasciitisa i sepse, a u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom (videti odeljak 4.8).

Kožne reakcije su veoma česte i može biti potreban prekid ili ukidanje terapije. Na osnovu kliničke prakse, treba razmotriti upotrebu oralnog tetraciklina (6-8 nedelja) i lokalnu primenu 1% hidrokortizon krema. Za terapiju reakcija koje se javljaju na koži korišćeni su srednje do vrlo potentni kortikosteroidi za lokalnu primenu ili tetraciklini za oralnu upotrebu.

Ukoliko pacijent dobije netolerantnu ili tešku kožnu reakciju (≥ 3 . stepen; US National Cancer Institute – Opšti kriterijumi toksičnosti, NCI-CTC), mora se prekinuti terapija cetuksimabom. Terapija se može nastaviti samo ukoliko se reakcija smiri na nivo 2-og stepena.

Ukoliko se teška kožna reakcija javila prvi put, terapija se može nastaviti bez bilo kakve promene u dozi.

Sa drugim i trećim pojavljivanjem teške kožne reakcije, terapija cetuksimabom se mora ponovo prekinuti. Može se nastaviti samo pri nižoj dozi (200 mg/m² telesne površine nakon druge pojave i 150 mg/m² nakon treće pojave) ukoliko se reakcija smirila na nivo 2-og stepena.

Ako se teške kožne reakcije jave četvrti put ili se ne smire do drugog stepena tokom prekida terapije, neophodan je trajan prekid terapije.

Elektrolitni disbalans

Primećeno je progresivno smanjenje serumskog nivoa magnezijuma koje vodi u tešku hipomagnezijemiju kod nekih pacijenata. Hipomagnezijemija je reverzibilna nakon isključenja cetuksimaba. Dodatno, hipokalemija može da se javi kao posledica dijareje. Hipokalcemija takođe može da se javi; posebno u kombinaciji sa platina-baziranom hemioterapijom može biti povećana učestalost teške hipokalcijemije.

Određivanje nivoa serumskih elektrolita je preporučeno pre i periodično tokom terapije cetuksimabom. Nadoknađivanje elektrolita je preporučeno, ako je neophodno.

Neutropenija i povezane infektivne komplikacije

Pacijenti koji primaju cetuksimab u kombinaciji sa platina-baziranom hemioterapijom imaju povećan rizik od pojave teške neutropenije, koja može dovesti do posledičnih infektivnih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija ili sepsa. Preporučuje se pažljivo praćenje takvih pacijenata, posebno onih koji imaju kožne lezije, mukozitis ili dijareju, koji mogu da olakšaju nastanak infekcija (vidi odeljak 4.8)

Poremećaji funkcije kardiovaskularnog sistema

Primećena je pojava teških, nekada i fatalnih kardiovaskularnih reakcija i iznenadnih smrtnih ishoda tokom terapije nesitnoćelijskog karcinoma pluća, skvamoznog karcinoma glave i vrata kao i kolorektalnog karcinoma. U pojedinim studijama pokazana je uzročna povezanost sa starošću pacijenata (≥ 65) ili opštim stanjem pacijenata. Prilikom prepisivanja cetuksimaba, treba uzeti u obzir kardiovaskularni i opšti status pacijenata i istovremenu upotrebu kardiotskičnih supstanci kao što su fluoropirimidini.

Poremećaji funkcije oka

Pacijenti sa znacima i simptomima koji ukazuju na keratitis, kao što su akutna ili pogoršanje: zapaljenje, lakrimacija, osetljivost na svetlost, zamagljen vid, bol i/ili hiperemija, moraju se odmah uputiti kod oftalmologa.

Ukoliko se potvrdi dijagnoza ulcerativnog keratitisa, treba prekinuti terapiju cetuksimabom. Ukoliko se dijagnostikuje keratitis, treba proceniti odnos koristi i rizika za nastavak terapije.

Cetuksimab treba oprezno koristiti kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom na keratitis, ulcerativni keratitis ili teški oblik suvog oka. Upotreba kontaktnih sočiva je takođe faktor rizika za pojavu keratitisa i ulceroznog keratitisa.

Pacijenti sa RAS mutacijom kolorektalnog tumora

Cetuksimab ne treba koristiti u terapiji pacijenata sa kolorektalnim karcinomom koji imaju mutiran RAS protein ili kod kojih je status mutacije RAS proteina nepoznat. Rezultati kliničkih studija pokazuju negativan odnos koristi i rizika kod pacijenata sa dijagnozom tumora sa RAS mutacijom. Pre svega, kod ovih pacijenata je primećen negativan efekat na preživljavanje bez progresije bolesti (*Progression Free Survival - PFS*) i ukupno vreme preživljavanja (*Overall Survival - OS*) kada se lek koristio kao dodatak protokolu FOLFOX4. (videti odeljak 5.1)

Slični rezultati su takođe zabeleženi kada je cetuksimab koršćen kao dodatak na režim terapije XELOX u kombinaciji sa bevacizumabom (CAIRO 2). Međutim, u ovoj studiji nije pokazan ni pozitivan efekat na PFS ili OS ni kod pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorom.

Posebne populacije pacijenata

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (kreatinin u serumu do 1,5 puta, transaminaze do 5 puta i bilirubin do 1,5 puta veći od gornje granice referentne vrednosti).

