

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

ЕРБИТУКС 5 mg/ml, раствор за инфузија

1 ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ербитукс 5 mg/ml, раствор за инфузија

2 КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

sad

Секој ml од растворот за инфузија содржи 5 mg цетуксимаб .

Една вијала од 20 ml содржи 100 mg цетуксимаб.

Цетуксимаб е химерно моноклонално IgG1 антитело произведено во култура од клетки на цицачи (Sp2/0) со технологија на рекомбинантна ДНК.

За целосна листа на екципиенси, види дел 6.1.

3 ФАРМАЦЕВТСКИ ОБЛИК

Раствор за инфузија. Безбоен раствор.

4 КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Ербитукс е индициран за терапија на пациенти со EGFR (рецептор на епидермален фактор на раст) експресирачки, RAS wild-type метастатски колоректален канцер.

- Во комбинација со иринотекан-базирана хемотерапија,
- Како терапија од прв ред во комбинација со FOLFOX
- Како единечна терапија кај пациенти кај кои терапијата со оксалиплатин и иринотекан била неуспешна, и кои се нетолерантни кон иринотекан.

За детали, види дел 5.1.

Ербитукс е индициран за терапија на пациенти со канцер на сквамозните клетки на главата и вратот

- Во комбинација со терапија со зрачење за локално напредната болест
- Во комбинација со хемотерапија базирана на платина за рекурентна и/или метастатска болест



4.2 Дозирање и начин на употреба

Ербитукс мора да се дава под надзор на лекар кој е искусен во употребата на антинеопластични лекови. Потребен е близок надзор за време на инфузијата, и најмалку 1 час по крајот на инфузијата. Мора да се обезбеди пристап до опрема за ресусцитација.

Дозирање

Пред давањето на првата инфузија, на пациентите треба да се даде предмедикација со антихистамин и кортикостероид најмалку 1 час пред почетокот на администрацијата на цетуксимаб. Ваквата предмедикација е препорачана и пред сите следни инфузии.

Кај сите индикации, Ербитукс се дава еднаш неделно. Почетната доза е 400 mg цетуксимаб на m^2 телесна површина. Сите следни неделни дози се 250 mg цетуксимаб на m^2 телесна површина.

Колоректален канцер

Кај пациенти со метастатски колоректален канцер, цетуксимаб се користи во комбинација со хемотерапија или како единствена терапија (види дел 5.1.). Пред започнување на терапија со Ербитукс потребна е потврда за статусот на wild-type RAS (KRAS и NRAS). Статусот на мутацијата треба да се одреди во искусна лабораторија, со користење на валидирани тест методи за детекција на KRAS и NRAS(ексони 2,3 и 4) мутации (види дел 4.4 и 5.1).

За дозирање или модификација на дозите на истовремено користените хемотерапевтски агенси, проверете во информациите за производот на соодветните медицински производи. Други лекови не смеат да се администрираат порано од 1 час по крајот на инфузијата со цетуксимаб.

Се препорачува терапијата со цетуксимаб да се продолжи до прогресија на основната болест.

Канцер на сквамозните клетки на главата и вратот

Кај пациенти со локално напреднат канцер на сквамозни клетки на главата или вратот, цетуксимаб се користи истовремено со терапија со зрачење. Се препорачува терапијата со цетуксимаб да се започне една недела пред терапијата со зрачење, и да се продолжи терапијата со цетуксимаб до крајот на периодот на терапија со зрачење.

Кај пациенти со рекурентен и/или метастатски канцер на сквамозните клетки на главата и вратот, цетуксимаб се користи во комбинација со платина-базирана хемотерапија, проследено со цетуксимаб како терапија на одржување до прогресија на болеста (види дел 5.1). Хемотерапијата не смее да се администрира порано од 1 час по крајот на инфузијата со цетуксимаб.

Специфични популациони групи

До денес има искуства само со пациенти со адекватна функција на бубрезите и црниот дроб (види дел 4.4).



Цетуксимаб не е проучуван кај пациенти со претходно постоечки хематолошки заболувања (види дел 4.4).

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти, но искуството со пациенти на возраст од 75 години и нагоре е ограничено.

Педијатриска популација

Нема релеватна употреба на цетуксимаб во педијатриската популација за наведените индикации.

Начин на администрација

Ербитукс 5 mg/ml се администрира интравенски со инфузиска пумпа, гравитациона капалка или пумпа со шприц (за инструкции за употреба види дел 6.6).

Почетната доза треба да се дава бавно и брзината на инфузијата не смее да биде поголема од 5 mg/минута (види дел 4.4). Препорачаното траење на инфузијата е 120 минути. За следните неделни дози, препорачаното траење на инфузијата е 60 минути. Брзината на инфузијата не смее да биде поголема од 10 mg/минута.

4.3 Контраиндикации

Ербитукс е контраиндициран кај пациенти со позната сериозна (степен 3 или 4) хиперсензитивна реакција на цетуксимаб.

Комбинацијата од Ербитукс и оксилаплатин-содржечка хемотерапија е контраиндицирана кај пациенти со мутантен RAS метастатски колоректален канцер (mCRC) или пациенти за кои RAS mCRC статусот е непознат (види дел 4.4).

Пред започнување на комбинираната терапија мора да се земат во предвид и контраиндикациите за истовремено употребуваниот хемотерапевтски агенс.

4.4 Специјални предупредувања и мерки на претпазливост

Предупредувања поврзани со инфузијата, вклучувајќи и анафилактичка реакција

Сериозни реакции поврзани со инфузијата, вклучувајќи и анафилактички реакции, можат да се појават често, во некои случаи со фатален исход. Појавата на сериозна реакција поврзана со инфузијата бара итно и трајно прекинување на терапијата со цетуксимаб и може да биде неопходен итен третман. Некои од овие реакции може да се анафилактички или анафилактоидни по природа, или да представуваат синдром на цитокинско ослободување (CRS). Симптомите може да се јават за време на првата инфузија, и до неколку часа подоцна, или при некоја од следните инфузии. Се препорачува да се предупредат пациентите за можноста за такво касно појавување на несакано дејство и да им се дадат инструкции да го контактираат својот лекар доколку се појават симптоми или знаци на реакција поврзана со инфузијата. Симптомите може да вклучуваат



бронхоспазам, уртикарија, покачување или пад на крвниот притисок, губење на свеста или шок. Во ретки случаи забележани се појави на ангина пекторис, миокарден инфаркт или прекин на срцевата работа.

Анафилактичките реакции може да се јават и во првите неколку минути од првата инфузија, што се должи на предформираниот IgE антитела кои реагираат со цетуксимаб. Овие реакции се вообичаено поврзани со бронхоспазам и уртикарија. Тие може да се јават и покрај користењето на премедикација.

Ризикот за анафилактичка реакција е значително зголемен кај пациенти со историја на алергија на црвено месо или каснување од крлеж или позитивен резултат на тест за IgE антитела против цетуксимаб (α -1-3-галактоза). Кај овие пациенти цетуксимаб може да се администрира само по внимателно проценување на односот корист/ризик, вклучувајќи и разгледување на алтернативни третмани, и само под близок надзор на добро обучен персонал со достапна опрема за ресусцитација.

