

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg cetuksymabu.

Każda 20-mililitrowa fiolka zawiera 100 mg cetuksymabu.

Każda 100-mililitrowa fiolka zawiera 500 mg cetuksymabu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

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

Szczegóły, patrz punkt 5.1.

Erbitux jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E

- w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX w leczeniu pierwszego rzutu,
- w skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe.

Szczegóły, patrz punkt 5.1., dobór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2.

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Przed pierwszym wlewem dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekiem przeciwhistaminowym i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami.

Rak jelita grubego

Rak jelita grubego z przerzutami i genami RAS typu dzikiego

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

Erbitux można podawać w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie.

Schemat dawkowania co tydzień

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

Schemat dawkowania co dwa tygodnie

Erbitux podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała.

Rak jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E

U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX lub enkorafenibem (patrz punkt 5.1). Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu mutacji w genie BRAF V600E. Status mutacji należy ocenić za pomocą testu do diagnostyki *in vitro* opatrzonego oznaczeniem CE, przeznaczonego do tego konkretnego celu. W przypadku braku dostępności testu do diagnostyki *in vitro* opatrzonego oznaczeniem CE należy zastosować alternatywny, zatwierdzony test.

W skojarzeniu z enkorafenibem u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe

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

W skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX

Erbitux podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała.

Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków i enkorafenibu należy szukać w informacji o tych lekach. Chemioterapeutyków nie wolno podawać wcześniej niż po upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu. Enkorafenib należy podać przed rozpoczęciem wlewu cetuksymabu.

Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej.

Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi

W skojarzeniu z radioterapią

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

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

W skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie

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

Erbitux można podawać w schemacie dawkowania co tydzień lub co dwa tygodnie.

Schemat dawkowania co tydzień

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

Schemat dawkowania co dwa tygodnie

Erbitux podawany jest raz co dwa tygodnie. Każda dawka wynosi 500 mg cetuksymabu na m² powierzchni ciała.

Szczególne grupy pacjentów

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

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

Dotychczas badano pacjentów z łagodnymi (CRCL ≥ 60 i < 90 ml/min) i umiarkowanymi (CRCL ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, a także z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zgodnie z kryteriami Grupy Roboczej ds. Zaburzeń Czynności Narządów Narodowego Instytutu Raka (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI-ODWG). Nie oceniano wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, zgodnie z kryteriami NCI-ODWG, na farmakokinetykę cetuksymabu. Nie oceniano farmakokinetyki cetuksymabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CRCL ≥ 15 i < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Patrz punkt 5.2.

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

Dawkę początkową należy podawać powoli, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia reakcji związanych z infuzją (patrz punkt 4.4). Zalecany czas wlewu wynosi 120 minut. Przy kolejnym podaniu cetuksymabu szybkość infuzji nie może przekraczać 10 mg na minutę. Jeśli pierwsza infuzja jest dobrze tolerowana, zalecany czas trwania infuzji dla schematu dawkowania 250 mg/m² pc. co tydzień wynosi 60 minut, a zalecany czas trwania infuzji dla schematu dawkowania 500 mg/m² pc. co dwa tygodnie wynosi 120 minut.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne

Często mogą wystąpić ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w tym reakcje anafilaktyczne, w niektórych przypadkach kończące się zgonem. W razie ciężkiej reakcji związanej z podaniem wlewu dożylnego, konieczne jest natychmiastowe, stałe zaprzestanie leczenia cetuksymabem i może być konieczne leczenie doraźne. Niektóre z tych reakcji mogą mieć podłoże anafilaktyczne lub anafilaktoidalne lub stanowić zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS). Objawy mogą pojawić się w czasie pierwszego wlewu i do kilku godzin po nim lub podczas kolejnych wlewów. Należy ostrzec pacjentów o możliwości wystąpienia późnych reakcji i pouczyć o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe związane z podaniem wlewu dożylnego. Objawy mogą obejmować skurcz oskrzeli, pokrzywkę, zwiększenie lub zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, utratę przytomności lub wstrząs. W rzadkich przypadkach występowała dusznica bolesna, zawał serca lub zatrzymanie serca.

Reakcje anafilaktyczne mogą wystąpić już w ciągu kilku minut po rozpoczęciu pierwszego wlewu, np. z powodu preformowanych przeciwciał IgE reagujących krzyżowo z cetuksymabem. Reakcje takie są często powiązane ze skurczem oskrzeli i pokrzywką. Mogą one wystąpić mimo zastosowania premedykacji.

Ryzyko reakcji anafilaktycznych jest znacznie większe u pacjentów z uczuleniem na czerwone mięso lub ukąszeniami kleszczy w wywiadzie lub z pozytywnymi wynikami testów na przeciwciała IgE przeciw cetuksymabowi (α -1-3-galaktoza). U tych pacjentów cetuksymab należy podawać tylko po dokładnej ocenie stosunku korzyści i ryzyka, w tym alternatywnych metod leczenia, tylko pod ścisłym nadzorem dobrze przeszkolonego personelu i ze sprzętem do resuscytacji w gotowości.

Pierwszą dawkę należy podawać powoli ze ścisłym monitorowaniem wszystkich parametrów życiowych przez co najmniej dwie godziny. Jeśli podczas pierwszej infuzji wystąpi w ciągu pierwszych 15 minut reakcja związana z infuzją, konieczne jest zakończenie infuzji. Przed podaniem kolejnej infuzji należy dokonać dokładnej oceny stosunku korzyści i ryzyka, w tym należy rozważyć, czy u pacjenta nie występują preformowane przeciwciała IgE.

Jeśli reakcja związana z infuzją wystąpi później podczas infuzji lub podczas kolejnej infuzji, dalsze postępowanie zależy od jej nasilenia:

- a) stopień 1: kontynuować powoli infuzję pod ścisłym nadzorem
- b) stopień 2: kontynuować powoli infuzję i natychmiast zastosować leczenie objawowe
- c) stopień 3 i 4: natychmiast zakończyć infuzję, leczyć intensywnie objawy i stwierdzić przeciwwskazanie do dalszego stosowania cetuksymabu

Zespół uwalniania cytokin (CRS) występuje zazwyczaj w ciągu jednej godziny po zakończeniu wlewu i zwykle jest rzadziej powiązany ze skurczem oskrzeli i pokrzywką. Nasilenie CRS jest z reguły największe podczas pierwszego wlewu.

Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego są bardzo częste i obejmują objawy takie jak gorączka, dreszcze, zawroty głowy lub duszność, występujące wkrótce po podaniu cetuksymabu we wlewie, zwłaszcza przy pierwszym wlewie cetuksymabu. Jeżeli u pacjenta wystąpi łagodna lub umiarkowana reakcja związana z podaniem wlewu dożylnego, szybkość wlewu może być zmniejszona. Zaleca się utrzymanie zmniejszonej szybkości wlewu we wszystkich kolejnych wlewach.

Wymagana jest dokładna obserwacja stanu pacjentów, zwłaszcza w czasie pierwszego podania. Zalecana jest szczególna uwaga w przypadku pacjentów o obniżonym stanie sprawności i z współistniejącą chorobą sercowo-płucną.

Zaburzenia oddechowe

Zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc, w tym przypadki zakończone zgonem, których większość występowała u pacjentów w populacji japońskiej.

W przypadkach zakończonych zgonem często występowały czynniki sprzyjające lub przyczyniające się, takie jak jednoczesna chemioterapia, której związek ze śródmiąższową chorobą płuc jest znany, oraz współistniejące choroby płuc. Takich pacjentów należy dokładnie obserwować. W przypadku wystąpienia objawów (takich jak duszność, kaszel, gorączka) lub wyników badań radiograficznych wskazujących na śródmiąższową chorobę płuc, należy niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne.

W przypadku rozpoznania śródmiąższowej choroby płuc należy przerwać podawanie cetuksymabu i zastosować odpowiednie leczenie pacjenta.

Reakcje skórne

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

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

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

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

W przypadku, gdy ciężkie reakcje skórne wystąpią po raz drugi i trzeci, leczenie cetuksymabem musi być ponownie przerwane.

Jeżeli reakcja zmniejszy się do stopnia 2., leczenie można wznowić jedynie po zmniejszeniu dawki o 20% (200 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co tydzień, 400 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co dwa tygodnie) po drugim wystąpieniu oraz po zmniejszeniu dawki o 40% (150 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co tydzień, 300 mg/m² pc. w schemacie dawkowania co dwa tygodnie) po trzecim wystąpieniu.

