

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Erbitux 5 mg/ml šķīdums infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrā infūziju šķīduma mililitrā ir 5 mg cetuksimaba (cetuximab).

Katrs 20 ml flakons satur 100 mg cetuksimaba.

Katrs 100 ml flakons satur 500 mg cetuksimaba.

Cetuksimabs ir himēriska monoklonāla IgG₁ antiViela, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (Sp2/0) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām.

Bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Erbitux ir paredzēts pacientu ārstēšanai, kuriem ir epidermas augšanas faktora receptorus (EAFR) ekspresējošs RAS pirmatnēja tipa (*wild-type*) metastātisks kolorektāls vēzis

- kombinācijā ar irinotekānu saturošu ķīmijterapiju,
- pirmās līnijas terapijai kombinācijā ar FOLFOX,
- monoterapijas veidā pacientiem, kuriem bijusi neveiksmīga ārstēšana ar oksaliplatīnu un irinotekānu saturošām terapijas shēmām un kuri nepanes irinotekānu.

Sīkāku informāciju skatīt 5.1. apakšpunktā.

Erbitux ir paredzēts pacientu ārstēšanai, kuriem ir galvas un kakla plakanšūnu vēzis

- vietēji progresējoša audzēja gadījumā kombinācijā ar staru terapiju,
- atkārtota un/vai metastātiska audzēja gadījumā kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Erbitux jālieto pretaudzēju zāļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā. Infūzijas laikā un vēl vismaz 1 stundu pēc infūzijas pabeigšanas nepieciešama rūpīga uzraudzība. Jānodrošina atdzīvināšanas aparātūras pieejamība.

Devas

Pirms pirmās infūzijas pacientam jāsaņem premedikācija ar antihistamīna līdzekli un kortikosteroīdu līdzekli. Šāda premedikācija ieteicama arī pirms visām turpmākajām infūzijām.

Visās indikācijās Erbitux ievada reizi nedēļā. Pirmā deva ir 400 mg cetuksimaba uz m² ķermeņa virsmas laukuma. Visas turpmākās nedēļas devas ir pa 250 mg cetuksimaba uz m².

Kolorektālais vēzis

Pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, cetuksimabs tiek lietots kombinācijā ar ķīmijterapiju vai monoterapijā (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pirms ārstēšanas ar Erbitux uzsākšanas nepieciešams pierādījums par pirmatnējā tipa (*wild-type*) RAS (KRAS un NRAS) statusu. Mutācijas statuss jānosaka pieredzējušā laboratorijā, izmantojot validētu testa metodi KRAS un NRAS (2., 3. un 4. eksona) mutāciju noteikšanai (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Par vienlaicīgi lietojamo ķīmijterapijas līdzekļu devām vai ieteicamām devu modifikācijām lasiet šo medicīnisko preparātu zāļu aprakstos. Šos preparātus drīkst ievadīt ne agrāk kā 1 stundu pēc cetuksimaba infūzijas pabeigšanas.

Ārstēšanu ar cetuksimabu ieteicams turpināt tik ilgi, kamēr sāk progresēt pamatslimība.

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis

Pacientiem ar vietēji progresējošu galvas un kakla plakanšūnu vēzi cetuksimabs tiek lietots kombinācijā ar staru terapiju. Ieteicams uzsākt cetuksimaba terapiju vienu nedēļu pirms staru terapijas, un turpināt to līdz staru terapijas perioda noslēgumam.

Pacientiem ar atkārtotu un/vai metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi izmanto cetuksimabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, bet pēc tam līdz slimības progresēšanai - uzturošo terapiju ar cetuksimabu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ķīmijterapiju drīkst ievadīt ne agrāk kā 1 stundu pēc cetuksimaba infūzijas pabeigšanas.

Īpašas pacientu grupas

Līdz šim pārbaudīti tikai pacienti ar adekvātu nieru un aknu darbību (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cetuksimabs nav pētīts pacientiem ar iepriekš pastāvošiem hematoloģiskiem traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecākiem pacientiem deva nav jāpielāgo, taču 75 gadus vecu un vecāku pacientu ārstēšanas pieredze ir neliela.