Првата доза треба да се администрира бавно и брзината не смее да надмине 5 mg/ml, со блиско мониторирање на сите витални знаци во период од најмалку 2 часа. Доколку за време на првата инфузија, се појавила реакција поврзана со инфузијата, во првите 15 минути, инфузијата треба да се прекине. Треба да се направи внимателна проценка на односот корист/ризик, земајќи во предвид и дека пациентот може да има преформирани IgE антитела, пред да биде дадена следна инфузија.

Доколку реакција поврзана со инфузијата се јави подоцна за време на првата инфузија или при наредна инфузија, понатамошните чекори ќе зависат од сериозноста на реакцијата :

- а) степен 1: Да се продолжи со инфузијата под близок надзор
- б) степен 2: Да се продолжи со бавна инфузија и веднаш да се даде терапија за симптомите
- в) степен 3 и 4 : Веднаш да се сопре инфузијата, да се третираат симптомите и да се контраиндицира понатамошна употреба на цетуксимаб

Синдром на цитокинско ослободување (CRS) типично се појавува во рок од 1 час по инфузијата и е поретко поврзан со бронхоспазам и уртикарија. CRS е вообичаено најсериозен при првата инфузија.

Слаби до умерени реакции поврзани со инфузијата се многу чести и се состојат од симптоми како што се висока температура, треска, вртоглавица или диспнеа, кои се јавуваат во близок временски однос во главно по првата инфузија со цетуксимаб. Доколку пациентот доживее слаба до умерена реакција поврзана со инфузијата, брзината на инфузијата може да се намали. Се препорачува оваа намалена брзина на инфузија да се применува при сите наредни инфузии.

Неопходен е близок мониторинг на пациентите, особено за време на првата администрација. Се препорачува особено внимание за пациентите со лоша општа состојба и постоечко кардио-васкуларно заболување.

Респираторни заболувања

Пријавени се случаи на интерстицијално белодробно заболување (Interstitial Lung Disease – ILD), вклучувајќи и случаи со фатален исход, каде поголем број на пациентите се од Јапонска националност.

Дополнителни или допринесувачки фактори, како што се конкомитантна хемотерапија за која е познато дека е асоцирана со појава на ILD, или претходно постоечко белодробно заболување, биле чести кај случаите со фатален исход. Таквите пациенти треба внимателно да се следаат. Во случај на појава на симптоми (како диспнеа, кашлица, треска) или радиографски наоди кои сугерираат појава на ILD, треба веднаш да се направи дијагностичко испитување.

Доколку е дијагностицирано интерстицијално белодробно заболување, терапијата со цетуксимаб мора да се прекине и пациентот треба да биде соодветно третиран.

Кожни реакции

Главните несакани реакции на цетуксимаб се кожни реакции кои можат да станат сериозни, особено во комбинација со хемотерапијата. Ризикот од секундарна инфекција (воглавно бактериска) е покачен и пријавени се случаи на синдром на стафилококна попарена кожа, некротизирачки фасциитис и сепса, во некои случаи со фатален исход (види дел 4.8).

Кожните реакции се многу чести и може да биде потребно привремено или трајно прекинување на терапијата. Според насоките на клиничката пракса профилактичка употреба на орални тетрациклински препарати (6-8 недели) и топикална апликација на 1% хидрокортизонска крема со хидратантски својства треба да бидат земени во предвид. Средно до високо-моќни топикални кортикостероиди и орални тетрациклински препарати се користени во третман на кожните реакции.

Доколку пациентот доживее неподнослива или сериозна кожна реакција ($\geq$ степен 3 според Општи критериуми и терминологија за несакани дејства, CTCAE), терапијата со цетуксимаб мора да биде привремено прекината. Терапијата може да се продолжи само доколку реакцијата се намалила до степен 2.

Доколку сериозната кожна реакција се јавува прв пат, терапијата може да се продолжи без промени во дозирањето.

По втората или третата појава на сериозни кожни реакции, терапијата со цетуксимаб повторно мора привремено да се прекине. Терапијата може да продолжи со пониски дози (200 mg/m² по втората појава и 150 mg/m² по третата појава) само доколку реакцијата се намалила до степен 2.

Доколку сериозни кожни реакции се појават и четврти пат, или истите не се намалат до степен 2 за време на привремениот прекин на терапијата, потребно е терапијата трајно да се прекине.

Нарушување на електролитниот статус

Чести се појавите на прогресивно намалување на серумските нивоа на магнезиум и може да доведат до сериозна хипомагнезијација. Хипомагнезијацијата е реверзибилна, по



прекилот на терапијата со цетуксимаб. Дополнително може да се развие и хипокалиемија, како последица на дијареа. Може да се јави и хипокалцемија, особено може да се зголеми фреквенцијата на сериозната хипокалцемија во комбинација со платина-базирана хемотерапија.

Одредувањето на серумските нивоа на електролити се препорачува пред и периодично за време на третман со цетуксимаб. Се препорачува надополнување на електролитите, според потребите.

Неутропенија и поврзани инфективни компликации

Пациентите кои примаат цетуксимаб во комбинација со платина-базирана хемотерапија имаат повисок ризик за појава на сериозна неутропенија, што може да води до последователни компликации при инфекции како што се фебрилна неутропенија, пневмонија или сепса. Внимателен надзор се препорачува кај таквите пациенти особено кај оние кај кои се јавуваат кожни лезии, мукозитис или дијареа, што може да ја олесни појавата на инфекција (види дел 4.8).

Кардиоваскуларни нарушувања

Забележана е зголемена фреквенција на сериозни и понекогаш фатални кардиоваскуларни настани и смрт поврзана со терапијата, при третманот на non-small cell белодробен канцер, карцином на сквамозните клетки на главата и вратот и колоректалниот карцином. Во некои студии забележана е асоција со возраста ≥ 65 години или општата здравствена состојба. Кога се препишува цетуксимаб, треба да се земе во предвид кардиоваскуларната и општата состојба на пациентот и истовремената администрација на кардиотоксични соединенија како флуоропиримидини.

Заболувања на очите

Пациентите кај кои се јавуваат знаци и симптоми кои упатуваат на кератит, како што се акутна појава или влошување на воспаление во окото, солзење, осетливост на светлина, заматен вид, болка во окото и/или црвенило, треба веднаш да се упатат на специјалист по офталмологија.

Доколку се потврди дијагноза на улцеративен кератитис, терапијата со цетуксимаб треба привремено или трајно да се прекине. Доколку е дијагностициран кератитис предностите и ризиците од продолжувањето на терапијата треба внимателно да се разгледаат.

Цетуксимаб треба да се користи со претпазливост кај пациенти со историја на кератитис, улцеративен кератитис или тешки случаи на суво око. Користењето на контактни леќи е исто така ризик фактор за настанување на кератитис и улцерации.