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

Zaburzenia elektrolitowe

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

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

Neutropenia i powiązane powikłania wywołane zakażeniami

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

Zaburzenia sercowo-naczyniowe

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

Zaburzenia oka

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

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

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

Pacjenci z rakiem jelita grubego z nowotworami z mutacją genów RAS

Cetuksymabu nie należy stosować w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego, których nowotwory wykazują mutacje genów RAS lub u których status genów RAS jest nieznany. Wyniki badań klinicznych pokazują negatywny stosunek korzyści i ryzyka w przypadku nowotworów z mutacjami genów RAS. U tych pacjentów obserwowano ujemny wpływ na czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i całkowity czas przeżycia (OS) zwłaszcza w przypadku podawania jako uzupełnienie schematu FOLFOX4 (patrz punkt 5.1).

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

Szczególne grupy pacjentów

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

- hemoglobina < 9 g/dl
- liczba leukocytów < 3 000/mm³
- bezwzględna liczba neutrofili < 1 500/mm³
- liczba płytek krwi < 100 000/mm³

Dotychczas badano pacjentów z łagodnymi (CRCL ≥ 60 i <90 ml/min) i umiarkowanymi (CRCL ≥ 30 i <60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek, a także z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby zgodnie z kryteriami NCI-ODWG. Nie oceniano wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, zgodnie z kryteriami NCI-ODWG, na farmakokinetykę cetuksymabu. Nie oceniano farmakokinetyki cetuksymabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CRCL ≥ 15 i <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek. Patrz punkt 5.2.

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

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

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

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

Specjalne badanie interakcji wykazało, że charakterystyczne cechy farmakokinetyczne cetuksymabu pozostają niezmienione po jednoczesnym podaniu pojedynczej dawki irynotekanu (350 mg/m² pc.). Podobnie farmakokinetyka irynotekanu nie ulega zmianie podczas jednoczesnego podania cetuksymabu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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

Bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z enkorafenibem (300 mg doustnie raz na dobę) (w dawkowaniu zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego) oceniono u 216 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E na podstawie badania fazy III ARRAY-818-302. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>25%) zgłaszanymi w tej populacji były: zmęczenie, nudności, biegunka, trądzikopodobne zapalenie skóry, ból brzucha, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, zmniejszenie łaknienia, wysypka i wymioty. Odsetek przerwania stosowania wszystkich badanych leków z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wyniósł 1,9% wśród pacjentów leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z enkorafenibem.

Bezpieczeństwo stosowania cetuksymabu w skojarzeniu z enkorafenibem (300 mg doustnie raz na dobę) i FOLFOX oceniono u 259 pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami i mutacją BRAF V600E na podstawie badania C4221015 – BREAKWATER (zwanej dalej zbiorczą populacją EC+FOLFOX, tzn. wszyscy pacjenci, którzy otrzymali enkorafenib i cetuksymab (EC)+FOLFOX w różnych częściach badania). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>25%) zgłaszanymi w tej populacji były: neuropatia obwodowa, neutropenia, nudności, zmęczenie, niedokrwistość, biegunka, wymioty, zmniejszenie łaknienia, wysypka, trombocytopenia, ból brzucha, krwotok, bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe, gorączka, zaparcia, zapalenie błon śluzowych i zakażenia. Odsetek przerwania stosowania wszystkich badanych leków z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego wyniósł 3,5% wśród pacjentów leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX.

Częstości występowania zdefiniowano następująco:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

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

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

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

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

Tabela: Działania niepożądane

	Cetuksymab	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem (n = 216)	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX (n = 259)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często			Neutropenia* Niedokrwistość* Trombocytopenia* Leukopenia*
Zaburzenia serca			
Często		Tachykardia nadkomorowa ^a	Tachykardia nadkomorowa ^a
Zaburzenia oka			
Często	Zapalenie spojówek		
Niezbyt często	Zapalenie powiek Zapalenie rogówki.		
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często		Nudności Wymioty* Zaparcia Ból brzucha* Biegunka	Nudności Biegunka* Wymioty* Ból brzucha* Zaparcia Zapalenie błon śluzowych*
Często	Biegunka Nudności Wymioty		
Niezbyt często		Zapalenie trzustki*	Zapalenie trzustki*

	Cetuksymab	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem (n = 216)	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX (n = 259)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	Łagodne lub umiarkowane reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego (patrz punkt 4.4) Zapalenie błon śluzowych, w niektórych przypadkach ciężkie. Zapalenie błon śluzowych może prowadzić do krwawienia z nosa	Zmęczenie* Gorączka*	Zmęczenie* Gorączka*
Często	Ciężkie reakcje związane z podaniem wlewu dożylnego, w niektórych przypadkach kończące się zgonem (patrz punkt 4.4) Zmęczenie		
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa)		
Zaburzenia układu immunologicznego			
Często		Nadwrażliwość ^b	
Bardzo często			Nadwrażliwość ^b
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często			Zakażenia ^c
Często			Zakażenie górnych dróg oddechowych* Posocznica*
Badania diagnostyczne			
Bardzo często			Zwiększenie aktywności lipazy* Zmniejszenie masy ciała Zwiększenie aktywności aminotransferaz*
Często		Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności aminotransferaz*	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi* Zwiększenie aktywności amylazy*
Niezbyt często		Zwiększenie aktywności amylazy Zwiększenie aktywności lipazy	

	Cetuksymab	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem (n = 216)	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX (n = 259)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4).	Zmniejszenie łaknienia	Zmniejszenie łaknienia Hipokaliemia Hipomagnezemia Hipoalbuminemia*
Często	Odwodnienie, w szczególności wtórne po bieguncie lub zapaleniu błony śluzowej Hipokalcemia (patrz punkt 4.4) Jadłowstręt, mogący prowadzić do zmniejszenia masy ciała		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często		Bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe Miopatia/ Zaburzenia mięśniowe* Ból kończyny Ból pleców	Bóle stawów/bóle mięśniowo-szkieletowe Miopatia/ Zaburzenia mięśniowe ^d Ból pleców*
Często			Ból kończyny*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone			
Bardzo często		Znamię melanocytowe	
Często		cuSCC ^e Brodawczak skóry* Nowe pierwotne ognisko czerniaka*	Znamię melanocytowe Brodawczak skóry* Rak podstawnokomórkowy cuSCC ^e
Niezbyt często		Rak podstawnokomórkowy*	Nowe pierwotne ognisko czerniaka*
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często		Neuropatia obwodowa* Ból głowy*	Neuropatia obwodowa ^f Zaburzenia smaku* Ból głowy*
Często	Ból głowy	Zawroty głowy* Zaburzenia smaku	Zawroty głowy*
Nieznana	Jałowe zapalenie opon mózgowych		
Zaburzenia psychiczne			
Bardzo często		Bezsenna	Bezsenna*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Często		Niewydolność nerek*	Niewydolność nerek*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Niezbyt często	Zator tętnicy płucnej Śródmiąższowa choroba płuc, która może zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.4)		

	Cetuksymab	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem (n = 216)	Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX (n = 259)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	Reakcje skórne*	Trądzikopodobne zapalenie skóry* Wysypka* Suchość skóry* Świąd*	Wysypka* Hiperpigmentacja skóry* Trądzikopodobne zapalenie skóry* Suchość skóry* Łysienie PPES Świąd
Często		Hiperpigmentacja skóry PPES Hiperkeratoza* Łysienie Rumień ^g	Rumień Hiperkeratoza* Złuszczenie skóry
Niezbyt często		Złuszczenie skóry ^h	
Bardzo rzadko	Zespół Stevensa-Johnsona/martwica toksyczno-rozplywna naskórka.		
Nieznana	Nadkażenia zmian skórnych		
Zaburzenia naczyniowe			
Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich		
Bardzo często		Krwotok ⁱ	Krwotok ⁱ

*terminy złożone, które obejmowały więcej niż jeden termin preferowany

^a obejmuje między innymi skurcze przedwczesne, częstoskurcz nadkomorowy, częstoskurcz przedsionkowy oraz częstoskurcz zatokowy

^b obejmuje między innymi obrzęk naczynioruchowy, reakcję anafilaktyczną, nadwrażliwość na lek, nadwrażliwość, zapalenie naczyń z nadwrażliwości i pokrzywkę

^c obejmuje między innymi zakażenia dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie otrzewnej, zapalenie tkanki podskórnej, zakażenie jamy brzusznej, zakażenie żołądka i jelit, zakażenie, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe i bakteryjne zapalenie płuc, zakażenie wirusowe

^d obejmuje między innymi bóle mięśni, osłabienie mięśni, skurcze mięśni, urazy mięśni, miopatię, zapalenie mięśni

^e obejmuje rogiaka kolczystokomórkowego, raka kolczystokomórkowego oraz raka płaskonabłonkowego skóry

^f obejmuje między innymi dysestezję wywołaną zimnem, dysestezję, hiperestezję, hipostezję, nerwoból, neuropatię obwodową, neurotoksyczność, parestezję, obwodową neuropatię czuciową, polineuropatię

^g obejmuje rumień, rumień uogólniony, rumień podeszwy

^h obejmuje złuszczone zapalenie skóry, złuszczenie skóry, wysypkę złuszczącą

ⁱ obejmuje krwotoki w różnych lokalizacjach, w tym między innymi krwotok mózgowy, krwotok śródczaszkowy, krwotok z pochwy, obfite krwawienia miesięczkowe, krwawienia międzymiesięczkowe, krwawienie z odbytu, krwawienie z nosa, krwiotłucie, krwiak opłucnowy, krwotok żołądkowo-jelitowy oraz krwimocz

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje skórne

Reakcje skórne mogą występować u ponad 80% pacjentów. Zwykle są to wysypki podobne do trądziku i (lub) rzadziej świąd, suchość skóry, złuszczenie się skóry, nadmierne owłosienie lub zaburzenia paznokci (np. zanokcica). W przybliżeniu 15% reakcji skórnych ma charakter ciężki, włączając pojedyncze przypadki martwicy skóry. Większość reakcji skórnych występuje w czasie

pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle ustępują bez następstw po zaprzestaniu leczenia, jeżeli przestrzegane są zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania (patrz punkt 4.4).