Primena cetuksimaba nije ispitivana kod pacijenata koji imaju jedan ili više navedenih laboratorijskih parametara:

- a) Hemoglobin < 9 g/dl
- b) Leukociti $< 3000/\text{mm}^3$
- c) ukupan broj neutrofila $< 1500/\text{mm}^3$
- d) trombociti $< 100\ 000/\text{mm}^3$

Iskustvo primene cetuksimaba u kombinaciji sa radijacionom terapijom kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je ograničeno.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost primene cetuksimaba kod pedijatrijske populacije mlađe od 18 godina, još uvek nije utvrđena. Na osnovu rezultata studije faze I nisu zabeleženi novi bezbednosni signali kod pedijatrijskih pacijenata.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, učestalost teške leukopenije ili teške neutropenije može biti povećana, i stoga može da dovede do povećane stope infektivnih komplikacija, kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa, u poređenju samo sa hemioterapijom na bazi platine. (vidi odeljak 4.4).

U kombinaciji sa fluoropirimidinima, došlo je do povećanja učestalosti pojave infarkta miokarda i kongestivne srčane insuficijencije, kao i do povećane učestalosti pojave sindroma „ šaka-stopalo“ (palmar-plantarna eritrodizesteziya), u poređenju sa monoterapijom fluoropirimidinima.

U kombinaciji sa kapacitabinom i oksaliplatinom (XELOX) učestalost teških dijareja može biti povećana.

Zvanična studija interakcije je pokazala da farmakokinetika svojstva cetuksimaba ostaju nepromenjena nakon koadministracije pojedinačne doze irinotekana (350 mg/m² telesne površine). Slično tome, farmakokinetička svojstva irinotekana ostala su nepromenjena nakon dodavanja cetuksimaba.

Druge zvanične i studije interakcije kod ljudi nisu sprovedene.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR) je uključen u fetalni razvoj. Ograničena ispitivanja na životinjama pokazuju da cetuksimab prolazi placentalnu barijeru, a dokazano je i da ostala antitela klase IgG₁ prolaze placentalnu barijeru. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat cetuksimaba. Ipak, u zavisnosti od doze, primećeno je povećanje učestalosti abortusa (vidi odeljak 5.3). Nije dostupno dovoljno podataka o upotrebi cetuksimaba kod trudnica i dojilja.

Strogo se preporučuje da se Erbitux primenjuje tokom trudnoće ili kod žena koje ne koriste adekvatnu kontracepciju samo ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi rizik za fetus.

Dojenje

Savetuje se da žene ne doje tokom terapije lekom Erbitux i još 2 meseca nakon poslednje doze, jer nije poznato da li se cetuksimab izlučuje u mleko.

Fertilitet

Nema podataka o uticaju cetuksimaba na plodnost kod ljudi. Efekti na muški i ženski fertilitet nisu procenjavani tokom formalnih studija na životinjama. (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Studije koje ispituju uticaj na psihofizičke sposobnosti upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama nisu sprovedene. Ako pacijent oseti simptome koji su vezani za terapiju, a utiču na njegovu sposobnost da se koncentriše i reaguje, savetuje se da ne upravlja vozilima i mašinama dok se ti simptomi ne povuku.

4.8. Neželjena dejstva

Glavna neželjena dejstva cetuksimaba odnose se na pojavu reakcija na koži, koje se pojavljuju kod više od 80% lečenih pacijenata, hipomagnezija, koja se pojavljuje kod više od 10% pacijenata i reakcije vezane za infuziju, koje se pojavljuju sa blagim do umerenim simptomima kod više od 10% pacijenata, i sa teškim simptomima kod više od 1% pacijenata.

Sledeće definicije se odnose na terminologiju učestalosti koja će biti korišćena u daljem tekstu:

Veoma česti (≥ 1/10)

Česti (≥ 1/100 < 1/10)

Povremeni ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)

Retki ($\geq 1/10\ 000 < 1/1\ 000$)

Veoma retki ($< 1/10\ 000$)

Nepoznate učestalosti (ne može se proceniti iz dostupnih podataka)

Zvezdica(*) označava da se dodatne informacije vezane za navedeno neželjeno dejstvo mogu naći na dnu tabele.

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma često Hipomagnezija (videti odeljak 4.4).

Često: Dehidracija, kao posledica dijareje ili mukozitisa; hipokalciemija (videti odeljak 4.4); anoreksija koja može dovesti do smanjenja telesne mase.

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Nepoznate učestalosti: aseptički meningitis

Poremećaji oka

Često: konjunktivitis

Povremeno: blefaritis, keratitis

Vaskularni poremećaji

Povremeno: Duboka venska tromboza.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: plućni embolizam, intersticijalna bolest pluća koja može imati smrtni ishod (videti odeljak 4.4).

Gastrointestinalni poremećaji

Često: dijareja, nauzeja, povraćanje

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma česti: Porast nivoa enzima jetre (AST, ALT, AF).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma često: kožne reakcije*

Veoma retko: Stevens-Johnson sindrom/ toksična epidermalna nekroliza.

Nepoznate učestalosti: Superinfekcije kožnih lezija*

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često: Blage do umerene reakcije vezane za primenu infuzije (videti odeljak 4.4.); mukozitis, u pojedinim slučajevima ozbiljan, koji može dovesti do epistakse.

Često: Teške reakcije vezane za primenu infuzije (videti odeljak 4.4.) koje se kod nekih pacijenata mogu završiti fatalno, umor.

Dodatne informacije

Nije primećena klinički značajna razlika među polovima.