Пациенти со колоректален канцер со RAS мутирани тумори

Цетуксимаб не треба да се користи во терапијата на пациенти со колоректален канцер чиј тумор има RAS мутации или чиј RAS статус на туморот е непознат. Резултатите од клиничките студии покажуваат негативен баланс на односот корист/ризик кај тумори со RAS мутации. Особено кај овие пациентите се јавени негативни ефекти на преживување без прогресија (PFS) и севкупно преживување (OS) кога е давана терапија како додаток после FOLFOX 4 (види дел 5.1).

Слични резултати се пријавени кога цетуксимаб е даден како додаток на XELOX во комбинација со бевацизумаб (CAIRO 2). Сепак во оваа студија, не биле покажани позитивни ефекти на PSF или OS ни кај пациенти со KRAS wild-type тумори.

Специфични популациони групи

Испитувани се само пациенти со адекватна бубрежна и црнодробна функција (серумски креатинин ≤ 1.5 пати, трансаминази ≤ 5 пати и билирубин ≤ 1.5 пати од највисоките дозволени нормални вредности)

Цетиксимаб не е проучуван кај пациенти со една или повеќе од следните лабораториски параметри:

- Хемоглобин $< 9\text{g/dl}$
- Број на леукоцити $< 3000/\text{mm}^3$
- Апсолутен број на неутрофили $< 1500/\text{mm}^3$
- Број на тромбоцити $< 100000/\text{mm}^3$

Има ограничено искуство за употреба на цетуксимаб во комбинација со терапија со зрачење за колоректален канцер.

Педијатриска популација

Ефикасноста на цетуксимаб кај педијатриски пациенти под возраст од 18 години не е воспоставена. Не се идентификувани нови безбедносни сигнали кај педијатриски пациенти како што е пријавено во студијата од фаза I.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Во комбинација со платинум-базирана хемотерапија, фреквенцијата на сериозна леукопенија или сериозна неутропенија може да се зголеми, и ова може да доведе до повисок процент на инфективни компликации како што се фебрилна неутропенија, пнеумонија и сепса, споредено само со платина-базирана хемотерапија (види дел 4.4)

Во комбинација со флуоропиримидини, фреквенцијата на срцева исхемија вклучувајќи миокардијален инфаркт и конгестивна срцева слабост, како и фреквенцијата на синдроми на дланка и стапало (палмарно-плантарна еритродисестемија) беше зголемена отколку само во однос на флуоропиримидини.

Во комбинација со капецитабин и оксалиплатин (XELOX) фреквенцијата на појава на сериозна дијареја може да биде зголемена.

Формална студија за интеракции покажала дека фармакокинетските карактеристики на цетуксимаб остануваат непроменети по заедничка администрација со единечна доза на иринотекан (350 mg/m^2 телесна површина). Слично фармакокинетиката на иринотеканот останува непроменета кога истовремено е даван цетуксимаб.

Нема други формални студии за интеракции со цетуксимаб изведени кај луѓе.



4.6 Плодност, бремености и доење

Бременост

EGFR е вклучен во феталниот развој. Ограничени набљудувања кај животни се индикативни за плацентален пренос на цетуксимаб, и други IgG₁ антитела за кои е најдено дека ја преминуваат плацентарната бариера. Податоците добиени од животните не покажале докази за тератогеност. Сепак зависно од дозата, забележана е поголема инциденца на абортуси (види дел 5.3). Нема доволно расположливи податоци од бремени жени и жени кои дојат.

Силно се препорачува Ербитукс да се дава за време на бременост или на било која жена која не користи соодветна контрацепција само доколку потенцијалниот бенефит за мајката го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Се препорачува жените да не дојат за време на терапијата со Ербитукс и до 2 месеци по последната доза, бидејќи не е познато дали цетуксимаб се екскретира во мајчиното млеко.

Плодност

Нема податоци на ефектите на цетуксимаб на човечката плодност. Ефектите на машката и женската плодност не се проценети со формални студии на животни (види дел 5.3)

4.7 Ефекти на лекот врз способноста за управување со моторно возило и машини

Не се направени студии за ефектите врз способноста за управување со моторно возило и машини. Доколку пациентите доживеаат симптоми поврзани со терапијата кои влијаа на нивната способност да се концентрираат и реагираат, се препорачува да не управуваат со возила или машини додека ефектите не се намалат.

4.8 Несакани дејства

Главните несакани дејства на цетуксимаб се кожните реакции, кои се јавуваат кај повеќе од 80% од пациентите, хипомагнезијемия која се јавува кај 10% од пациентите и реакции поврзани со инфузијата кои се јавуваат со слаби до умерени симптоми кај повеќе од 10% од пациентите и со сериозни симптоми кај повеќе од 1% од пациентите.

Следните дефиниции се однесуваат на терминологијата за фреквенција која се користи во продолжение:

Многу чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Многу ретки ($< 1/10,000$)

Непозната фреквенција (не може да се процени од достапните податоци)

Знакот * покажува дека дополнителни информации за соодветното несакано дејство се дадени под табелата.

Метаболички и нутрициски нарушувања

Многу чести : Хипомагнезиемија

Чести: Дехидратација, особено секундарно по дијареа или мукозитис; хипокалцемија (види дел 4.4); анорексија која може да води до загуба на тежина.

Нарушувања на нервниот систем

Чести: Главоболка.

Непозната фреквенција: Асептичен менингитис.

Нарушувања на очите

Чести : Конјуктивит.

Невообичаени: Блефаритис, кератит.

Васкуларни нарушувања:

Невообичаени: Длабоко-венска тромбоза.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања.

Невообичаени: Пулмонарен емболизам, интерстицијална белодробно заболување кое може да биде со фатален исход (види дел 4.4.)

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: Дијареа, гадење, повраќање.

Хепатобилијарни нарушувања

Многу чести: Покачување на црнодробните ензими (ASAT, ALAT, AP).

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Многу чести: Кожни реакции *

Многу ретки: Стивенс-Џонсонов синдром/ токсичко епидермална некролиза.

Непозната фреквенција: Суперинфекција на кожни лезии*



Општи нарушувања и состојби на местото на администрација

- Многу чести: Слаби до умерени реакции поврзани со инфузијата (види дел 4.4); мукозитис, во некои случаи сериозен. Мукозитисот може да доведе до епистакса.
- Чести: Сериозни реакции поврзани со инфузијата, во некои случаи со фатален исход (види дел 4.4); замор.

Дополнителни информации

Во целост не е забележана релевантна клиничка разлика меѓу половите.