Pediātriskā populācija

Cetuksimaba efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Ziņojumos, kas saņemti no I fāzes pētījuma, nav identificēti jauni drošības signāli bērniem.

Cetuksimabs nav piemērots lietošanai pediātriskā populācijā apstiprināto indikāciju gadījumā.

Lietošanas veids

Erbitux 5 mg/ml ievada intravenozi ar infūzijas sūkni, pilienveida infūzijā vai ar šļirces sūkni (norādījumus par sagatavošanu lietošanai skatīt 6.6. apakšpunktā).

Ieteicamais pirmās devas infūzijas ilgums ir 120 minūtes. Turpmāko iknedēļas devu infūziju ieteicamais ilgums ir 60 minūtes. Maksimālais infūzijas ātrums nedrīkst pārsniegt 10 mg/min.

4.3. Kontrindikācijas

Erbitux ir kontrindicēts pacientiem ar zināmām smagām (3. vai 4. pakāpes) paaugstinātas jutības reakcijām pret cetuksimabu.

Erbitux un oksaliplatīna saturošas ķīmijterapijas kombinācija ir kontrindicēta metastātiska kolorektālā vēža (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) pacientiem ar RAS mutāciju vai tiem, kuriem RAS mCRC statuss nav zināms (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Pirms kombinētās ārstēšanas uzsākšanas jāņem vērā vienlaicīgi lietoto ķīmijterapijas līdzekļu un staru terapijas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ja pacientam rodas viegla vai vidēji smaga, ar infūziju saistīta reakcija, infūzijas ātrums ir jāsamazina. Arī visās turpmākajās infūzijās ieteicams saglabāt šo lēnāko infūzijas ātrumu.

Ar cetuksimabu ārstētiem pacientiem ziņots par smagām ar infūziju saistītām reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Simptomi parasti parādījušies pirmās infūzijas laikā un līdz 1 stundai pēc infūzijas pabeigšanas, taču tie var parādīties arī pēc vairākām stundām vai nākamo infūziju laikā. Ieteicams brīdināt pacientu par šādu vēlinu reakciju iespējamību un norādīt sazināties ar ārstu, ja rodas ar infūziju saistīti simptomi. Smagu, ar infūziju saistītu reakciju gadījumā cetuksimaba terapija nekavējoties jāpārtrauc, un var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Īpašu uzmanību ir ieteicams pievērst pacientiem ar sliktu vispārējo veselības stāvokli un iepriekš diagnosticētu kardiopulmonālu slimību.

Elpošanas sistēmas slimības

Ziņots par intersticiālu plaušu slimību, pārsvarā Japānas pacientiem. Ja diagnosticē intersticiālu plaušu slimību, cetuksimaba lietošana ir jāpārtrauc, un pacients jāārstē atbilstoši tā stāvoklim.

Ādas reakcijas

Galvenās cetuksimaba nevēlamās blakusparādības ir ādas reakcijas, kas var kļūt smagas, jo īpaši ja to lieto kombinācijā ar ķīmijterapiju. Sekundāru infekciju risks (galvenokārt bakteriālu) ir paaugstināts, un saņemti ziņojumi par stafilokoku izraisītu applaucētas ādas sindromu, nekrotizējošu fascītu un sepsi, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Ādas reakcijas ir ļoti bieži sastopamas, un var būt nepieciešama īslaicīga vai pilnīga ārstēšanas pārtraukšana. Atbilstoši klīniskās prakses vadlīnijām, jāapsver profilaktiska iekšķīgi lietojamu tetraciklīnu (6-8 nedēļas) un lokāla 1% hidrokortizona krēma ar mitrinātāju lietošana. Ādas reakciju ārstēšanai izmantoja vidēji spēcīgus līdz spēcīgus lokālos kortikosteroīdus vai iekšķīgi lietojamus tetraciklīnus.

Ja pacientam rodas nepanesama vai smaga ādas reakcija (≥ 3 . pakāpe; *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), cetuksimaba terapija ir jāpārtrauc. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai tad, kad reakcija mazinājusies līdz 2. pakāpei.