Kožne reakcije

Kožne reakcije se mogu razviti u više od 80% pacijenata i uglavnom su u vidu osipa sličnom aknama i/ili ređe kao pruritus, suva koža, deskvamacija, hipertrihoza ili poremećaj noktiju (npr. paronihija). Približno 15% kožnih reakcija su teške, uključujući i pojedinačne slučajeve nekroze kože. Većina kožnih reakcija se razvija u prve tri nedelje terapije. Uglavnom se nakon prekida terapije sa vremenom povuku bez posledica ukoliko se postupi prema preporukama za prilagođavanje doze (videti odeljak 4.4).

Oštećenja kože izazvana cetuksimabom mogu izložiti pacijenta superinfekcijama (npr. sa *S. Aureus-om*) koje mogu dovesti do posledičnih komplikacija, npr. celulitis, erizipel ili crveni vetar ili sindroma oparene kože uzrokovanog stafilokokom, nekrotizirajućeg fascitisa i sepse, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom.

Kombinovana terapija

Kada se cetuksimab koristi u kombinovanoj terapiji sa hemioterapijom, treba pogledati i uputstvo za upotrebu ovih lekova.

U kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine, učestalost teške leukopenije ili teške neutropenije može da bude povećana, a to može dovesti do veće učestalosti u pojavi komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa, u poređenju samo sa hemioterapijom na bazi platine (vidi odeljak 4.4).

U kombinaciji sa fluoropirimidinima, došlo je do povećanja učestalosti pojave infarkta miokarda i kongestivne srčane insuficijencije, kao i do povećane učestalosti pojave sindroma „šaka-stopalo“ (palmarno-plantarna eritrodizestezijska), u poređenju sa monoterapijom fluoropirimidinima.

U kombinaciji sa lokalnom radijacionom terapijom glave i vratne regije dodatna neželjena dejstva su bila tipična za radijacionu terapiju (kao što je mukozitis, radijacioni dermatitis, disfagija ili leukopenija, pretežno limfocitopenija). U randomizovanoj kontrolisanoj kliničkoj studiji sa 424 pacijenta, stepen pojavljivanja teškog radijacionog dermatitisa i mukozitisa kao i kasnih pojava vezanih za radijacionu terapiju je bio nešto viši u pacijenata koji su primali radijacionu terapiju u kombinaciji sa cetuksimabom nego u pacijenata koji su primali samo radijacionu terapiju.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Do sada ne postoji dovoljno podataka kod primene pojedinačnih doza većih od 400 mg/m² telesne površine ili nedeljnih doza većih od 250 mg/m² telesne površine. U kliničkim studijama u kojima su na svake dve nedelje davane doze do 700 mg/m² bezbednosni profil bio je u skladu sa onim opisanim u odeljku 4.8.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastični agensi, monoklonska antitela

ATC šifra: L01FE01

Mehanizam dejstva

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 antitelo koje je specifično usmereno prema receptoru za epidermalni faktor rasta (EGFR).

EGFR signalizacioni putevi su uključeni u kontrolu ćelijskog preživljavanja, progresije ćelijskog ciklusa, angiogeneze, ćelijske migracije i ćelijske invazije/metastaziranje.

Cetuksimab se vezuje za EGFR sa afinitetom koji je približno 5 do 10 puta veći od afiniteta endogenih liganada. Cetuksimab blokira vezivanje endogenih EGFR liganada, što dovodi do inhibicije receptorske funkcije. Dalje, to započinje internalizaciju EGFR-a, što može dovesti do nishodne regulacije EGFR-a. Cetuksimab takođe usmerava citotoksične imunske efektorske ćelije prema tumorskim ćelijama koje ekspimiraju EGFR (ćelijski posredovana citotoksičnost zavisna od antitela, ADCC).

Cetuksimab se ne vezuje za druge receptore koji pripadaju HER porodici.

Proteinski proizvod proto-onkogen RAS (*rat sarcoma*) je centralni nishodni signalni prenosilac EGFR-a. U tumorima, aktivacija RAS-a EGFR-om doprinosi EGFR-posredovanoj povećanoj proliferaciji, preživljavanju i stvaranju pro-angiogenih faktora.

RAS je jedan od najčešće aktiviranih familija onkogeni u humanim kancerima. Mutacije RAS gena na određenim ciljnim mestima na egzonima 2,3 i 4 dovode do konstitutivne aktivacije RAS proteina nezavisno od EGFR signalizacije.

Farmakodinamski efekti

Kako u *in vitro* tako i u *in vivo* esejima, cetuksimab inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu humanih tumorskih ćelija koji ekspimiraju EGFR. *In vitro* cetuksimab inhibiše proizvodnju angiogenih faktora tumorskih ćelija i blokira migraciju endotelinih ćelija. *In vivo* cetuksimab inhibiše ekspresiju angiogenih faktora tumorskih ćelija i uzrokuje smanjenje tumorske neovaskularizacije i metastaziranja.

Imunogenost

Razvoj humanih anti-himernih antitela (HACA) je efekat klase monoklasnih himernih antitela. Trenutni podaci o razvoju HACA su ograničeni. Sveukupno, merljivi titar HACA je zabeležen u 3,4% ispitanih pacijenata, sa incidencijom koja se kreće od 0% do 9, 6% u ciljnim indikacijskim studijama. Nisu dostupni podaci na osnovu kojih se može izvući zaključak o neutrališućem efektu HACA na cetuksimab. Prisustvo HACA nije pokazalo korelaciju sa pojavom reakcija preosetljivosti ili pojavom bilo kog drugog neželjenog dejstva cetuksimaba.