Nadkażenia zmian skórnych

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

Leczenie skojarzone

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

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

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

W skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX lub enkorafenibem nie stwierdzono żadnych nowych działań niepożądanych innych niż te, o których wiadomo obecnie, że występują w związku ze stosowaniem cetuksymabu, enkorafenibu lub FOLFOX. Nie odnotowano istotnego zwiększenia częstości występowania ani nasilenia znanych działań niepożądanych. Należy zapoznać się z drukami informacyjnymi enkorafenibu i poszczególnych składników schematu FOLFOX.

Dodatkowe działania niepożądane podczas leczenia skojarzonego z miejscową radioterapią okolicy głowy i szyi były typowe dla radioterapii (takie jak zapalenie błon śluzowych, popromienne zapalenie skóry, utrudnione połykanie lub leukopenia, głównie w postaci niedoboru limfocytów).

W randomizowanym kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem 424 pacjentów częstości występowania ciężkiego ostrego popromiennego zapalenia skóry i błon śluzowych oraz opóźnionych zdarzeń związanych z radioterapią były nieco większe u pacjentów leczonych radioterapią w skojarzeniu z cetuksymabem niż podczas stosowania samej radioterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące podawania cotygodniowego dawek większych niż 250 mg/m² pc. lub podawania co dwa tygodnie dawek większych niż 500 mg/m² pc. jest ograniczone. W badaniach klinicznych z dawkami do 700 mg/m² podawanymi co 2 tygodnie profil bezpieczeństwa był zgodny z opisanym w punkcie 4.8.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01FE01

Mechanizm działania

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

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

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

W przypadku raka jelita grubego z mutacją genu BRAF stwierdzono, że indukcja aktywacji szlaku MAPK za pośrednictwem EGFR stanowi mechanizm oporności na inhibitory BRAF. Wykazano, że skojarzenie inhibitora BRAF z substancjami ukierunkowanymi na EGFR poprawia skuteczność przeciwnowotworową w modelach nieklinicznych.

Immunogenność

Rozwój ludzkich przeciwciał przeciwko przeciwciałom chimerycznym (ang. *human anti-chimeric antibodies* - HACA) jest charakterystyczny dla podawania chimerycznych przeciwciał monoklonalnych. Obecnie dane na temat rozwoju przeciwciał HACA są ograniczone. U 3,4% badanych pacjentów odnotowano mierzalne miana HACA, powstające z częstością od 0% do 9,6% w badaniach docelowych. Obecnie brakuje danych pozwalających na wnioski dotyczące działania neutralizującego HACA w stosunku do cetuksymabu. Powstawanie HACA nie miało związku z wystąpieniem reakcji nadwrażliwości lub innych działań niepożądanych cetuksymabu.

Rak jelita grubego

Rak jelita grubego z przerzutami i genami RAS typu dzikiego

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

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

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

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

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

W FIRE-3, badaniu klinicznym fazy III sponsorowanym ze środków własnych badaczy, porównywano leczenie z zastosowaniem schematu FOLFIRI w skojarzeniu z cetuksymabem lub bewacyzumabem jako leczenie pierwszego rzutu pacjentów z mCRC z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2. Przeprowadzono dalszą analizę post hoc mutacji genów RAS, innych niż genów KRAS na eksonie 2.

Cetuksymab w skojarzeniu z chemioterapią

- EMR 62 202-013: w randomizowanym badaniu z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którzy nie otrzymywali wcześniejszego leczenia choroby przerzutowej, porównano skojarzenie cetuksymabu z irynotekaniem i podawanym we wlewie 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFIRI) (599 pacjentów) z samą chemioterapią (599 pacjentów). Stosunek pacjentów z nowotworami z genem KRAS typu dzikiego do populacji pacjentów, u których możliwe było wykrycie genu KRAS, wynosił 63%. W celu oceny statusu RAS określono inne mutacje niż na eksonie 2 genu KRAS w próbkach nowotworu, w których badanie to było możliwe, spośród populacji z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2 (65%). W skład populacji z mutacjami genu RAS wchodzić pacjenci ze znanymi mutacjami genu KRAS na eksonie 2, jak również z dodatkowo rozpoznanymi mutacjami genu RAS.

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

Zmienna/statystyka	Populacja z genem RAS typu dzikiego Cetuksymab plus FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Populacja z mutacją genu RAS Cetuksymab plus FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
Miesiące, mediana (95% CI)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
Wartość p	0,0024		0,6355	
PFS				
Miesiące, mediana (95% CI)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
Wartość p	0,0002		0,4696	
ORR				
% (95% CI)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Iloraz szans (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
Wartość p	<0,0001		0,3970	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan plus podawany we wlewie 5-fluorouracyl/kwas folinowy, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

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

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

Zmienna/statystyka	Populacja z genem RAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu RAS	
	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuksymab plus FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
(95% CI)				
Wartość p	0,8002		0,1573	
PFS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
(95% CI)				
Wartość p	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37,0	50,7
(95% CI)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27,1; 47,7)	(38,9; 62,4)
Iloraz szans (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
Wartość p	0,0084		0,0865	

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

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

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

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

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

Zmienna/statystyka	Populacja z genem KRAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu KRAS	
	Cetuksymab plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksymab plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
Miesiące, mediana	16,3	18,2	13,1	14,6
(95% CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
Wartość p	0,617		0,931	
PFS				
Miesiące, mediana	9,0	9,2	6,8	8,5
(95% CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
Wartość p	0,056		0,78	
Najlepszy całkowity odsetek odpowiedzi				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Iloraz szans (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
Wartość p	0,171		0,529	

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

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

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

FIRE-3 (Leczenie pierwszego rzutu z zastosowaniem cetuksymabu w skojarzeniu z FOLFIRI): badanie kliniczne FIRE-3 było wieloośrodkowym, randomizowanym badaniem fazy III, porównującym leczenie 5-fluorouracylem, kwasem folinowym i irynotekanem (FOLFIRI) w skojarzeniu z cetuksymabem lub bewacyzumabem u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (mCRC) z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2. Status RAS można było ocenić w próbkach nowotworu 407 pacjentów z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2, co stanowiło 69% całej populacji pacjentów (592 pacjentów) z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2. Spośród tych pacjentów 342 miało nowotwory z genami RAS typu dzikiego, natomiast u 65 pacjentów zidentyfikowano mutacje genów RAS. Populacja z mutacjami genów RAS obejmowała powyższych 65 pacjentów oraz 113 pacjentów z nowotworami z mutacją w genie KRAS na eksonie 2 otrzymujących leczenie, zanim włączenie do badania zostało ograniczone do pacjentów z mCRC z genem KRAS typu dzikiego na eksonie 2.

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

Zmienna/statystyka	Populacja z genem RAS typu dzikiego		Populacja z mutacją genu RAS	
	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=171)	Bewacyzumab plus FOLFIRI (N=171)	Cetuksymab plus FOLFIRI (N=92)	Bewacyzumab plus FOLFIRI (N=86)
OS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
Wartość p	0,011		0,60	
PFS				
Miesiące, mediana	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)
Współczynnik ryzyka (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
Wartość p	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Iloraz szans (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
Wartość p	0,32		0,097	

CI (*confidence interval*) = przedział ufności, FOLFIRI = irynotekan i podawany we wlewie 5-fluorouracyl/kwas folinowy, ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi (pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową), OS (*overall survival time*) = całkowity czas przeżycia, PFS (*progression-free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby

W populacji z genem KRAS typu dzikiego badania CALGB/SWOG 80405 (n=1137) nie wykazano przewagi stosowania cetuksymabu i chemioterapii nad stosowaniem bewacyzumabu i chemioterapii.