Кожни реакции

Кожни реакции може да се јават кај повеќе од 80% од пациентите и главно се презентираат како осип налик на акни и/или помалку често како пруритус, сува кожа, десквамација, хипертрихоза или нарушувања на ноктите (пр. Паронихија). Приближно 15% од кожните реакции се сериозни, вклучувајќи и поединечни случаи на кожна некроза. Повеќето кожни реакции се појавуваат во првите три недели од терапијата. Воглавно тие се повлекуваат, без последици, со тек на време по прекилот на терапијата доколку се следат препораките за прилагодување на дозата (види дел 4.4). Кожните лезии предизвикани од цетуксимаб може да ги направат пациентите подложни на суперинфекции (пр. од *S.aureus*) кои можат да доведат до последователни компликации како на пр. Целулит, ерисипелас или потенцијално со фатален исход, синдром на стафилококна попарена кожа, некротизирачки фасциитис или сепса.

Комбинирана терапија

Кога цетуксимаб се користи во комбинација со хемотерапевтски агенси, треба да се проверат и информациите за тие производи.

Во комбинација со платинум-базирана хемотерапија, фреквенцијата на сериозна леукопенија или сериозна неутропенија може да се зголеми, и ова може да доведе до повисок процент на инфективни компликации како што се фебрилна неутропенија, пнеумонија и сепса, споредено само со платина-базирана хемотерапија (види дел 4.4)

Во комбинација со флуоропиримидини, фреквенцијата на срцева исхемија вклучувајќи миокардијален инфаркт и конгестивна срцева слабост, како и фреквенцијата на синдроми на дланка и стапало (палмарно-плантарна еритродисестезија) беше зголемена отколку само во однос на флуоропиримидини.

Во комбинација со локализирана терапија со зрачење на областа на главата и вратот, дополнителни несакани дејства се оние кои се типични за терапијата со зрачење (како што се мукозитис, радијационен дерматитис, дисфагија или леукопенија, главно се јавува во облик на лимфоцитопенија). Во рандомизирана контролирана клиничка студија со 424 пациенти, пријавените појави на сериозен акутен радијационен дерматитис и мукозитис, како и други несакани појави поврзани со терапијата со зрачење, биле малку почести кај пациенти кои примале терапија со зрачење во комбинација со цетуксимаб отколку само со терапија со зрачење.

Пријавување на сомнителни несакани дејства

Пријавувањето на сомнителни несакани дејства по добивање на дозволата за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на рамнотежата корист/ризик на лекот. Здравствените работници треба да ја пријават секоја сомнителна несакана реакција преку националниот систем за пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Искуствата со единечни дози повисоки од 400 mg/m² телесна површина или неделни администрации на дози повисоки од 250 mg/m² телесна површина се ограничени. Во клинички студии со дози до 700 mg/m² давани на две недели безбедносниот профил бил соодветен со тој опишан во делот 4.8.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБИНИ

5.1 Фармакодинамички особини

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични агенси, моноклонални антитела,

АТС код: L01XC06

Механизам на дејство

Цетуксимаб е химерно моноклонално IgG₁ антитело кое е специфично насочено против рецепторот за епидермален фактор на раст (EGFR).

Сигналните патишта на EGFR се вклучени во контролата на клеточно преживување, прогресија на клеточниот циклус, ангиогенеза, клеточна миграција и клеточна инвазија/ метастази.

Цетуксимаб се врзува за EGFR со афинитет кој е приближно 5 до 10 пати поголем од оној на ендогените лиганди. Цетуксимаб го блокира врзувањето на ендогените EGFR лиганди што резултира со инхибиција на функцијата на овој рецептор.

Цетуксимаб не се врзува за други рецептори кои припаѓаат на HER фамилијата.

Протеинскиот производ на прото-онкогениот RAS (rat sarcoma) е централен надолно сигналирачки трансдусер на EGFR. Кај туморите, активацијата на RAS од EGFR придонесува до EGFR-посредуваната зголемена пролиферација, преживување и производство на про-ангиогенски фактори.



RAS е една од најчесто активираните фамилии на онкогени во хуманите канцери. Мутациите на RAS гените на одредени жаришта на ексоните 2,3 и 4 резултираат со конститутивна активација на RAS протеини независно од EGFR сигнализацијата.

Фармакодинамички ефекти

И кај *in vitro* и кај *in vivo* испитувањата, цетуксимаб ја инхибира пролиферацијата и индуцира апоптоза на човечките туморски клетки кои го експресираат EGFR. *In vitro* цетуксимаб ја инхибира продукцијата на ангиогенски фактори од туморските клетки и ја блокира ендотелијалната клеточна миграција. *In vivo* цетуксимаб ја инхибира експресијата на ангиогенските фактори од туморските клетки и предизвикува намалување во нео-васкуларизацијата на туморот и на метастази.

Имуногеност

Развојот на хумани анти-химерни антитела (HACA) има класен ефект на моноклоналните химерни антитела. Моменталните податоци за развој на HACA се ограничени. Генерално, мерливи титри на HACA се забележани кај 3,4% од пациентите кои се испитувани, со инциденци во рангот од 0% до 9,6% во целните индицирани студии. Моментално нема достапни конклузивни податоци за неутрализирачкиот ефект на HACA на цетуксимаб. Појавата на HACA не е во корелација со појавата на хиперсензитивни реакции или друго несакано дејство на цетуксимаб.

Колоректален канцер

Дијагностичко одредување (EGFR pharmDx) било користено за имунохистохемиска детекција на EGFR експресија во туморскиот материјал. Туморот се сметал за EGFR-експресирачки доколку може да се идентификува една обоена клетка. Приближно 75% од пациентите со метастатски колоректален канцер кои се испитувани за клиничките студии имале EGFR-експресирачки тумор и според тоа се сметале за погодни за третман со цетуксимаб. Ефикасноста и безбедноста на цетуксимаб не е документирана кај пациенти со тумори каде EGFR не бил детектиран.

Студиските податоци покажуваат дека пациентите со метастатски колоректален канцер и активирачки RAS мутации имаат многу мала веројатност од корист од третманот со цетуксимаб или комбинација од цетуксимаб и хемотерапија или како додаток на FOLFOX4 и покажан е сигнификантен негативен ефект на времето на преживување без прогресија (PFS).

Цетуксимаб како единечен агенс или во комбинација со хемотерапија бил испитуван во 5 рандомизирани контролирани клинички студии и неколку подржани студии. Во 5те рандомизирани студии биле вклучени вкупно 3734 пациенти со метастаски колоректален канцер, кај кои е детектирана EGFR експресија и кои имале EGOG статус на перформанс ≤ 2 . Поголемиот дел од пациентите кои биле вклучени имале EGOG статус на перформанс ≤ 1 . Во сите студии цетуксимаб бил даван како што е опишано во делот 4.2.

Статусот на KRAS ексон 2 бил признаен како фактор на предвидување за третманот со цетуксимаб во 4 од рандомизираниите контролирани студии (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 и CA225025). KRAS мутациониот статус бил испитан кај 2072 пациенти. Дополнителни *post-hoc* анализи биле изведени за студиите EMR 62 202-013 и EMR 62 202-047, каде исто така се одредени мутации на RAS гените (NRAS и KRAS) различни од

оние на KRAS ексон 2. Само во студијата EMR 62 202-007 post-hoc анализите не биле можни.