Kolorektalni karcinom

Za imunohistohemijsku detekciju EGFR ekspresije u tumorskom materijalu korišćena je dijagnostička metoda (EGFR pharmDx). Ukoliko je identifikovana jedna obojena ćelija smatralo se da tumor pokazuje ekspresiju EGFR. Približno 75% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su ispitani u kliničkim studijama imali su tumor sa EGFR ekspresijom i zato su smatrani odgovarajućim za terapiju cetuksimabom. Efikasnost i bezbednost primene cetuximaba nije dokumentovana kod pacijenata sa tumorima kod kojih nije detektovana EGFR ekspresija.

Podaci dobijeni iz studija pokazuju da pacijenti sa metastatskim kolorektalnim karcinomom i aktiviranom RAS mutacijom nemaju veliku šansu za dobrobit od terapije cetuksimabom ili kombinacijom cetuksimaba i

hemioterapije a kao dodatak terapijskom režimu FOLFOX 4 pokazan je značajan negativan efekat na preživljavanje bez progresije (PFS).

Cetuksimab kao pojedinačan agens ili u kombinaciji sa hemioterapijom je ispitivan u 5 randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i nekoliko podržavajućih studija. Pet randomizovanih studija je ispitivalo ukupno 3734 pacijenata sa metastaskim kolorektalnim karcinomom, kod kojih je bila uočena EGFR ekspresija i koji su imali ECOG performans status ≤ 2 . Većina uključenih pacijenata je imala ECOF performans status ≤ 1 . U svim studijama, cetuksimab je davan kao što je opisano u poglavlju 4.2.

KRAS egzon 2 status je prepoznat kao prediktivni faktor za lečenje cetuksimabom u 4 randomizovane kontrolisane studije (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, i CA225025). KRAS mutacioni status je bio dostupan za 2072 pacijenta. Dalje naknadne analize su izvođene u studijama EMR 62 202-013 i EMR 62 202047, gde su pored mutacija na KRAS egzonu 2 određene i mutacije na RAS genima (NRAS i KRAS). Samo u studiji EMR 62 202- 007, naknadna analiza nije bila moguća.

Pored toga, rađena je randomizovana studija sponzorisan od strane glavnog istraživača (IST), faze tri sa cetuksimabom u kombinaciji sa hemioterapijom (COIN, *Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy*). Ekspresija EGFR nije bio inkluzion faktor za ovu studiju. Uzorci tumorskih ćelija od približno 81% pacijenata su ispitivani na ekspresiju KRAS.

U FIRE-3, kliničkoj studiji faze III sponzorisan od strane istraživača, upoređivano je lečenje FOLFIRI-jem u kombinaciji ili sa cetiximabom ili sa bevacizumabom u prvoj liniji terapije kod pacijenata sa mCRC *wild-type* egzona 2 KRAS-a. Procenjene su i dodatne naknadne analize drugih mutacija RAS gena osim onih na egzonu 2 KRAS-a.

Cetuksimab u kombinaciji sa hemioterapijom

- EMR 62 202-013: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu primili terapiju za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimaba sa irinotekanom i infuzijom 5-fluorouracil/folne kiseline (FOLFIRI) (599 pacijenata) sa samostalnom primenom iste hemioterapije (599 pacijenata). Udeo pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procenjenih za KRAS status je činio 63%. Za procenu RAS statusa, na svim procenjivim uzorcima tumora unutar populacije „*wild type*“ egzona 2 KRAS-a (65%) utvrđene su i druge mutacije osim onih na egzonu2 gena KRAS. Populacija sa mutiranim RAS-om sastoji se od bolesnika s poznatim mutacijama egzona2 KRAS-a, kao i s naknadno utvrđenim RAS mutacijama.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sledećoj tabeli:

Promenljiva/ statistika	RAS <i>wild-type</i> populacija		RAS mutagena populacija	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
Meseci, mediana	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-vrednost	0,0024		0,6355	
PFS				
Meseci, mediana	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-vrednost	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)
Koeficijent verovatnoće (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-vrednost	<0,0001		0,3970	

CI=Interval pouzdanosti; FOLFIRI= irinotekan plus infuzija 5-FU/FA, ORR= stopa objektivnog odgovora (pacijenti sa potpunim ili delimičnim odgovorom), OS= sveukupno vreme preživljavanja PFS= preživljavanje bez progresije

- EMR 62 202-047: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu primili terapiju za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimab-a sa oxaliplatinom i kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracil/folne kiseline (FOLFOX 4) (169 pacijenata) sa samostalnom primenom iste hemioterapije (168 pacijenata). Udeo pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procenjenih za KRAS status je činio 57%. Za procenu RAS statusa, na svim procenjivim uzorcima tumora unutar populacije „*wild type*“ egzona 2 KRAS-a utvrđene su druge mutacije osim onih na egzonu 2 KRAS gena. Populacija s mutiranim RAS genom sastoji se od bolesnika s poznatim mutacijama na egzonu 2 KRAS-a, kao i sa naknadno utvrđenim RAS mutacijama.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sledećoj tabeli:

Promenljiva/ statistika	RAS <i>wild-type</i> populacija		RAS mutant populacija	
	Cetuksimab plus FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuksimab plus FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
Meseci, mediana (95% CI)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-vrednost	0,8002		0,1573	
PFS				
Meseci, mediana (95% CI)	12,0 (5,8; NP)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-vrednost	0,0615		0,0309	
ORR				
% (95% CI)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Koeficijent verovatnoće (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-vrednost	0,0084		0,0865	

CI=Interval pouzdanosti; FOLFOX= oxaliplatin plus kontinuirana infuzija 5-FU/FA, ORR= stopa objektivnog odgovora (pacijenti sa potpunim ili delimičnim odgovorom), OS= sveukupno vreme preživljavanja PFS=preživljavanje bez progresije, NP=nije procenjen.