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

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

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

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

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

Cetuksymab stosowany w monoterapii

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

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

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

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

Rak jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E

Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem - badanie ARRAY-818-302 (BEACON)

Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem oceniano w randomizowanym, kontrolowanym aktywnym lekiem, otwartym, wieloośrodkowym badaniu (ARRAY 818-302 BEACON CRC). U kwalifikujących się pacjentów musiał występować rak jelita grubego z przerzutami i mutacją w genie BRAF V600E, w którym doszło do progresji po 1 lub 2 wcześniejszych schematach leczenia. Pacjenci włączeni do badania kwalifikowali się do otrzymania cetuksymabu zgodnie z lokalnie zatwierdzoną charakterystyką produktu leczniczego w odniesieniu do statusu RAS nowotworu. Niedozwolone było wcześniejsze stosowanie inhibitorów RAF, inhibitorów MEK lub inhibitorów

EGFR. Randomizację przeprowadzono stosując stratyfikację według stanu sprawności fizycznej według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), wcześniejszego zastosowania preparatów irynotekanu i cetuksymabu.

Łącznie 665 pacjentów przydzielono losowo (w stosunku 1:1:1) do grup otrzymujących cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg doustnie raz na dobę (n=220) lub cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg doustnie raz na dobę i binimetynibem w dawce 45 mg doustnie dwa razy na dobę (n=224) albo do grupy kontrolnej (cetuksymab z irynotekaniem lub cetuksymab z irynotekaniem/5-fluorouracylem/kwasem folinowym (FOLFIRI), n=221). Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Parametrami skuteczności były całkowity czas przeżycia (ang. overall survival, OS) oraz obiektywny odsetek odpowiedzi (ang. objective response rate, ORR), oceniane przez niezależną, zaślepią komisję centralną (ang. blinded independent central review committee, BIRC), w ramach porównania cetuksymabu w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg z grupą kontrolną. Pozostałe parametry skuteczności podsumowano w poniższej tabeli.

Mediana wieku pacjentów wynosiła 61 lat (zakres: 26-91); 47% to mężczyźni i 83% było rasy białej. 51% pacjentów miało wyjściowy stan sprawności według skali ECOG wynoszący 0, a 51% było wcześniej leczonych irynotekaniem. U 46,8% pacjentów stwierdzono obecność nowotworu w co najmniej 3 narządach w punkcie początkowym.

Mediana czasu trwania leczenia wyniosła 3,2 miesiąca u pacjentów leczonych cetuksymabem w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg oraz 1,4 miesiąca u pacjentów leczonych cetuksymabem/irynotekaniem lub cetuksymabem/FOLFIRI (grupa kontrolna). U pacjentów leczonych skojarzeniem cetuksymabu i enkorafenibu w dawce 300 mg mediana względnej intensywności dawki (ang. relative dose intensity, RDI) wyniosła 98% dla enkorafenibu i 93,5% dla cetuksymabu. W grupie kontrolnej mediana RDI wyniosła 85,4% dla cetuksymabu, 75,7% dla irynotekanu, a w podgrupie pacjentów, którzy otrzymywali kwas folinowy i 5-FU, mediana RDI wyniosła odpowiednio 75,2% i 75%.

Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg wykazał statystycznie istotną poprawę w zakresie OS, ORR i PFS w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w poniższej tabeli i na poniższych wykresach.

Badanie ARRAY-818-302 BEACON CRC: dane dotyczące skuteczności

	Cetuksymab z enkorafenibem	Cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem lub cetuksymab w skojarzeniu z FOLFIRI (grupa kontrolna)
Data odcięcia danych: 11 lutego 2019 (analiza pierwszorzędowa)		
ORR (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^c	113	107
ORR n (%) (95% CI) ^f	23 (20,4) (13,4; 29,0)	2 (1,9) (0,2; 6,6)
Wartość p ^{b,d,g}	<0,0001	
PFS (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	133 (60,5)	128 (57,9)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	4,2 (3,7; 5,4)	1,5 (1,5; 1,7)
HR (95% CI) ^{b,c}	0,40 (0,30; 0,55)	
Wartość p ^{b,d}	< 0,0001	

	Cetuksymab z enkorafenibem	Cetuksymab w skojarzeniu z irynotekaniem lub cetuksymab w skojarzeniu z FOLFIRI (grupa kontrolna)
Analiza zaktualizowana, data odcięcia danych: 15 sierpnia 2019		
OS		
Liczba pacjentów ^a	220	221
Liczba zdarzeń (%)	128 (58,2)	157 (71,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	9,3 (8,0; 11,3)	5,9 (5,1; 7,1)
HR (95% CI) ^b (w porównaniu z grupą kontrolną)	0,61 (0,48; 0,77)	
Wartość p ^{b,d,h}	< 0,0001	
Mediana czasu trwania obserwacji, miesiące (95% CI)	12,3 (11,1; 14,1)	12,9 (10,9; 14,6)

CI (confidence interval) = przedział ufności; HR (hazard ratio) = współczynnik ryzyka; ORR (objective response rate) = obiektywny odsetek odpowiedzi; OS (overall survival) = całkowity czas przeżycia

^a Randomizowana faza III, populacja objęta pełną analizą

^b Stratyfikacja według stanu sprawności ECOG, źródła cetuksymabu oraz wcześniejszego stosowania irynotekanu w momencie randomizacji

^c Powtórny przedział ufności obliczony przy użyciu granic metodą Lana-DeMetsa-O'Brien-Fleminga w odniesieniu do odsetka informacji obserwowanych w analizie pośredniej

^d 1-stronna

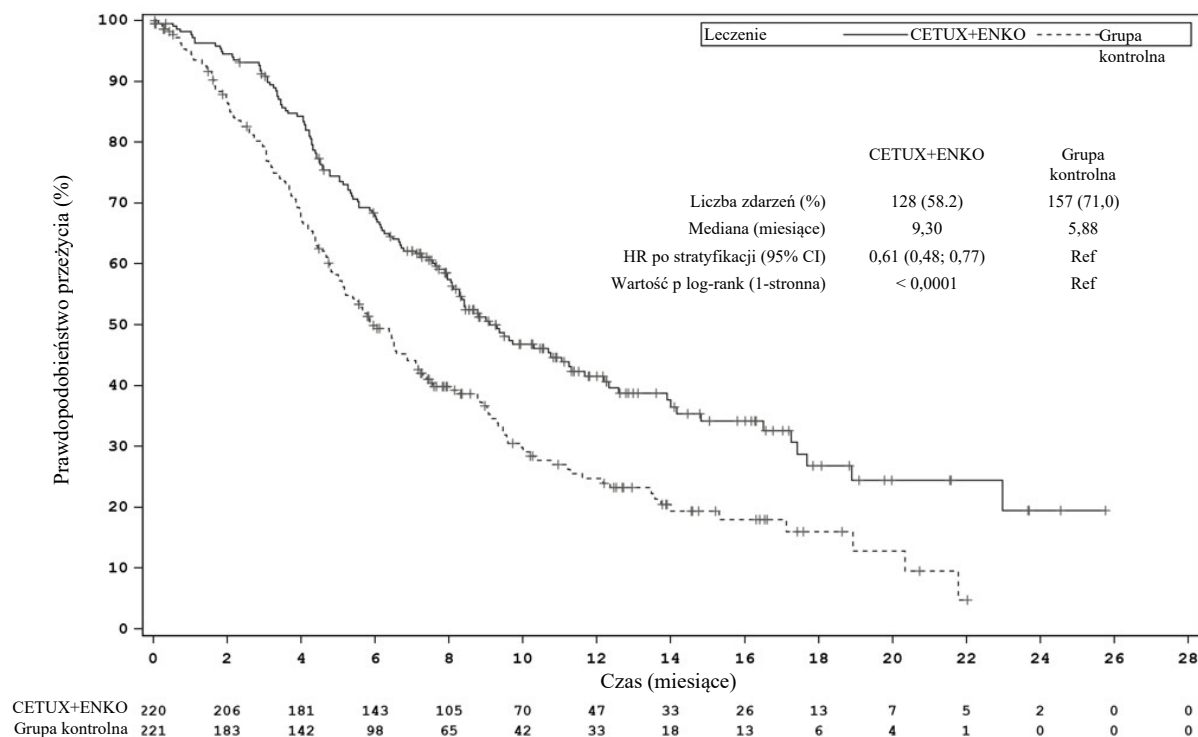
^e Wśród pierwszych 331 pacjentów poddanych randomizacji

^f Metoda Cloppera-Pearsona

^g Test Cochrańa-Mantela-Haenszela

^h Nominalna wartość p

Badanie ARRAY-818-302 BEACON CRC: Wykres Kaplana-Meiera przedstawiający całkowity czas przeżycia (data odcięcia danych: 15 sierpnia 2019)



Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i FOLFOX – badanie C4221015 (BREAKWATER)

Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i mFOLFOX6 oceniano w randomizowanym, kontrolowanym aktywnym lekiem, otwartym, wieloośrodkowym badaniu (BREAKWATER).