Дополнително цетуксимаб бил испитуван во комбинација со хемотерапија во рандомизирана контролирана студија од фаза III иницирана од испитувачот COIN(Continuous chemotherapy plus cetuximab or Intermittent chemotherapy). Во оваа студија експресијата на EGFR не била критериум за вклучување. Примероците од туморите од приближно 81% од пациентите биле анализирани ретроспективно за KRAS експресија.

FIRE-3 , клиничка студија од фаза III спонзорирана од испитувачот, го споредува третманот на FOLFIRI во комбинација со цетуксимаб или бевацумаб како терапија од прва линија кај пациенти со KRAS ексон 2 wild-type mCRC. Дополнителни post-hoc анализи на мутациите на RAS гените освен на KRAS ексон 2 биле проценети.

Цетуксимаб во комбинација со хемотерапија

- EMR 62 202-013: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со метастатски колоректален канцер кои не примале претходна терапија за метастатското заболување, ја споредува комбинацијата на цетуксимаб и иринотекан плус инфузиски 5-флуороурацил/фолинска киселина (FOLFIRI) (599 пациенти) со истата хемотерапија самостојно (599 пациенти). Односот на пациенти со KRAS wild-type тумори од популацијата на пациенти на кои можело да им се направи KRAS статус изнесувал 63%. За проценката на RAS статусот, мутациите кои не се на ексонот 2 од KRAS генот биле одредени од сите достапни туморски примероци во склоп на KRAS ексон 2 wild-type популацијата (65%). RAS мутантната популација се состои од пациенти со познати KRAS ексон 2 мутации како и дополнително идентификувани RAS мутации.

Податоците за ефикасност добиени со оваа студија се сумирани во табелата подолу:

Варијабли/ Статистика	RAS wild-type популации		RAS мутантни популации	
	Цетуксимаб плус FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Цетуксимаб плус FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
Месеци, средна вредност	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)
Однос на опасност (95% CI)	0.69 (0.54, 0.88)		1.05 (0.86, 1.28)	
P-вредност	0.0024		0.6355	
PFS				
Месеци, средна вредност	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)
Однос на опасност (95% CI)	0.56 (0.41, 0.76)		1.10 (0.85, 1.42)	
P-вредност	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)
Веројатност (95% CI)	3.1145 (2.0279, 4.7835)		0.8478 (0.5767, 1.2462)	
P-вредност	<0.0001		0.3970	

CI=confidence interval, FOLFIRI= иринотекан плус инфузиски 5-FU/FA, ORR=објективна стапка на одговор (пациенти со комплетен одговор или делумен одговор); OS=overall survival time (време на преживување), PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија)

- EMR 62 202-047: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со метастатски колоректален канцер кои не примале претходна терапија за метастатското заболување, ја споредува комбинацијата на цетуксимаб и оксалаплатин плус континуирана инфузија на 5-флуороурацил/фолинска киселина (FOLFOX4)(169 пациенти) со истата хемотерапија самостојно (168 пациенти). Односот на пациенти со KRAS wild-type тумори од популацијата на пациенти на кои можело да им се направи KRAS статус изнесувал 57%. За проценката на RAS статусот, мутациите кои не се на ексонот 2 од KRAS генот биле одредени од сите достапни туморски примероци во склоп на KRAS ексон 2 wild-type популацијата. RAS мутантната популација се состои од пациенти со познати KRAS ексон 2 мутации како и дополнително идентификувани RAS мутации.

Податоците за ефикасност добиени со оваа студија се сумирани во табелата подолу:

Варијабли/ Статистика	RAS wild-type популации		RAS мутантни популации	
	Цетуксимаб плус FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Цетуксимаб плус FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
Месеци, средна вредност	19.8	17.8	13.5	17.8
(95% CI)	(16.6, 25.4)	(13.8, 23.9)	(12.1, 17.7)	(15.9, 23.6)
Однос на опасност (95% CI)	0.94 (0.56, 1.56)		1.29 (0.91, 1.84)	
P-вредност	0.8002		0.1573	
PFS				
Месеци, средна вредност	12.0	5.8	5.6	7.8
(95% CI)	(5.8 NE)	(4.7, 7.9)	(4.4, 7.5)	(6.7, 9.3)
Однос на опасност (95% CI)	0.53 (0.27, 1.04)		1.54 (1.04, 2.29)	
P-вредност	0.0615		0.0309	
ORR				
%	57.9	28.6	37.0	50.7
(95% CI)	(40.8, 73.7)	(16.6, 43.3)	(27.1, 47.7)	(38.9, 62.4)
Веројатност (95% CI)	3.3302 (1.375, 8.172)		0.580 (0.311, 1.080)	
P-вредност	0.0084		0.0865	

CI=confidence interval, FOLFOX4= оксалаплатин плус континуирана инфузија на 5 FU/FA, ORR=објективна стапка на одговор (пациенти со комплетен одговор или делумен одговор), OS=overall survival time (време на преживување), PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија), NE=not estimable (не може да се процени)

Забележан е особено негативен ефект на додавањето на цетуксимаб кај RAS мутантната популација.

- COIN: Ова била отворена, 3 крака, рандомизирана студија кај 2445 пациенти со неоперабилен метастатски или локорегионален колоректален канцер кои не примале претходна терапија за метастатското заболување, ја споредува комбинацијата на оксалиплатин плус флуоропиримидини (инфузиски 5-флуороурацил/фолинска киселина-OxMdG или капецитабин -XELOX) во комбинација со цетуксимаб, со истиот хемотерапевтски режим самостојно. Во третиот експериментален крак се користеле наизменични OxMdG или XELOX режими без цетуксимаб. Податоците за режимот XELOX и за третиот експериментален крак не се презентирани. Туморските примероци од приближно 81% од пациентите се анализирани соодветно за KRAS експресија, од кои 55% биле KRAS wild-type. Од нив 362 пациенти примале цетуксимаб и оксалиплатин плус флуоропиримидини (117 пациенти OxMdG и 245 пациенти XELOX) и 367 пациенти примале само оксалиплатин плус

флуоропиримидини (127 пациенти OхMдG и 240 пациенти XELOX). Од KRAS мутантната популација, 297 пациенти примале цетуксимаб и оксалиплатин плус флуоропиримидини (101 пациенти OхMдG и 196 пациенти XELOX) и 268 пациенти примале само оксалиплатин плус флуоропиримидини (78 пациенти OхMдG и 190 пациенти XELOX).