Primećen je negativan efekat prilikom uključivanje cetuksimaba kao dodatne terapije kod pacijenata sa mutiranim RAS.

- COIN: Randomizovana, otvorena studija sa 3 grane tretmana kod 2445 pacijenata sa inoperabilnim metastatskim ili lokoregionalnim kolorektalnim kancerom, koji nisu bili na metastatskoj terapiji, a poredeni su tretmani oksaliplatin plus fluoropirimidini (infuzioni 5-fluorouracil/folinska kiselina [OxMdG] ili kapecitabin [XELOX] u kombinaciji sa cetuksimabom sa hemioterapijskim tretmanom.

Treća ekperimentalna grana je bio tretman intermitentnim OxMdG ili XELOX bez cetuksimaba. Podaci tretmana sa XELOX režimom i trećeg eksperimentalne grane nisu prezentovani.

Uzorci tumorskih ćelija od približno 81% pacijenata su analizirani na ekspresiju KRAS, od kojih je 55% bilo KRAS *wild type*. Od njih 362 pacijenta je primalo cetuksimab i oksaliplatin plus fluoropirimidine (117 pacijenata OxMdG i 245 pacijenata XELOX) i 367 pacijenata je primalo samo oksaliplatin plus fluoropirimidine (127 pacijenata OxMdG i 240 pacijenata XELOX). Od pacijenata koji su imali mutirani KRAS, 297 njih je primalo cetuksimab i oksaliplatin plus fluoropirimidine (101 pacijent OxMdG i 196 pacijenata XELOX) i 268 pacijenata je primalo samo oksaliplatin plus fluoropirimidine (78 pacijenata OxMdG i 190 pacijenata XELOX).

Podaci o efikasnosti režima sa OxMdG, dobijeni iz ove studije prikazani su u tabeli ispod:

Promenljiva/ statistika	KRAS <i>wild-type</i> populacija		KRAS mutant populacija	
	Cetuksimab i OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksimab i OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
Meseci, 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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-vrednost	0,617		0,931	
PFS				
Meseci, 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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-vrednost	0,056		0,78	
Najbolja ukupna stopa odgovora				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Koeficijent verovatnoće (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-vrednost	0,171		0,529	

CI=Interval pouzdanosti; OxMdG= oksaliplatin plus infuzija 5-FU/FA, OS= sveukupno vreme preživljavanja; PFS=preživljavanje bez progresije

U ciljevima studije koji su vremenski određeni, nije bilo podataka koji bi pokazali dobrobit za pacijente koji su primali cetuksimab u kombinaciji sa XELOX režimom.

Postojalo je značajno smanjenje doze leka i zakašnjenja u administraciji kapacitabina ili oksaliplatina, pre svega zbog povećanja učestalosti pojave dijareje u grani pazejanata koji su dobijali cetuksimab. Dodatno, značajno manji broj pacijenata koji su dobijali cetuksimab, su primili i *second-line* terapiju.

FIRE-3 (Kombinacija cetuksimaba sa FOLFIRI-jem u prvoj liniji terapije): Ispitivanje FIRE-3 bila je multicentrična, randomiziovana studija faze III u kojoj je upoređivano lečenje sa 5-FU, folnom kiselinom i irinotekanom (FOLFIRI) u kombinaciji ili sa cetuksimabom ili sa bevacizumabom kod bolesnika sa metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC) sa KRAS „*wild type*“ egzonom 2. RAS-status ispitivan je na uzorcima tumora 407 pacijenata sa KRAS „*wild type*“ egzonom 2 koji su činili 69% ukupne populacije bolesnika sa KRAS „*wild type*“ egzonom 2 (592 pacijenta). Od tog broja 342 pacijenta je imalo RAS „*wild type*“ tumore dok je RAS mutacija utvrđena kod 65 pacijenata. Populacija sa RAS mutacijama obuhvatala je tih 65 pacijenata zajedno sa 113 pacijenata sa tumorima

sa mutacijom egzona 2 KRAS-a lečenih pre nego što je uključivanje u studiju ograničeno na pacijente sa mCRC KRAS „wild type“ egzonom 2.

Podaci efikasnost iz ove studije prikazani su u tabeli ispod:

Promenljiva/ statistika	RAS <i>wild-type</i> populacija		RAS mutant populacija	
	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuksimab plus FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plus FOLFIRI (N=86)
OS				
Meseci, median	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-vrednost	0,011		0,60	
PFS				
Meseci, median	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-vrednost	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)
Koeficijent verovatnoće (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-vrednost	0,32		0,097	

C=interval pouzdanosti, FOLFIRI=irinotecan plus infuzioni 5-FU/FA, ORR=stopa objektivnog odgovora (pacijenti sa potpunim ili delimičnim odgovorom), OS=sveukupno vreme preživljavanja, PFS=preživljavanje bez progresije

Kod KRAS “wild type” populacije iz studije CALGB/SWOG 80405 (n=1137), prednost cetuximaba u kombinaciji sa hemoterapijom u odnosu na bevacuzumab u kombinaciji sa hemoterapijom nije dokazana u preliminarnim analizama. Potrebna je analiza RAS *wild-type* populacije radi odgovarajuće procene ovih podataka.