Kwalifikujący się pacjenci musieli mieć raka jelita grubego z przerzutami o statusie MSS/pMMR (z wyjątkiem sytuacji, gdy pacjenci ze statusem dMMR lub MSI-H, u których potwierdzono ten status, nie mogą otrzymywać inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych), z genem RAS typu dzikiego oraz z mutacją *BRAF V600E*, który nie był wcześniej leczony. Inne kluczowe kryteria włączenia do badania obejmowały brak wcześniejszego leczenia systemowego w przypadku choroby z przerzutami, brak wcześniejszego leczenia jakimkolwiek selektywnym inhibitorem BRAF lub inhibitorem EGFR, nowotwór, który nie wykazuje wysokiej niestabilności mikrosatelitarnej (ang. microsatellite instability-high, MSI-H) ani niedoboru funkcji naprawy niedopasowań (ang. mismatch repair deficient, dMMR), chyba że pacjent nie kwalifikuje się do leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, nowotwór, który nie wykazuje mutacji RAS lub w przypadku którego status mutacji RAS nie jest znany, oraz stan sprawności według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) wynoszący 0-1. Randomizację przeprowadzono stosując stratyfikację według stanu sprawności fizycznej w skali ECOG (0 w porównaniu z 1) oraz regionu (Stany Zjednoczone/Kanada w porównaniu z Europą w porównaniu z resztą świata). Pacjenci włączeni do badania, u których potwierdzono obecność genu RAS typu dzikiego, kwalifikowali się do leczenia cetuksymabem i mFOLFOX6. Niedozwolone było wcześniejsze stosowanie inhibitorów BRAF lub inhibitorów EGFR. Randomizację przeprowadzono stosując stratyfikację według stanu sprawności fizycznej według skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) i regionu.

Pacjentów początkowo przydzielono losowo w stosunku 1:1:1 do jednej z następujących grup terapeutycznych, a następnie w stosunku 1:1 po wstrzymaniu rekrutacji do grupy otrzymującej cetuksymab+enkorafenib (158 pacjentów):

- cetuksymab w dawce 500 mg/m² podawany w postaci infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg doustnie raz na dobę (grupa otrzymująca cetuksymab+enkorafenib)
- cetuksymab w dawce 500 mg/m² podawany w postaci infuzji dożylniej co 2 tygodnie w skojarzeniu z enkorafenibem w dawce 300 mg doustnie raz na dobę i mFOLFOX6 co 2 tygodnie (grupa otrzymująca cetuksymab+enkorafenib+mFOLFOX6)
- mFOLFOX6 (co 2 tygodnie) lub FOLFOXIRI (co 2 tygodnie) lub CAPOX (co 3 tygodnie), w każdym przypadku z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (podawanego zgodnie z zaleceniami lekarza)

mFOLFOX6 obejmował oksaliplatynę w dawce 85 mg/m², leukoworynę w dawce 400 mg/m² oraz 5-FU w dawce 400 mg/m² w postaci bolusa dożylnego, a następnie 5-FU w dawce 2 400 mg/m² w postaci ciągłej infuzji dożylniej trwającej 46-48 godzin; CAPOX obejmował oksaliplatynę w dawce 130 mg/m² w postaci infuzji dożylniej oraz kapecytabinę w dawce 1 000 mg/m² w postaci tabletek doustnych przyjmowanych dwa razy na dobę w dniach 1-14; FOLFOXIRI obejmował irynotekan w dawce 165 mg/m², oksaliplatynę w dawce 85 mg/m², lekoworynę w dawce 400 mg/m² oraz 5-FU w dawce 2 400 lub 3 200 mg/m² (zgodnie z lokalnymi standardami opieki) w postaci ciągłej infuzji dożylniej trwającej 46-48 godzin.

Leczenie kontynuowano do czasu progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności, wycofania zgody, niedostępności do dalszej obserwacji lub zgonu. Poniżej opisano wyłącznie wyniki zatwierdzonego schematu leczenia (cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i mFOLFOX6).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi skuteczności były PFS i ORR zgodnie z oceną BICR. Dodatkowe parametry skuteczności obejmowały OS i czas trwania odpowiedzi (ang. duration of response, DoR) zgodnie z oceną BICR. OS i PFS oceniono u wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. ORR i DoR oceniono w podgrupie pierwszych 110 pacjentów poddanych randomizacji w każdej z grup.

Łącznie 236 pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej cetuksymab+enkorafenib+mFOLFOX6, a 243 do grupy kontrolnej. Spośród tych pacjentów mediana wieku wynosiła 61 lat; 50% stanowiły kobiety, 60% osoby rasy białej, 37% osoby pochodzenia azjatyckiego, 0,4% osoby wielorasowe, 0,2% osoby rasy czarnej lub afroamerykańskiej, a

w przypadku 2,5% nie podano informacji na ten temat. Dwanaście procent (12%) stanowiły osoby pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego, 81% stanowiły osoby niebędące pochodzenia iberyjskiego lub latynoamerykańskiego, a w przypadku 7% nie podano informacji na ten temat. Pięćdziesiąt cztery procent (54%) pacjentów miało wyjściowy stopień sprawności fizycznej według skali ECOG wynoszący 0.

Cetuksymab w skojarzeniu z enkorafenibem i mFOLFOX6 wykazał statystycznie istotną poprawę w zakresie PFS, ORR i OS w porównaniu z lekiem porównawczym zawierającym substancję czynną. Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w poniższej tabeli i na poniższych wykresach.

Badanie C4221015: wyniki dotyczące skuteczności

	Cetuksymab z enkorafenibem i mFOLFOX6	mFOLFOX6, FOLFOXIRI lub CAPOX, w każdym przypadku z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu (grupa kontrolna)
Data odcięcia danych: 22 grudnia 2023 (analiza pierwszorzędowa ORR)		
ORR (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^a	110	110
ORR n (%) (95% CI)	67 (60,9) (51,6; 69,5)	44 (40,0) (31,3; 49,3)
Wartość p ^{b,c,d}	0,0008	
Data odcięcia danych: 06 stycznia 2023 (analiza pierwszorzędowa PFS)		
PFS (według BIRC)		
Liczba pacjentów ^e	236	243
Liczba zdarzeń (%)	122 (51,7)	132 (54,3)
Mediana PFS, miesiące (95% CI)	12,8 (11,2; 15,9)	7,1 (6,8; 8,5)
HR (95% CI) ^{c,d, f, g} Wartość p ^{d,e}	0,53 (0,41; 0,68) <0,0001	
OS		
Liczba pacjentów ^e	236	243
Liczba zdarzeń (%)	94 (39,8)	148 (60,9)
Mediana OS, miesiące (95% CI)	30,3 (21,7; NE)	15,1 (13,7; 17,7)
HR (95% CI) ^{c,d, f, g} Wartość p ^{d,e}	0,49 (0,38; 0,63) <0,0001	
Mediana czasu trwania obserwacji, miesiące (95% CI)	21,8 (20,4; 23,4)	22,2 (18,9; 23,5)

^a Podgrupa ORR – populacja objęta pełną analizą

^b Wartość p obliczona na podstawie testu Cochra-Mantela-Haenszela (CMH)

^c Stratyfikacja według stanu sprawności fizycznej ECOG poprzez randomizację i regionu geograficznego poprzez randomizację