Податоците за ефикасност на OхMдG режимот добиени од оваа студија се сумирани во табелата подоле :

Варијабли/ Статистика	KRAS wild-type популации		KRAS мутантни популации	
	Цетуксимаб плус OхMдG (N=117)	OхMдG (N=127)	Цетуксимаб плус OхMдG (N=101)	OхMдG (N=78)
OS				
Месеци, средна вредност (95% CI)	16.3 (10.3, 32.2)	18.2 (9.8, 27.5)	13.1 (8.0, 23.9)	14.6 (9.5, 22.0)
Однос на опасност (95% CI)	0.93 (0.72, 1.19)		0.99 (0.75, 1.30)	
P-вредност	0.617		0.931	
PFS				
Месеци, средна вредност (95% CI)	9.0 (5.8, 15.5)	9.2 (5.8, 12.7)	6.8 (5.0, 10.7)	8.5 (3.4, 10.8)
Однос на опасност (95% CI)	0.77 (0.59, 1.01)		1.05 (0.77, 1.41)	
P-вредност	0.056		0.78	
Најдобра вкупна стапка на одговор				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58, 76)	(50, 68)	(37, 57)	(40, 63)
Веројатност (95% CI)	1.44 (0.85, 2.43)		0.83 (0.46, 1.49)	
P-вредност	0.171		0.529	

CI=confidence interval, OхMдG= оксалиплатинплус инфузиски 5 FU/FA, OS=overall survival time (време на преживување), PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија)

Во временски поврзани крајни исходи не можеле да се прикажат трендови кои индицираат клинички бенефит за пациентите кои примале цетуксимаб во комбинација со XELOX режимот.

Имало значителни редукции на дозата и одложувања на администрацијата на капецитабине или оксалиплатин кои главно се доложеле на зголемената фреквенција на дијареа во кракот кој содржи цетуксимаб. Дополнително, значително помал број пациенти третирани со цетуксимаб примале терапија од втора линија.

- FIRE-3(комбинација од прва линија на цетуксимаб со FOLFIRI): FIRE-3 студијата била мултицентарска рандомизирана студија од фаза III која ги истражувала 5 FU, фолинска киселина и иринотекан (FOLFIRI) комбинирани или со цетуксимаб или бевацузумаб кај пациенти со KRAS ексон 2 wild-type метастатски колоректален канцер (mCRC). RAS статус бил достапен кај туморските примероци на 407 KRAS ексон 2 wild-type пациенти што изнесува 69% од вкупната KRAS ексон 2 wild-type пациентска популација(592 пациенти). Од нив 342 пациенти имале RAS wild-type тумори додека RAS мутации биле идентификувани кај 65 пациенти. RAS мутантната популација се состои од овие 65 пациенти заедно со 113 пациенти со KRAS ексон 2 мутантни тумори третирани пред вклучувањето во студијата да биде ограничено на пациенти со KRAS ексон 2 wild-type mCRC.

Податоците за ефикасност добиени од оваа студија се сумирани во табелата подолу :

Варијабли/ Статистика	RAS wild-type популации		RAS wild-type популации	
	Цетуксимаб плус FOLFIRI (N=171)	Бевацузимаб плус FOLFIRI (N=171)	Цетуксимаб плус FOLFIRI (N=92)	Бевацузимаб плус FOLFIRI (N=86)
OS				
Месеци, средна вредност	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)
Однос на опасност (95% CI)	0.70	(0.53, 0.92)	1.09	(0.78, 1.52)
P-вредност		0.011		0.60
PFS				
Месеци, средна вредност	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)
Однос на опасност (95% CI)	0.93	(0.74, 1.17)	1.31	(0.96, 1.78)
P-вредност		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)
Веројатност (95% CI)	1.28	(0.83, 1.99)	0.59	(0.32, 1.06)
P-вредност		0.32		0.097

CI=confidence interval, FOLFIRI= иринотекан плус инфузииски 5 FU/FA, ORR=објективна стапка на одговор (пациенти со комплетен одговор или делумен одговор), OS=overall survival time (време на преживување), PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија)

Во KRAS wild-type популацијата на GALGB/SWOG 80405 студијата (n=1137), супериорноста на цетуксимаб плус хемотерапија во однос на бевацузимаб плус хемотерапија не била покажна базирано на привремена анализа. Потребни се анализи на RAS wild-type популацијата за правилно да се проценат овие податоци.

- CA225006: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со метастатски колоректален канцер кои примале иницијална комбинирана терапија со оксалиплатин плус флуоропиримидини за метастатското заболување, ја споредува комбинацијата на цетуксимаб и иринотекан (648 пациенти) со само иринотекан (650 пациенти). По прогресијата на болеста, третманот со EGFR-таргетирачки агенси бил инициран кај 50% од пациентите кои примале само иринотекан.

Во вкупната популација, независно од KRAS статусот, резултатите пријавени за цетуксимаб плус иринотекан (648 пациенти) наспроти иринотекан самостојно (650 пациенти) биле: средно време на преживување (O.S.) 10.71 наспроти 9.99 месеци (HR 0.98), средно време на преживување без прогресија (PFS) 4.0 наспроти 2.6 месеци (HR 0.69) и објективна стапка на одговор (ORR) 16.4% наспроти 4.2%.

Во однос на KRAS статусот, туморски примероци биле достапни само од 23% од пациентите (300 од 1298). Од KRAS испитаната популација 64% од пациентите (192) имале KRAS wild-type тумори и 108 пациенти имале KRAS мутации. На основа на овие податоци и бидејќи не е изведена независна преоценка на податоците, резултатите во однос на статусот на мутации се сметаат неинтерпретабилни.

- EMR 62 202-007: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со метастатски колоректален канцер после неуспешна иринотекан-базирана терапија за метастатското заболување, како последен третман пред влез во студијата, ја



споредува комбинацијата на цетуксимаб и иринотекан (218 пациенти) со цетуксимаб монотерапија (111 пациенти).

Комбинацијата на цетуксимаб со иринотекан споредено со цетуксимаб самостојно го намалила вкупниот ризик за прогресија на болеста за 46% и значително ја зголемила објективната стапка на одговор. Во рандомизираната студија подобрувањето на вкупното време на преживување не постигнало статистичко значење, сепак во follow-up третманот, приближно 50% од пациентите кои примале само цетуксимаб примиле цетуксимаб со иринотекан по прогресија на болеста, што може да имало влијание на вкупното време на преживување.

Цетуксимаб како самостојна терапија

- CA225025: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со метастатски колоректален канцер кои примале претходна терапија со оксалиплатин, иринотекан, и флуоропиримидин-базиран терапија за метастатското заболување, го споредува додавањето на цетуксимаб како единечен агенс кон најдобрата нега за подршка (BSC)(287 пациенти) со само најдобрата нега за подршка (285 пациенти). Делот на пациенти со KRAS wild-type тумори од достапната пациентска популација проценети за KRAS статус изнесува 58%.