- CA225006: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno primili inicijalnu kombinovanu terapiju sa oxaplatinom i fluoropirimidinom za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimaba i irinotekana (648 pacijenata) sa primenom samo irinotekana (650 pacijenata). Nakon progresije bolesti, tretman sa agensima koji su bili usmereni direktno na EGFR, je započet kod 50% pacijenata koji su primali samo irinotekan.

Kod celokupne populacije, bez obzira na KRAS status, rezultati dobijeni prilikom primene cetuksimaba i irinotekana (648 pacijenata), naspram rezultata nakon primene samo irinotekana (650 pacijenata) su sledeći: srednje sveukupno vreme preživljavanja (OS) 10,71 naspram 9,99 meseci (HR 0,98), srednja vrednost preživljavanja bez progresije (PFS) 4,0 naspram 2,6 meseci (HR 0,69), i objektivna stopa odgovora (ORR) 16,4% naspram 4,2%.

Gledano na KRAS status, uzorci tumorskih ćelija su bili dostupni samo kod 23% pacijenata (300 od 1298). Od broja pacijenata kod kojih je rađena KRAS evaluacija, 64% pacijenata (192) je imalo KRAS *wild type* tumor, a njih 108 je imalo mutaciju KRAS. Na osnovu ovih podataka i kako nije sprovedena ni jedna nezavisna revizija *imaging* podataka, rezultati u vezi sa mutacionim statusom se ne mogu interpretirati.

- EMR 62 202-007: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastaskim kolorektalnim karcinomom nakon neuspeha irinotekanom bazirane terapije za metastatsko oboljenje kao poslednjom terapijom pre ulaska u studiju je poredila kombinaciju cetuksimaba sa irinotekanom (218 pacijenata) sa monoterapijom cetuksimaba (111 pacijenata).

Kombinacija cetuximaba sa irinotekanom u poređenju sa monoterapijom cetuksimabom je smanjila sveukupni rizik progresije bolesti za 46% i značajno povećala objektivnu stopu odgovora. U randomizovanoj studiji, poboljšanje sveukupnog vremena preživljavanja nije bilo statistički značajno; međutim, u terapiji praćenja, skoro 50% pacijenata koji su primali samo cetuksimab su primili kombinaciju cetuksimaba i irinotekana nakon progresije oboljenja, što je moglo da utiče na sveukupno vreme preživljavanja.

Cetuksimab kao pojedinačan agens

- CA225025: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno primali oxaliplatin-, irinotekan-, i fluoropirimidin-baziranu terapiju za metastatsku bolest poredila je dodavanje cetuksimaba kao pojedinačnog agensa najboljoj suportivnoj nezi (BSC) (287 pacijenata) samo sa najboljom suportivnom negom (285 pacijenata). Udeo pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procenjenih za KRAS status je činio 58%.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sledećoj tabeli:

varijabla/statistika	KRAS <i>wild-type</i> populacija		KRAS mutant populacija	
	Cetuksimab plus BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuksimab plus BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
Meseci, median	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-vrednost	<0,0001		0,9522	
PFS				
Meseci, median	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)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-vrednost	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-vrednost	<0,001		0,314	

BSC= najbolja suportivna nega CI=Interval pouzdanosti; ORR= objektivna stopa odgovora (pacijenti sa potpunim i pacijenti sa delimičnim odgovorom), OS= sveukupno vreme preživljavanja PFS= preživljavanje bez progresije

Skvamozni karcinom glave i vrata

S obzirom na to da 90% pacijenata sa skvamoznim karcinomom glave i vrata ima tumore koji ekspimiraju EGFR nije rađena imunohistohemijska detekcija EGFR ekspresije.

Cetuksimab u kombinaciji sa radijacionom terapijom za lokalno uznapredovalu bolest

- EMR 62 202-006: Ova randomizovana studija je poredila kombinaciju cetuksimaba i radijacione terapije (211 pacijenata) sa primenom samo radijacione terapije (213 pacijenata) kod lokalno uznapredovalog skvamoznog karcinoma glave i vrata. Sa cetuksimabom se počelo jednu nedelju pre radijacione terapije i primenivan je u dozama prikazanim u poglavlju 4.2 sve do završetka radijacione terapije.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sledećoj tabeli:

Promenljiva/ statistika	Radijaciona terapija cetuximab (N=211)	+ Radijaciona terapija (N=213)
Lokoregionalna kontrola		
Meseci, median (95% CI)	24,4 (15,7; 45,1)	14,9 (11,8; 19,9)
Odnos hazarda (95% CI)	0,68 (0,52; 0,89)	
p-vrijednost	0,005	
OS		
Meseci, median (95% CI)	49,0 (32,8; 69,5+)	29,3 (20,6; 41,4)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,73 (0,56; 0,95)	
p-vrijednost	0,018	
median praćenje, meseci	60,0	60,1
1-godina stopa ukupnog preživljavanja, % (95% CI)	77,6 (71,4; 82,7)	73,8 (67,3; 79,2)
2-godina stopa ukupnog preživljavanja, % (95% CI)	62,2 (55,2; 68,4)	55,2 (48,2; 61,7)
3-godina stopa ukupnog preživljavanja, % (95% CI)	54,7 (47,7; 61,2)	45,2 (38,3; 51,9)
5-godina stopa ukupnog preživljavanja, % (95% CI)	45,6 (38,5; 52,4)	36,4 (29,7; 43,1)