^d 1-stronna

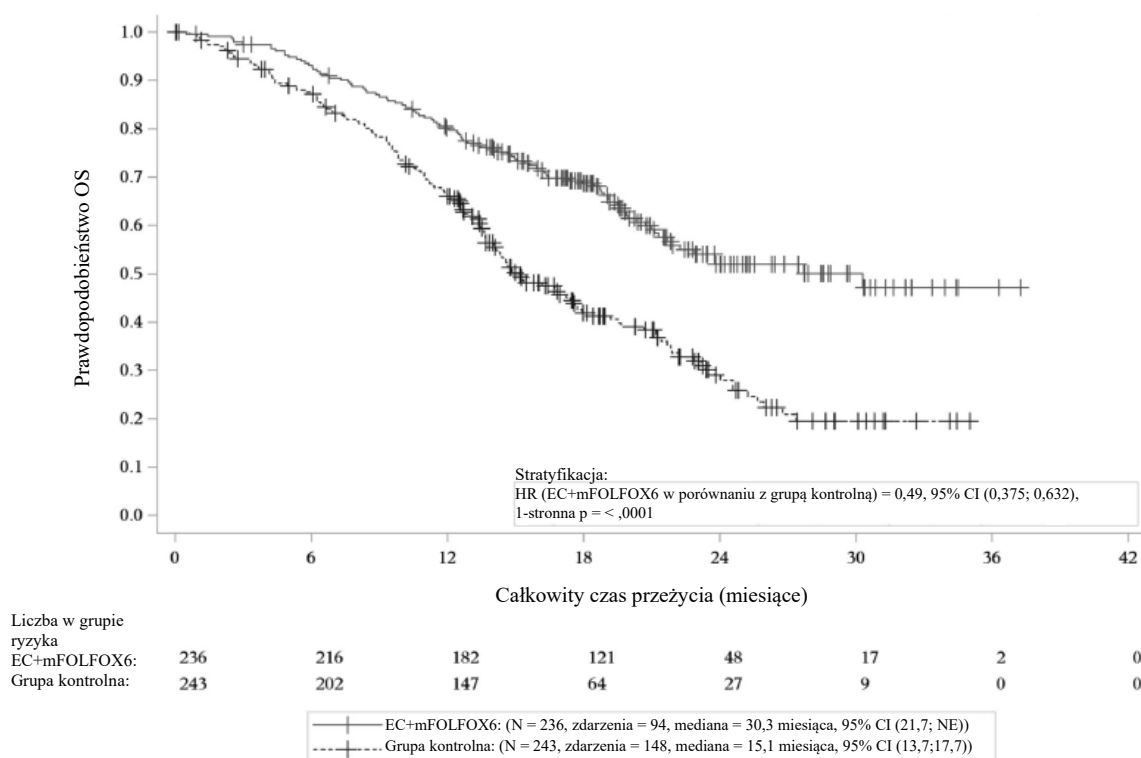
^e Randomizowana faza III, populacja objęta pełną analizą

^f Współczynnik ryzyka obliczony na podstawie modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa; w modelu proporcjonalnego ryzyka współczynnik ryzyka <1 oznacza zmniejszenie wskaźnika ryzyka na korzyść grupy EC+mFOLFOX6 w porównaniu z grupą kontrolną

^g Wartość p z testu log-rank

BIRC (*blinded independent central review committee*) = niezależna komisja ds. przeglądu z zastosowaniem zaślepienia; CI (*confidence interval*) = przedział ufności; CR (*complete response*) = odpowiedź całkowita; HR (*hazard ratio*) = współczynnik ryzyka; NE (*not estimable*) = nie do oszacowania; ORR (*objective response rate*) = obiektywny odsetek odpowiedzi; OS (*overall survival*) = całkowity czas przeżycia; PFS (*progression free survival*) = czas przeżycia bez progresji choroby; PR (*partial response*) = odpowiedź częściowa; SD (*stable disease*) = stabilna choroba

Badanie C4221015: wykres Kaplana-Meiera przedstawiający całkowity czas przeżycia (data odcięcia danych: 06 stycznia 2025)



Rak płaskonabłonkowy w obrębie głowy i szyi

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

Cetuksymab w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

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

Po podaniu cetuksymabu w schemacie dawkowania co tydzień (dawka nasycająca 400 mg/m², a następnie dawka tygodniowa 250 mg/m²) stężenia cetuksymabu w surowicy osiągały stan równowagi po trzech tygodniach monoterapii cetuksymabem. Średnie szczytowe stężenia cetuksymabu wyniosły 155,8 mikrograma na ml w tygodniu 3. i 151,6 mikrograma na ml w tygodniu 8. Odpowiadające im stężenia minimalne wyniosły 41,3 i 55,4 mikrograma na ml. W badaniu cetuksymabu podawanego w skojarzeniu z iryrotekanem średnie stężenia minimalne cetuksymabu wyniosły 50 mikrograma na ml w tygodniu 12. i 49,4 mikrograma na ml w tygodniu 36.

Po podaniu cetuksymabu w schemacie dawkowania co dwa tygodnie (500 mg/m² co drugi tydzień) stężenia w surowicy osiągały stan równowagi po pięciu tygodniach monoterapii cetuksymabem. Średnie szczytowe stężenie cetuksymabu wyniosło 297 mikrogramów na ml w tygodniu 5. Odpowiadające mu stężenie minimalne wyniosło 31,0 mikrograma na ml.

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

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach pacjentów

Populacyjne analizy farmakokinetyczne wykazały, że rasa, wiek, płeć, stan wydolności nerek lub wątroby nie miały klinicznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne cetuksymabu. Zaobserwowano związek między płcią a ekspozycją na lek, przy czym ekspozycja była większa u kobiet, nie uznano tego jednak za istotne z klinicznego punktu widzenia.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że łagodne ($CRCL \geq 60$ i < 90 ml/min) oraz umiarkowane ($CRCL \geq 30$ i < 60 ml/min) zaburzenia czynności nerek nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę cetuksymabu w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności nerek ($CRCL \geq 90$ ml/min). Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Nie oceniano farmakokinetyki

cetuksymabu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CRCL ≥ 15 i < 30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek.

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że łagodne zaburzenia czynności wątroby, zgodnie z definicją NCI-ODWG, nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę cetuksymabu w porównaniu z osobami o prawidłowej czynności wątroby. Nie zaleca się dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Nie oceniano wpływu umiarkowanych lub ciężkich zaburzeń czynności wątroby, zgodnie z kryteriami NCI-ODWG, na farmakokinetykę cetuksymabu.

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

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

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

4 lata.

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

Erbitux nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących ani środka bakteriostatycznego. Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast po otwarciu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas przechowywania po sporządzeniu i warunki, w jakich jest przechowywany przed użyciem, odpowiada użytkownik. Zwykle czas przechowywania nie powinien przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że otwarcie produktu następuje w kontrolowanych i zwalidowanych aseptycznych warunkach.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 ml lub 100 ml roztworu w fiolce (szkło typu I) z korkiem (guma halobutyłowa) i z kapsłem (Aluminium/polipropylen).

Jedno opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości fiolek muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Erbitux 5 mg/ml wykazuje zgodność:

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

Należy zapewnić warunki aseptyczne w czasie przygotowywania roztworu.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29/06/2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17/06/2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MM/RRRR

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Niemcy

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji
Cetuksymab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda 20-mililitrowa fiolka zawiera 100 mg cetuksymabu (5 mg/ml).
Każda 100-mililitrowa fiolka zawiera 500 mg cetuksymabu (5 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas cytrynowy jednowodny, sodu wodorotlenek, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji
1 fiolka 100 mg/20 ml
1 fiolka 500 mg/100 ml

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji
Cetuksymab
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. INNE

Przechowywać w lodówce.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Holandia

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji cetuksymab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Erbitux i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Erbitux
3. Jak stosować lek Erbitux
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Erbitux
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Erbitux i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Erbitux

Erbitux zawiera cetuksymab, przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które swoiście rozpoznają inne szczególne białka zwane antygenami i się z nimi wiążą. Cetuksymab wiąże się z receptorem nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), antygenem znajdującym się na powierzchni niektórych komórek rakowych. EGFR aktywuje białka nazywane białkami RAS. Białka RAS odgrywają ważną rolę w szlaku EGFR – złożonej kaskadzie sygnalizacyjnej, zaangażowanej w rozwój i postęp raka. W wyniku tego wiązania komórka rakowa nie może otrzymywać informacji niezbędnych do wzrostu, rozwoju i tworzenia przerzutów.

W jakim celu stosuje się lek Erbitux

Erbitux jest stosowany w leczeniu dwóch rodzajów raka:

- raka jelita grubego z przerzutami. U tych pacjentów Erbitux jest stosowany sam lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi;
- określonego rodzaju raka głowy i szyi (raka płaskonabłonkowego). U tych pacjentów Erbitux stosuje się w skojarzeniu z radioterapią lub z innymi lekami przeciwnowotworowymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Erbitux

Przed rozpoczęciem leczenia raka jelita grubego z przerzutami, lekarz wykona badanie komórek rakowych, czy zawierają one prawidłowe (typu dzikiego) czy też zmutowane geny RAS. Przed rozpoczęciem leczenia lekarz skontroluje również mutację BRAF. Jeśli lek Erbitux ma być stosowany w skojarzeniu z enkorafenibem lub w skojarzeniu z enkorafenibem i chemioterapią w leczeniu raka jelita grubego, należy uważnie przeczytać ulotkę wszystkich tych leków oraz tę ulotkę.

Kiedy nie stosować leku Erbitux

Leku Erbitux nie wolno stosować, jeżeli kiedykolwiek wystąpiła ciężka reakcja nadwrażliwości (uczuleniowa) na cetuksymab.

Nie wolno stosować leku Erbitux w leczeniu skojarzonym z inną terapią przeciwnowotworową zawierającą oksaliplatynę, jeśli komórki rakowe zawierają zmutowane geny RAS.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Erbitux należy omówić to z lekarzem, jeśli którakolwiek z poniższych informacji nie jest zrozumiała.