Податоците за ефикасност добиени од оваа студија се сумирани во табелата подолу :

Варијабли/ Статистика	KRAS wild-type популации		KRAS мутантни популации	
	Цетуксимаб плус BSC (N=117)	BSC (N=113)	Цетуксимаб плус BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
Месеци, средна вредност	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)
Однос на опасност (95% CI)	0.552 (0.408, 0.748)		0.990 (0.705, 1.389)	
P-вредност	<0.0001		0.9522	
PFS				
Месеци, средна вредност	3.7	1.9	1.8	1.8
(95% CI)	(3.7, 5.1)	(1.8, 2.0)	(1.7, 1.8)	(1.7, 1.8)
Однос на опасност (95% CI)	0.401 (0.299, 0.536)		1.002 (0.732, 1.371)	
P-вредност	<0.0001		0.9895	
ORR				
%	12.8	0	1.2	0
(95% CI)	(7.4, 20.3)	(-)	(0.0, 6.7)	(-)
P-вредност	<0.001		0.314	

BSC - best supportive care(најдобра нега за подршка), CI=confidence interval, ORR=објективна стапка на одговор (пациенти со комплетен одговор или делумен одговор), OS=overall survival time (време на преживување), PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија)

Канцер на сквамозните клетки на главата и вратот

Имунохистохемиска детекција на EGFR експресијата не била изведувана бидејќи над 90% од пациентите со канцер на сквамозни клетки на главата и вратот имаат тумори со EGFR експресија.



Цетуксимаб во комбинација со терапија со зрачење за локално напредното заболување

- EMR 62 202-006: Оваа рандомизирана студија ја споредува комбинацијата на цетуксимаб и терапија со зрачење (211 пациенти) со само терапија со зрачење (213 пациенти) кај пациенти со локално напреднат канцер на сквамозните клетки на главата и вратот. Третманот со цетуксимаб бил започнат една недела пред терапијата со зрачење и администриран во дози како што е опишано во делот 4.2 до крајот на периодот на терапијата со зрачење.

Податоците за ефикасност добиени од оваа студија се сумирани во табелата подолу :

Варијабли/ Статистика	Терапија со зрачење плус цетуксимаб (N=211)		Само терапија со зрачење (N=213)	
Локорегионална контрола				
Месеци, средна вредност, (95% CI)	24.4	(15.7, 45.1)	14.9	(11.8, 19.9)
Однос на опасност (95% CI)		0.68(0.52, 0.89)		
P-вредност		0.005		
OS				
Месеци, средна вредност, (95% CI)	49.0	(32.8, 69.5+)	29.3	(20.6, 41.4)
Однос на опасност (95% CI)		0.73 (0.56, 0.95)		
P-вредност		0.018		
Средна вредност follow-up, месеци	60.0		60.1	
1 година, OS вредност, % (95% CI)	77.6 (71.4, 82.7)		73.8 (67.3, 79.2)	
2 година, OS вредност, % (95% CI)	62.2 (55.2, 68.4)		55.2 (48.2, 61.7)	
3 година, OS вредност, % (95% CI)	54.7 (47.7, 61.2)		45.2 (38.3, 51.9)	
5 година, OS вредност, % (95% CI)	45.6 (38.5, 52.4)		36.4 (29.7, 43.1)	

CI=confidence interval, OS=overall survival time (време на преживување), знакот + означува дека горната граница не била достигната во времето на прекин на студијата.

Пациентите со добра прогноза како што е индицирано со фазата на тумор, Карнофски статус на перформанс (KPS) и возраста имале поизразен бенефит, кога цетуксимаб бил додаден на терапијата со зрачење. Не можело да се докаже клинички бенефит за пациентите со KPS ≤ 80 кои биле на возраст од 65 години или постари.

Употребата на цетуксимаб во комбинација со хемотерапија и терапија со зрачење досега не е доволно истражена. Затоа односот на бенефит-ризик за оваа комбинација сеуште не е утврден.

Цетуксимаб во комбинација со платина-базирана хемотерапија кај рекурентни и/или метастатски заболувања

- EMR 62 202-002: Оваа рандомизирана студија кај пациенти со рекурентен и/или метастатски канцер на сквамозните клетки на главата и вратот кои немале примано претходна хемотерапија за ова заболување, ја споредува комбинацијата на цетуксимаб и цисплатин или карбоплатин плус инфузиjsки 5-флуороурацил (222 пациенти) со само хемотерапија. (220 пациенти). Третманот во гранката со цетуксимаб се состоел од до 6 циклуси на платина базирана хемотерапија во



комбинација со цетуксимаб, проследено со цетуксимаб како терапија на одржување до прогресија на болеста.

Податоците за ефикасност добиени од оваа студија се сумирани во табелата подолу :

Варијабли/ Статистика	Цетуксимаб + CTX (N=222)		CTX (N=220)	
OS				
Месеци, средна вредност (95% CI)	10.1	(8.6, 11.2)	7.4	(6.4, 8.3)
Однос на опасност (95% CI)		0.797 (0.644, 0.986)		
P-вредност		0.0362		
PFS				
Месеци, средна вредност (95% CI)	5.6	(5.0, 6.0)	3.3	(2.9, 4.3)
Однос на опасност (95% CI)		0.538 (0.431, 0.672)		
P-вредност		<0.0001		
ORR				
% (95% CI)	35.6	(29.3, 42.3)	19.5	(14.5, 25.4)
P-вредност		<0.0001		

CI=confidence interval, CTX = platinum-based chemotherapy, ORR=objective response rate (пациенти со комплетен одговор или делумен одговор), OS=overall survival time (време на преживување),

PFS=progresion free survival time (време на преживување без прогресија)

Пациентите со добра прогноза како што е индицирано со фазата на тумор, Карнофски статус на перформанс (KPS) и возраста имале поизразен бенефит, кога цетуксимаб бил додаден на хемотерапијата базирана на платина. Во контраст на времето на преживување без прогресија, не можело да се докаже бенефит во вкупното време на преживување кај пациентите со KPS ≤80 кои биле на возраст од 65 години или постари.

Педијатриска популација

Европската Агенција за Лекови ја отфрлила обврската да се поднесат резултати од студии со цетуксимаб кај сите подгрупи на педијатриската популација за индикациите аденокарцином на колонот и ректумот и орофарингеален, ларингеален или назален епителен карцином (со исклучок на насофарингеален карцином или лимфоепителиом, види дел 4.2 за информација за педијатриска употреба).

5.2 Фармакокинетски особини

Фармакокинетиката на цетуксимаб била проучувана кога цетуксимаб бил администриран како монотерапија или во комбинација со истовремена хемотерапија или терапија со зрачење во клиничките студии. Интравенската инфузија на цетуксимаб покажала дозно-зависна фармакокинетика со неделни дози во опсегот од 5 до 500 mg/m² на телесна површина.

Кога цетуксимаб се администрирал како почетна доза од 400 mg/m² на телесна површина, средниот волумен на дистрибуција бил приближно еквивалентен на васкуларниот простор (2.9 L/m² со опсег од 1.5 L/m² до 6.2 L/m²). Средното C_{max} (± стандардна девијација) било 185± 55 микрограми на mL. Средниот клиренс бил 0.022 L/h по m² на телесна површина. Цетуксимаб има долг елиминационен полу-живот со вредности во опсег од 70 до 100 часа при целната доза.