Ja smaga ādas reakcija radusies pirmo reizi, ārstēšanu var atsākt, nemainot devu.

Smagai ādas reakcijai rodies otro un trešo reizi, cetuksimaba terapija ir atkal jāpārtrauc. Ārstēšanu drīkst atsākt tikai ar mazāko devu (200 mg/m² pēc otrā gadījuma un 150 mg/m² pēc trešā gadījuma), kad reakcija mazinājusies līdz 2. pakāpei.

Ja smaga ādas reakcija rodas ceturto reizi vai nemazinās līdz 2. pakāpei ārstēšanas pārtraukuma laikā, cetuksimaba lietošana jāpārtrauc pilnīgi.

Elektrolītu traucējumi

Bieži attīstās progresējoša magnija līmeņa samazināšanās serumā un tā var izraisīt smagu hipomagnēmiju. Pārtraucot cetuksimaba lietošanu, hipomagnēmija ir atgriezeniska. Turklāt, caurejas dēļ var attīstīties arī hipokaliēmija. Iespējama arī hipokalciēmijas attīstība; smagas hipokalciēmijas attīstības biežums ir īpaši palielināts kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju.

Ir ieteicama elektrolītu līmeņu noteikšana serumā pirms cetuksimaba lietošanas uzsākšanas un periodiski terapijas laikā. Ja vajadzīgs, ieteicama elektrolītu papildināšana.

Neitropēnija un saistītās infekciozās komplikācijas

Pacientiem, kuri saņem cetuksimabu kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju, ir paaugstināts smagas neitropēnijas attīstības risks, kas var izraisīt tālākas infekciozas komplikācijas, piemēram, febrīlo neitropēniju, pneimoniju vai sepsi. Ieteicama rūpīga šo pacientu novērošana, it īpaši to pacientu, kuriem ir ādas bojājumi, mukozīts vai caureja, kas var veicināt infekciju attīstību (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Kardiovaskulāri traucējumi

Smagu un reizēm letālu kardiovaskulāru notikumu un ārstēšanas laikā radušos pēkšņās nāves gadījumu palielināts biežums tika novērots nesīkšūnu plaušu vēža, galvas un kakla plakanšūnu vēža un kolorektālā vēža ārstēšanas laikā. Dažos pētījumos novērota saistība ar vecumu ≥ 65 gadi vai ar vispārējo veselības stāvokli. Nozīmējot cetuksimabu, jāņem vērā pacienta kardiovaskulārais un vispārējais veselības stāvoklis un vienlaicīgi lietotie kardiotoksiskie savienojumi, piemēram, fluorpirimidīni.

Acu bojājumi

Pacienti ar akūta keratīta vai tā pasliktināšanās simptomiem un pazīmēm, piemēram, iekaisumu, asarošanu, paaugstinātu jutību pret gaismu, redzes miglošanos, sāpēm acī un/vai apsarkumu nekavējoties jānosūta pie acu ārstu.

Ja ir apstiprināta čūlainā keratīta diagnoze, ārstēšana ar cetuksimabu jāpārtrauc uz laiku vai pavisam. Ja noteikta keratīta diagnoze, nepieciešams rūpīgi apsvērt terapijas ieguvumus un riskus.

Lietojot cetuksimabu, jāievēro piesardzība, ja pacientiem anamnēzē ir keratīts, čūlainais keratīts vai smagi izteikts sausās acs sindroms. Arī kontaktlēcu lietošana ir keratīta un radzenes čūlu veidošanās riska faktors.

Kolorektālā vēža pacienti ar RAS mutāciju

Cetuksimabu nevajadzētu lietot kolorektālā vēža pacientiem, kuriem ir RAS mutācijas vai kuriem nav zināms RAS mutācijas statuss. Klīnisko pētījumu rezultāti liecina par negatīvu ieguvuma-riska attiecību, lietojot audzējiem ar RAS mutāciju. Sevišķi šiem pacientiem tika novērota negatīva ietekme uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS*) un kopējo dzīvildzi (*OS*), pievienojot kā papildterapiju FOLFOX4 (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Par līdzīgu atradni tika ziņots, pievienojot cetuksimabu kā papildterapiju XELOX kombinācijai ar bevacizumabu (CAIRO2). Tomēr šajā pētījumā pozitīva ietekme uz *PFS* vai *OS* netika novērota arī pacientiem ar KRAS pirmatnējā tipa (*wild-type*) audzējiem.