Erbitux może powodować działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego. Takie reakcje mogą mieć podłoże uczuleniowe. Należy przeczytać „Działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego” w punkcie 4 w celu zapoznania się ze szczegółami, ponieważ mogą one prowadzić do poważnych następstw, w tym do stanów zagrożenia życia. Te działania niepożądane zwykle występują podczas infuzji, w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu lub czasami także po tym okresie. W celu rozpoznania wczesnych objawów takich działań, stan pacjenta jest regularnie kontrolowany w czasie każdego wlewu leku Erbitux i przynajmniej przez 1 godzinę po jego zakończeniu.

Jeśli pacjent ma uczulenie na czerwone mięso, ukąszenia kleszczy lub miał pozytywne wyniki na określone przeciwciała (obserwowane w badaniu), jest bardziej prawdopodobne, że wystąpią u niego ciężkie reakcje alergiczne. Lekarz prowadzący omówi z pacjentem odpowiednie postępowanie.

Lek Erbitux może powodować działania niepożądane dotyczące skóry. Lekarz omówi z pacjentem, czy jest konieczne zastosowanie działań zapobiegawczych lub wczesnego leczenia. Należy również przeczytać „Działania niepożądane dotyczące skóry” w punkcie 4 w celu zapoznania się ze szczegółami, ponieważ niektóre reakcje skórne mogą powodować poważne konsekwencje dla pacjenta, w tym stany zagrożenia życia.

Jeśli u pacjenta występują choroby serca, lekarz omówi z pacjentem, czy może on otrzymywać lek Erbitux w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, zwłaszcza jeśli pacjent ma 65 lat lub jest starszy.

Lek Erbitux może powodować działania niepożądane dotyczące oczu. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią ostre lub pogarszające się zaburzenia oka, takie jak niewyraźne widzenie, ból oka, zaczerwienienie oczu i (lub) ciężka postać suchego oka, jeśli pacjent miał takie problemy w przeszłości lub jeśli używa soczewek kontaktowych. Lekarz omówi z pacjentem, czy konieczna jest konsultacja z lekarzem specjalistą.

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, w tym z platyną, bardziej prawdopodobne jest obniżenie liczby białych krwinek. Z tego powodu lekarz kontroluje krew i stan ogólny pod kątem objawów infekcji (patrz również „Działania niepożądane w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami przeciwnowotworowymi” w punkcie 4).

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym z fluoropirymidynami, może być bardziej prawdopodobne, że u pacjenta wystąpią choroby serca, które mogą zagrażać życiu. Lekarz omówi z pacjentem, czy wymaga on specjalnego nadzoru (patrz również „Działania niepożądane w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami przeciwnowotworowymi” w punkcie 4).

Dzieci i młodzież

Nie ma wskazań do stosowania leku Erbitux u dzieci i młodzieży.

Lek Erbitux a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub nie stosuje skutecznej metody antykoncepcji (należy poradzić się lekarza w razie wątpliwości), powinna koniecznie poinformować o tym lekarza. Lekarz omówi ryzyko i korzyści stosowania leku Erbitux w takich sytuacjach.

Karmienie piersią

Nie wolno karmić piersią w czasie leczenia lekiem Erbitux i przynajmniej przez dwa miesiące po zakończeniu leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wolno prowadzić pojazdów i posługiwać się żadnymi narzędziami ani obsługiwać żadnych maszyn, jeżeli wystąpią związane z leczeniem objawy wpływające na zdolność koncentracji i czas reakcji.

3. Jak stosować lek Erbitux

Erbitux jest podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Podczas każdego wlewu i przynajmniej przez 1 godzinę po jego zakończeniu stan zdrowia pacjenta będzie regularnie kontrolowany w celu wykluczenia wczesnych objawów działania niepożądanego związanego z podaniem wlewu dożylnego.

Leczenie wstępne

Przed pierwszą dawką pacjent otrzyma lek przeciwwuczuleniowy w celu zredukowania ryzyka reakcji uczuleniowej. Lekarz określi, czy takie leczenie wstępne jest konieczne przed zastosowaniem kolejnych dawek.

Dawkowanie i sposób podawania

Erbitux jest zwykle podawany we wlewie dożylnym (w kroplówce). Lekarz obliczy prawidłową dawkę leku Erbitux. Dawka leku Erbitux zależna jest od powierzchni ciała (pc.) oraz zależy od tego, czy pacjent otrzymuje lek Erbitux raz w tygodniu czy raz na dwa tygodnie.

Infuzja co tydzień w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka jelita grubego z przerzutami w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub enkorafenibem:

Pierwsza dawka (400 mg/m² pc.) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny. Każda kolejna dawka (250 mg/m² pc.) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 1 godzinę.

Infuzja co dwa tygodnie w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz raka jelita grubego z przerzutami w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub z chemioterapią i enkorafenibem:

Dawka leku Erbitux (500 mg/m² pc.) jest podawana we wlewie w przybliżeniu przez 2 godziny.

Szczegółowe instrukcje dla lekarza lub pielęgniarki dotyczące przygotowania wlewu leku Erbitux znajdują się na końcu tej ulotki (patrz „Instrukcja stosowania”).

Czas trwania leczenia

Ponieważ czas leczenia różni się u pacjenta w zależności od choroby oraz różni się u poszczególnych osób, lekarz poinformuje pacjenta o planowanym czasie stosowania leku Erbitux.

Leczenie w skojarzeniu z innymi terapiami przeciwnowotworowymi

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi, leki te należy podawać przynajmniej po upływie 1 godziny od zakończenia wlewu leku Erbitux.

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z enkorafenibem enkorafenib należy podawać przed rozpoczęciem wlewu cetuksymabu.

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z radioterapią, podawanie leku Erbitux rozpoczyna się zwykle jeden tydzień przed rozpoczęciem radioterapii.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Głównymi działaniami niepożądanymi leku Erbitux są działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego i działania niepożądane dotyczące skóry.

Działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego

U ponad 10 na 100 pacjentów istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych związanych z podaniem wlewu dożylnego; u ponad 1 na 100 pacjentów te działania niepożądane mogą być ciężkie. Takie reakcje mogą mieć podłoże uczuleniowe. Zwykle występują podczas infuzji, w ciągu 1 godziny po jej zakończeniu lub czasami także po tym okresie.

Łagodne lub umiarkowane działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego to:

- gorączka,
- dreszcze,
- zawroty głowy,
- trudności w oddychaniu.

Jeśli wystąpią takie objawy, należy poinformować lekarza tak szybko, jak jest to możliwe.

Lekarz może rozważyć zmniejszenie szybkości wlewu leku Erbitux w celu zahamowania tych objawów.

Ciężkie działania niepożądane związane z podaniem wlewu dożylnego to:

- ciężkie zaburzenia oddychania, które szybko postępują,
- pokrzywka,
- omdlenie,
- ból w klatce piersiowej (objaw działania niepożądanego w obrębie serca).

Jeśli wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Tego typu działania niepożądane mogą mieć poważne następstwa, w rzadkich przypadkach prowadząc do stanów zagrożenia życia i wymagają natychmiastowego leczenia. Leczenie lekiem Erbitux musi być wtedy zakończone.

Działania niepożądane dotyczące skóry

U ponad 80 na 100 pacjentów istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych ze strony skóry. U około 15 pacjentów na 100 mogą to być ciężkie reakcje skórne. Większość z tych objawów pojawia się w ciągu pierwszych trzech tygodni leczenia. Zwykle zanikają po zakończeniu leczenia lekiem Erbitux.

Główne działania niepożądane dotyczące skóry to:

- zmiany skórne przypominające trądzik,
- świąd,
- suchość skóry,
- łuszczenie się skóry,
- nadmierne owłosienie,
- zaburzenia paznokci, na przykład zapalenie łożyska paznokcia.

W bardzo rzadkich przypadkach (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 pacjentów) u pacjentów mogą wystąpić pęcherzyki na skórze lub złuszczenie skóry, które mogą wskazywać na ciężką reakcję skórną nazywaną „zespołem Stevensa-Johnsona”. **Jeśli u pacjenta wystąpią takie objawy, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ objawy te mogą prowadzić do poważnych następstw, w tym do stanów zagrożenia życia.

W przypadku stwierdzenia innych rozległych zmian skórnych należy poinformować o tym lekarza tak szybko, jak jest to możliwe, ponieważ może być konieczna zmiana dawki leku Erbitux lub zmiana odstępów czasu pomiędzy infuzjami. Jeśli po kilkukrotnym zmniejszeniu dawki reakcje skórne wciąż się pojawiają, lekarz zdecyduje, czy należy przerwać leczenie.