CI=Interval pouzdanosti; OS=ukupno vreme preživljavanja, „+“ označava da nije dostignuta gornja granica do prekida praćenja pacijenata

Pacijenti sa dobrom prognozom prema tumorskom stadijumu, Karnofski skali (KPS) i godinama su imali veće koristi nakon dodavanja cetuksimaba radijacionoj terapiji. Kod pacijenata sa KPS \leq 80, starosti 65 godina i preko, nije pokazan klinički benefit.

Upotreba cetuksimaba u kombinaciji sa hemio-radijacionom terapijom do sada nije dovoljno istražena. Stoga, procena korist-rizik odnosa nije još uvek ustanovljena.

Cetuksimab u kombinaciji sa hemioterapijom na bazi platine kod rekurentnog i/ili metastatskog oboljenja

- EMR 62 202-002: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim skvamoznim karcinomom glave i vrata koji prethodno nisu primili hemioterapiju za ovu bolest poredila je kombinaciju cetuksimaba i cisplatine ili karboplatine plus infuzioni 5-fluorouracil (222 pacijenata) sa primenom iste hemioterapije samostalno (220 pacijenata). Terapija u grupi koja je primala cetuksimab se sastojala od najviše 6 ciklusa platina-bazirane hemioterapije u kombinaciji sa cetuksimabom praćeno primenom cetuksimabom kao terapijom održavanja do progresije bolesti.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sledećoj tabeli:

Promenljiva/ statistika	Cetuksimab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
Meseci, median (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,797 (0,644; 0,986)	
p-vrednost	0,0362	
PFS		

Meseci, median (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Koeficijent rizika (95% CI)	0,538 (0,431; 0,672)	
p-vrednost	<0,0001	
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-vrednost	0,0001	

CI=Interval pouzdanosti; CTX=platina-bazirana terapija; ORR= stopa objektivnog odgovora, OS=ukupno vreme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije

Pacijenti sa dobrom prognozom prema tumorskom stadijumu, Karnofski skali (KPS) i godinama su imali veće koristi nakon dodavanja cetuksimaba platina-baziranoj hemioterapiji. Nasuprot vremenu preživljavanja bez progresije, u sveukupnom vremenu preživljavanja kod pacijenata sa KPS \leq 80, starosti 65 godina i preko, nije pokazana korist.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je ukinula obavezu da se predaju rezultati studija sa cetuksimabom kod pedijatrijske populacije u indikacijama adenokarcinom debelog creva i rektuma i orofaringealni, laringealni ili nasalni epitelijalni karcinom (isključujući nazofaringealni karcinom ili limfoepiteliomu- videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi kod pedijatrijske populacije).

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika cetuksimaba je proučavana u kliničkim studijama kada je cetuksimab primenjen kao monoterapija ili u kombinaciji s dodatnom hemioterapijom ili radijacionom terapijom. Intravenska infuzija cetuksimaba u nedeljnim dozama u rasponu od 5 do 500 mg/m² telesne površine pokazala je farmakokinetiku zavisnu o dozi.

Kada je cetuksimab primenjen u početnoj dozi od 400 mg/m² telesne površine, srednja vrednost volumena distribucije je bila otprilike srazmerna vaskularnom prostoru (2,9 L/m² sa rasponom od 1,5 do 6,2 L/m²). Srednja vrednost C_{max} (\pm standardna devijacija) je bila 185 \pm 55 mikrograma/mL. Srednja vrednost klirensa je bila 0,022 L/h na m² telesne površine. Cetuksimab ima dugo poluvreme eliminacije s vrednostima od 70 do 100 sati pri ciljnoj dozi.

Serumske koncentracije cetuksimaba dostižu stabilne nivoe nakon 3 nedelje monoterapije cetuksimabom. Srednje vrednosti najviših prosečnih koncentracija cetuksimaba su bile 155,8 mikrograma/mL u trećoj nedelji i 151,6 mikrograma/mL u osmoj nedelji, dok su odgovarajuće srednje vrednosti najnižih koncentracija bile 41,3 mikrograma/mL odnosno 55,4 mikrograma/mL. U studiji u kojoj je cetuksimab primenjivan u kombinaciji sa irinotekanom srednje vrednosti najnižih koncentracija bile su 50,0 mikrograma/mL u 12-oj nedelji i 49,4 mikrograma/mL u 36-oj nedelji.

Opisano je nekoliko metaboličkih puteva koji mogu doprineti metabolizmu antitela. Svi oni uključuju biorazgradnju antitela na manje molekule npr. male peptide ili aminokiseline.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Sveobuhvatna analiza kliničkih studija pokazala je da farmakokinetička svojstva cetuksimaba nisu pod uticajem rase, starosti, pola, bubrežne funkcije ili funkcije jetre.

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (serumski kreatinin do 1,5 puta, transaminaze do 5 puta i bilirubin do 1,5 puta veći od gornje granice referentnih vrednosti).