Серумските концентрации на цетуксимаб постигнале стабилни нивоа после три недели на монотерапија со цетуксимаб. Средниот пик на концентрациите на цетуксимаб бил 155.8 микрограми на mL во 3та недела и 151.6 микрограми на mL во 8та недела, додека соодветната средна вредност на концентрации во резерви за црпење била 41.3 и 55.4 микрограми на mL, соодветно. Во студија со цетуксимаб администриран во комбинација со иринотекан, средните нивоа на резерви за црпење на цетуксимаб биле 50 микрограми по mL во 12та недела и 49.4 микрограми по mL во 36та недела.

Неколку патишта се опишани кои можеби придонесуваат во метаболизмот на антитела. Сите овие патишта ја вклучуваат биодеградацијата на антителата до помали молекули, т.е. мали пептиди или аминокиселини.

Фармакокинетика во специјални популации

Интегрирана анализа низ сите клинички студии покажала дека на фармакокинетските карактеристики на цетуксимаб немаат влијание расата, возраста, полот, реналната функција или хепаталниот статус.

Досега се испитувани само пациенти со адекватна ренална и хепатална функција (серумски креатинин ≤ 1.5 пати, трансаминази ≤ 5 пати и билирубин ≤ 1.5 пати од горната граница на нормалата).

Педијатриска популација

Во студија од фаза I кај педијатриски пациенти (1-18 години) со рефракторни цврсти тумори, цетуксимаб се администрирал во комбинација со иринотекан. Фармакокинетските резултати биле споредливи со тие добиени кај возрасни.

5.3 Претклинички податоци за безбедност

Дозно-зависни кожни промени, почнувајќи со нивоа на доза еквивалентна на таа кај луѓе, биле главните ефекти забележани во студија на токсичност на *Syngolus* мајмуни (студија за хронична дозно-повторувачка токсичност и студија за ембрио-фетусен развој).

Ембрио-фетусна студија за токсичност на *Syngolus* мајмуни не покажала знаци за тератогеност. Сепак, зависно од дозата, забележана е зголемена инциденца на абортуси.

Не-клиничките податоци за генотоксичност и локална толеранција, вклучувајќи и случајна администрација по патишта поинакви од предвидените инфузии не покажале посебни опасности за луѓе.

Не се изведени формални студии на животни за да се одреди карциногениот потренцијал на цетуксимаб или да се одреди неговиот ефект на машката или женската плодност.

Не се изведени студии за токсичност со ко-администрација на цетуксимаб и хемотерапевтски агенси.



Нема достапни не-клинички податоци за ефектот на цетуксимаб на зараснување на рани. Спекта во предклиничките модели EGFR селективните тирозин киназа инхибитори се покажало дека го забавуваат зараснувањето на раните.

6 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБИНИ

6.1 Листа на ексципиенти

Натриум хлорид
Глицин
Полисорбат 80
Монохидрат на лимонска киселина
Натриум хидроксид
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен оние споменати во делот 6.6.

6.3 Рок на траење

4 години.

Хемиската и физичката стабилност при употреба на Ербитукс 5 mg/ml е демонстрирана во тек на 48 часа на 25°C, доколку растворот е подготвен како што е опишано во делот 6.6.

Ербитукс не содржи било какви антимикробни презервативи или бактериостатски агенси. Од микробиолошки аспект, производот мора да се употреби веднаш по отворањето. Доколку не се употреби веднаш, времето и условите на чување пред употребата се одговорност на корисникот и нормално не смеат да бидат подолго од 24 часа на 2 до 8°C, освен доколку отворањето не се одвивало во контролирани и валидирани асептични услови.

6.4 Специјални услови за чување

Да се чува во фрижидер (на 2°C до 8°C).

За услови на чување по отворање види дел 6.3.



6.5 Природа и содржина на пакувањето

20 ml раствор во вијала (тип I стакло) со гумен затворувач (халобутил гума) и печат (алуминиум/полипропилен).

Пакување од 1 вијала.

6.6 Специјални предупредувања за одстранување и ракување

Ербитукс може да се администрира со гравитациона капалка, инфузиона пумпа или шприц пумпа. Мора да се користи посебна инфузиска линија за аплицирање на инфузијата, и цевката треба да се промие со стерилен раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%) раствор за инјекции на крајот на инфузијата.

Ербитукс е компатибилен

- Со полиетиленски (PE), етил винил ацетатни (EVA) или поливинил хлоридни (PVC) кеси за инфузија,
- Со полиетиленски (PE), полиуретански (PUR), етил винил ацетатни (EVA), полиолефински термопластични (TP) или поливинил хлоридни (PVC) инфузиски сетови,
- Со полипропиленски (PP) шприцови за шприц пумпа

Мора да се внимава да се осигура асептично ракување при подготовката на инфузијата.

Ербитукс 5 mg/ml мора да се подготви на следниот начин:

- За администрација со инфузиона пумпа или гравитациона капалка (дилуиран со стерилен раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%)): Земете инфузиска кеса со соодветна големина на стерилен раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%). Пресметајте го потребниот волумен од Ербитукс. Одстранете соодветен волумен од растворот на натриум хлорид од инфузиската кеса, користејќи соодветен стерилен шприц со соодветна игла. Земете соодветен стерилен шприц и прицврстете соодветна игла. Извлечете го потребниот волумен на Ербитукс од вијалата. Префрлете го Ербитукс во подготвената инфузиска кеса. Повторувајте ја процедурата додека не го постигнете пресметаниот волумен. Поврзете ја инфузиската линија и поминете ја со растворот на Ербитукс пред да ја започнете инфузијата. Користете гравитациона капалка или инфузиска пумпа за администрација. Поставете и контролирајте ја брзината на инфузијата како што е објаснето во делот 4.2.
- За администрација со инфузиона пумпа или гравитациона капалка (не дилуиран): Пресметајте го потребниот волумен на Ербитукс. Земете соодветен стерилен шприц (минимум 50 ml) и поставете соодветна игла. Извлечете го потребниот волумен на Ербитукс од вијалата. Префрлете го Ербитукс во стерилен евакуиран контейнер или кеса. Повторувајте ја процедурата додека не го постигнете пресметаниот волумен. Поврзете ја инфузиската линија и поминете ја со Ербитукс пред да ја започнете инфузијата. Поставете и контролирајте ја брзината на инфузијата како што е објаснето во делот 4.2.

- За администрација со шприц пумпа: Пресметајте го потребниот волумен на Ербитукс. Земете соодветен стерилен шприц и поставете соодветна игла. Извлекете го потребниот волумен на Ербитукс од вијалата. Одстранете ја иглата и ставете го шприцот во шприц пумпата. Поврзете ја инфузиската линија на шприцот и започнете ја инфузијата откако претходно ќе ја поминете со Ербитукс или стерилен раствор на натриум хлорид 9 mg/ml (0,9%). Доколку е потребно повторувајте ја процедурата додека не го постигнете пресметаниот волумен.

7 НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ВАРУС дооел ,

Ул. Скупи бр.57

1000 Скопје

Р.Македонија

8 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕ ЗА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

9 ДАТУМ НА ПРВА РЕГИСТРАЦИЈА / ОБНОВА

28.04.2015

10 ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2020