Jeśli pacjent zauważy, że stan zmienionej już chorobowo skóry ulegnie pogorszeniu, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, zwłaszcza jeśli dodatkowo wystąpią ogólne objawy zakażenia, takie jak gorączka i zmęczenie. Zmiany takie mogą wskazywać na zakażenie skóry, które może prowadzić do poważnych następstw, w tym do stanów zagrożenia życia.

Działania niepożądane dotyczące płuc

W niezbyt częstych przypadkach (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów) u pacjentów może wystąpić zapalenie płuc (tzw. śródmiąższowa choroba płuc), które może prowadzić do poważnych następstw, w tym do stanów zagrożenia życia.

W przypadku zauważenia objawów, takich jak wystąpienie lub nasilenie trudności z oddychaniem, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, zwłaszcza jeśli dodatkowo wystąpi kaszel lub gorączka. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać leczenie.

Pozostałe działania niepożądane

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie błony śluzowej jelita, jamy ustnej i nosa (w niektórych przypadkach ciężkie), które u niektórych pacjentów może prowadzić do krwawienia z nosa,
- obniżenie stężenia magnezu we krwi,
- zwiększenie aktywności niektórych enzymów wątrobowych we krwi.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- ból głowy,
- zmęczenie,
- podrażnienie i zaczerwienienie oka,
- biegunka,
- odwodnienie, które może być wywołane biegunką lub zmniejszonym przyjmowaniem płynów,
- nudności,
- wymioty,

- utrata apetytu, prowadząca do spadku wagi,
- obniżenie stężenia wapnia we krwi.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów):

- skrzepy krwi w nogach,
- skrzepy krwi w płucach,
- zapalenia powieki oka lub przedniej części oka.

Działania niepożądane o nieznanym częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- zapalenie wyściółki mózgu (jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych).

Działania niepożądane w leczeniu skojarzonym z innymi terapiami przeciwnowotworowymi

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi dodatkowe działania niepożądane mogą być związane z leczeniem skojarzonym lub z innymi lekami. Dlatego należy również zapoznać się z ulotką dołączoną do opakowania innych leków.

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z lekami przeciwnowotworowymi, w tym z platyną, bardziej prawdopodobne jest zmniejszenie liczby białych krwinek. Może to prowadzić do powikłań wywołanych zakażeniami, w tym do stanów zagrożenia życia, w szczególności jeśli u pacjenta występują zmiany skórne, zapalenie błony śluzowej jelita i jamy ustnej lub biegunka.

Z tego powodu należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli u pacjenta wystąpią ogólne objawy zakażenia, takie jak gorączka i zmęczenie.

W przypadku otrzymywania leku Erbitux z lekiem przeciwnowotworowym zawierającym fluoropirymidyny bardziej prawdopodobne jest wystąpienie następujących działań niepożądanych tego drugiego leku:

- bóle w klatce piersiowej,
- atak serca,
- niewydolność serca,
- zaczerwienienie oraz obrzęk dłoni i podeszwy stóp, które mogą powodować złuszczenie skóry (zespół ręka-stopy).

W przypadku otrzymywania leku Erbitux w skojarzeniu z radioterapią niektóre działania niepożądane mogą być związane z podawaniem leku w tym skojarzeniu. Obejmują one:

- zapalenie błony śluzowej jelita i jamy ustnej,
- reakcje skórne typowe dla radioterapii,
- trudności w przełykaniu,
- zmniejszenie liczby białych krwinek.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Erbitux

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Po otwarciu Erbitux przeznaczony jest do natychmiastowego użycia.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Erbitux

- Substancją czynną leku jest cetuksymab.
Jeden ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg cetuksymabu.
Każda 20-mililitrowa fiolka zawiera 100 mg cetuksymabu.
Każda 100-mililitrowa fiolka zawiera 500 mg cetuksymabu.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas cytrynowy jednowodny, sodu wodorotlenek i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Erbitux i co zawiera opakowanie

Erbitux 5 mg/ml roztwór do infuzji jest dostępny w fiolkach zawierających 20 ml lub 100 ml roztworu.

Każde opakowanie zawiera jedną fiolkę.

Nie wszystkie wielkości fiolek muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego lub pracowników fachowego personelu medycznego.

Instrukcja stosowania

Erbitux można podawać za pomocą wlewu kroplowego, pompy infuzyjnej lub pompy strzykawkowej. Ponieważ Erbitux wykazuje zgodność tylko z jałowym 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań, nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi podawanymi dożylnie. Do wlewu musi być użyty oddzielny zestaw dostępu dożylnego, który po zakończeniu wlewu musi być przepłukany jałowym 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu.

Erbitux 5 mg/ml wykazuje zgodność:

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

Stabilność chemiczną i fizyczną leku Erbitux 5 mg/ml wykazano podczas przechowywania do 48 godzin w temperaturze 25°C, jeśli roztwór jest przygotowany w sposób opisany poniżej. Ponieważ Erbitux nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących ani środka bakteriostatycznego, należy zapewnić warunki aseptyczne w czasie przygotowywania roztworu. Erbitux 5 mg/ml musi być przygotowany w następujący sposób:

- podawanie za pomocą pompy infuzyjnej lub wlewu kroplowego (rozcieńczony jałowym 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu): wziąć odpowiedniej wielkości worek do infuzji z jałowym 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu. Obliczyć wymaganą objętość leku Erbitux. Pobrać z worka do infuzji odpowiednią objętość roztworu chlorku sodu właściwą jałową strzykawką z odpowiednią igłą. Wziąć jałową strzykawkę o odpowiedniej wielkości i założyć odpowiednią igłę. Pobrać strzykawką odpowiednią objętość leku Erbitux z fiolki. Następnie wstrzyknąć Erbitux do przygotowanego worka do infuzji. Czynność tę należy powtarzać do uzyskania pożądanej objętości. Przed rozpoczęciem wlewu podłączyć zestaw dostępu dożylnego i wypełnić go rozcieńczonym lekiem Erbitux. Do podania leku należy wykorzystać wlew kroplowy lub pompę infuzyjną.

Infuzja co tydzień w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka jelita grubego z przerzutami w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub enkorafenibem:

Pierwsza dawka (400 mg/m² pc.) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny. Każda kolejna dawka (250 mg/m² pc.) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 1 godzinę z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min.

Infuzja co dwa tygodnie w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz raka jelita grubego z przerzutami w przypadku stosowania w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią lub z chemioterapią i enkorafenibem:

Pierwsza i kolejne dawki (500 mg/m² pc.) są podawane we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min.

- podawanie za pomocą pompy infuzyjnej lub wlewu kroplowego (nierozcieńczony): obliczyć wymaganą objętość leku Erbitux. Wziąć jałową strzykawkę o odpowiedniej wielkości (minimum 50 ml) i założyć odpowiednią igłę. Pobrać strzykawką odpowiednią objętość leku Erbitux z fiolki. Następnie wstrzyknąć Erbitux do jałowego opróżnionego pojemnika lub worka do infuzji. Czynność tę należy powtarzać do uzyskania pożądanej objętości. Przed rozpoczęciem wlewu podłączyć zestaw dostępu dożylnego i wypełnić go lekiem Erbitux.

Infuzja co tydzień w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka jelita grubego z przerzutami:

Pierwsza dawka ($400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny. Każda kolejna dawka ($250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 1 godzinę z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min .

Infuzja co dwa tygodnie w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz raka jelita grubego z przerzutami:

Pierwsza i kolejne dawki ($500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) są podawane we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min .

- podawanie za pomocą pompy strzykawkowej: obliczyć wymaganą objętość leku Erbitux. Wziąć odpowiedniej wielkości jałową strzykawkę, założyć odpowiednią igłę i pobrać odpowiednią objętość leku Erbitux z fiolki. Następnie zdjąć igłę i założyć strzykawkę na pompę strzykawkową. Podłączyć zestaw dostępu dożylnego do strzykawki i rozpocząć wlew po napełnieniu zestawu dostępu dożylnego lekiem Erbitux lub jałowym 0,9% (9 mg/ml) roztworem chlorku sodu. Procedurę tę należy powtórzyć do czasu podania obliczonej objętości leku.

Infuzja co tydzień w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi oraz raka jelita grubego z przerzutami:

Pierwsza dawka ($400 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny. Każda kolejna dawka ($250 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) jest podawana we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 1 godzinę z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min .

Infuzja co dwa tygodnie w leczeniu raka płaskonabłonkowego głowy i szyi w przypadku stosowania w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi oraz raka jelita grubego z przerzutami:

Pierwsza i kolejne dawki ($500 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$) są podawane we wlewie dożylnym w przybliżeniu przez 2 godziny z szybkością wlewu nie większą niż 10 mg/min .