Īpašas pacientu grupas

Līdz šim pārbaudīti tikai pacienti ar adekvātu nieru un aknu darbību (seruma kreatinīns $\leq 1,5$ reizes, transamināzes ≤ 5 reizes un bilirubīns $\leq 1,5$ reizes zem normas augšējās robežas).

Cetuksimabs nav pētīts pacientiem ar vienu vai vairākiem no tālāk minētajiem laboratoriskajiem raksturlielumiem:

- hemoglobīns < 9 g/dl,
- leukocītu skaits < 3 000/mm³,
- absolūtais neitrofilo leukocītu skaits < 1 500/mm³,
- trombocītu skaits < 100 000/mm³.

Pieredzes par cetuksimaba lietošanu kolorektāla vēža ārstēšanai kombinācijā ar staru terapiju ir ierobežota.

Pediatriskā populācija

Cetuksimaba efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Ziņojumos, kas saņemti no I fāzes pētījuma, nav identificēti jauni drošības signāli bērniem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju bez cetuksimaba, tās lietošana kombinācijā ar cetuksimabu var palielināt smagas leukopēnijas vai neitropēnijas attīstības biežumu un paaugstināt infekciozo komplikāciju, piemēram, febrīlās neitropēnijas, pneimonijas un sepSES risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojojot kombinācijā ar fluorpirimidīniem, var palielināties sirds išēmijas, tai skaitā miokarda infarkta un sastrēguma sirds mazspējas, kā arī plauktu-pēdu sindroma (palmāri-plantāras eritrodizestēzijas) sastopamības biežums, salīdzinot ar sastopamības biežumu, lietojot fluorpirimidīnus.

Lietojojot kombinācijā ar kapecitabīnu un oksaliplatīnu (XELOX), var palielināties smagas caurejas biežums.

Oficiāls mijiedarbības pētījums liecina, ka pēc vienlaicīgas vienas irinotekāna (350 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma) devas lietošanas cetuksimaba farmakokinētiskais raksturojums nemainās. Arī irinotekāna farmakokinētika vienlaicīgas cetuksimaba lietošanas gadījumā nemainās.

Citi oficiāli mijiedarbības pētījumi ar cetuksimabu cilvēkiem nav veikti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

EAFR piedalās augļa attīstībā. Nedaudzie novērojumi dzīvniekiem liecina, ka cetuksimabs šķērso placentāro barjeru, un ir atklāts, ka placentāro barjeru šķērso citas IgG₁ antivielas. Dati, kas tika iegūti pētījumos ar dzīvniekiem, neliecina par teratogenitāti. Tomēr ir novērots no devas atkarīgs abortu sastopamības biežuma pieaugums (skatīt 5.3. apakšpunktu). Pietiekams daudzums datu par grūtniecēm vai mātēm bērna zīdīšanas periodā nav pieejams.

Grūtniecības laikā vai sievietēm, kuras nelieto atbilstošu kontracepciju, stingri ieteicams lietot Erbitux tikai tad, ja iespējamaais ieguvums mātei attaisno potenciālo risku auglim.

Barošana ar krūti

Ārstēšanas laikā ar Erbitux un vēl 2 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas sievietēm ieteicams nebarot bērnu ar krūti, jo nav zināms, vai cetuksimabs izdalās mātes pienā.