Pedijatrijska populacija

U fazi I studije na pedijatrijskoj populaciji (starosti 1-18 godina), sa refraktornim čvrstim tumorima, cetuksimab je davan u kombinaciji sa irinotekanom. Rezultati farmakokinetičkih pšodataka se mogu uporediti sa onim koji su dobijeni kod odraslih osoba

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Dozno zavisne promene kože, počevši od doznih nivoa ekvivalentnim onim kod ljudi, su bili glavni nalazi u studijama toksičnosti kod Cynomolgus majmuna (studija hronično ponavljane doze toksičnosti i embriofetalna studija razvoja).

Embrio-fetalna studija toksičnosti kod Cynomolgus majmuna nije otkrila znake teratogenosti. Međutim, u zavisnosti od doze, primećena je povećana incidenca abortusa.

Neklinički podaci o genotoksičnosti i lokalnoj podnošljivosti nakon slučajne primene nepropisanim načinom ne otkrivaju poseban rizik za ljude.

U cilju određivanja kancerogenog potencijala cetuksimaba ili njegovog uticaja na mušku i žensku plodnost, nisu sprovedene formalne studije na životinjama.

Studije toksičnosti zajedničke primene cetuksimaba i hemioterapeutskih agensa nisu sprovedene.

Do sada nema dostupnih nekliničkih podataka o uticaju anti-EGFR antitela na zarastanje rana. Međutim, u pretkliničkim modelima zarastanja rana pokazano je da EGFR selektivni inhibitori tirozin kinaze usporavaju zarastanje rana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum – hlorid
Glicin
Polisorbat 80
Limunska kiselina, monohidrat
Natrijum – hidroksid (sredstvo za korekciju pH)
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima izuzev onima pomenutim u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

4 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: fizička i hemijska stabilnost rastvora za primenu potvrđena je u toku 48 sati ukoliko se rastvor čuva na temperaturi do 25°C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta pripremljen rastvor treba upotrebiti odmah. Ako se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik, koji ne bi trebalo da bude duži od 24 sata na temperaturi 2°C do 8°C, osim ako se razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati u frižideru na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Za uslove čuvanja nakon otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je bočica od bezbojnog stakla hidrolitičke grupe I sa 20 mL rastvora za infuziju, zatvorena gumenim čepom od halobutil gume sive boje i „flip-off“ aluminijumskom/polipropilenskom kapicom.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica (1x20 mL) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

Uputstvo za rukovanje

Lek Erbitux se može dati putem obične infuzije, infuzinom pumpom ili putem injekcione pumpe. Za infuziju se mora koristiti posebna infuzionna linija koja se na kraju infuzije mora ispratiti sa sterilnim rastvorom natrijum-hlorida 9 mg/mL (0,9%) za injekcije.

Lek Erbitux 5mg/mL je kompatibilan sa:

- kesama od (PE) polietilena, (EVA) etil vinil acetata ili (PVC) polivinil hlorida,
- infuzionim setovima od (PE) polietilena, (PUR) poliuretana, (EVA) etil vinil acetata, (TP) poliolefin
- termoplastike ili (PVC) polivinil hlorida,
- perfuzionim špicem od (PP) polipropilena.

Lek Erbitux 5mg/mL mora se pripremati na sledeći način:

- Primena infuzionom pumpom ili običnom infuzijom (razblaženo sa sterilnim rastvorom natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9 %)): Uzmite infuzionu kesu sterilnog natrijum hlorida 9mg/mL (0,9%) adekvatne veličine. Izračunajte neophodnu zapreminu leka Erbitux. Uklonite odgovarajuću zapreminu rastvora natrijum hlorida iz infuzione kese koristeći prikladan sterilni špic sa odgovarajućom iglom. Uzmite odgovarajući sterilni špic i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu leka Erbitux iz bočice. Prenesite lek Erbitux u pripremljenu infuzionu kesu. Ponovite ovu proceduru dok se ne dostigne izračunata zapremina. Priključite infuzionu liniju i prvo je isperite sa razblaženim lekom Erbitux pre početka infuzije. Za primenu koristite običnu infuziju ili infuzionu pumpu. Postavite i kontrolišite brzinu kako je objašnjeno u odeljku 4.2.
- Primena infuzionom pumpom ili običnom infuzijom (nerazblaženo): Izračunajte neophodnu zapreminu leka Erbitux. Uzmite odgovarajući sterilni špic (minimum 50 mL), i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu leka Erbitux iz bočice. Prenesite lek Erbitux u sterilnu praznu bocu ili kesu. Ponovite ovu proceduru dok se ne dostigne izračunata zapremina. Priključite infuzionu liniju i prvo je isperite sa lekom Erbitux pre početka infuzije. Postavite i kontrolišite brzinu kako je objašnjeno u odeljku 4.2.
- Primena injekcionom pumpom: Izračunajte neophodnu zapreminu leka Erbitux. Uzmite odgovarajući sterilni špic i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu leka Erbitux iz bočice. Uklonite iglu i stavite špic u injekcionu pumpu. Priključite infuzionu liniju na špic, postavite i kontrolišite brzinu kako je objašnjeno u odeljku 4.2 i počnite infuziju nakon ispiranja lekom Erbitux ili rastvorom sterilnog natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%). Ukoliko je potrebno, ponovite ovu proceduru dok se ne primeni izračunata zapremina.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O., Omladinskih brigada 90v, Beograd,

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-03868-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 20.03.2009.

Datum poslednje obnove dozvole: 02.09.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2024.