Fertilitāte

Dati par cetuksimaba ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Oficiālajos pētījumos ar dzīvniekiem netika izvērtēta ietekme uz tēviņa vai mātes fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientam rodas ar ārstēšanu saistīti simptomi, kuri traucē viņa spēju koncentrēties un reaģēt, pacientam ieteicams nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, līdz šī iedarbība izzūd.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Galvenās cetuksimaba blakusparādības ir ādas reakcijas, kas veidojas vairāk nekā 80% pacientu, hipomagnēmija, kas veidojas vairāk nekā 10% pacientu un ar infūziju saistītas reakcijas, kas izpaužas ar viegliem vai vidēji smagiem simptomiem vairāk nekā 10% pacientu un ar smagiem simptomiem - vairāk nekā 1% pacientu.

Biežumu turpmāk raksturo sekojošie definējumi:

Loti bieži ($\geq 1/10$),
Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$),
Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$),
Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$),
Loti reti ($< 1/10\ 000$),
Biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Zvaigznīte (*) norāda, ka zem tabulas ir sniegta papildu informācija par attiecīgo blakusparādību.

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži: hipomagnēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Bieži: dehidratācija, īpaši saistībā ar caureju vai mukozītu; hipokalciēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu); anoreksija, kas var izraisīt ķermeņa masas samazināšanos.

Nervu sistēmas traucējumi

Bieži: galvassāpes.
Biežums nav zināms: aseptisks meningīts.

Acu bojājumi

Bieži: konjunktivīts.
Retāk: blefarīts, keratīts.

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: dziļo vēnu tromboze.

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: plaušu embolija, intersticiālā plaušu slimība.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, slikta dūša, vemšana.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: paaugstināts aknu enzīmu līmenis (ASAT, ALAT, SF).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti bieži:	ādas reakcijas*.
Ļoti reti:	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze.
Biežums nav zināms:	ādas bojājumu superinfekcija*.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži:	vieglas vai vidēji smagas, ar infūziju saistītas reakcijas*; mukozīts, dažos gadījumos smags. Mukozīts var izraisīt deguna asiņošanu.
Bieži:	smagas ar infūziju saistītas reakcijas*, nogurums.

Papildu informācija

Kopumā netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības starp dzimumiem.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Ļoti bieži sastopamas vieglas vai vidēji smagas, ar infūziju saistītas reakcijas, ietverot tādus simptomus kā, piemēram, drudzis, drebuļi, reibonis vai aizdusa, kas novērojami drīz pēc injekcijas, galvenokārt pēc pirmās cetuksimaba infūzijas.

Bieži var rasties smagas, ar infūziju saistītas reakcijas, kas retos gadījumos var būt letālas. Tās parasti vērojamas pirmās cetuksimaba infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc tās, bet var attīstīties arī vairākas stundas pēc infūzijas vai pēc atkārtotām infūzijām. Kaut gan pamatmehānisms nav atklāts, dažas no šīm reakcijām pēc savas būtības var būt anafilaktoīdas/anafilaktiskas un var izraisīt tādus simptomus kā bronhu spazmas, nātrene, paaugstināts vai pazemināts asinsspiediens, samaņas zudums vai šoks. Retos gadījumos novērota stenokardija, miokarda infarkts vai sirdsdarbības apstāšanās.

Par ar infūziju saistītu reakciju klīnisko ārstēšanu lasiet 4.4 apakšpunktā.

Ādas reakcijas

Ādas reakcijas var attīstīties vairāk nekā 80% pacientu un pārsvarā tās izpaužas kā aknei līdzīgi izsitumi un/vai retāk kā nieze, sausa āda, ādas lobīšanās, hipertrihoze vai nagu slimības (piem., paronihija). Aptuveni 15% ādas reakciju ir smagas, ieskaitot atsevišķus ādas nekrozes gadījumus. Vairums ādas reakciju rodas pirmajās trīs ārstēšanas nedēļās. Tās parasti ar laiku izzūd bez sekām pēc ārstēšanas pabeigšanas, ja ievērota ieteiktā dozēšanas shēmas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Cetuksimaba izraisītie ādas bojājumi var pacientiem veicināt superinfekcijas attīstīšanos (piem., ar *S. aureus*). Tas var izraisīt tādas komplikācijas kā cellulītu, rozi vai iespējami letālu stafilokoku izraisītu applaucētas ādas sindromu (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotizējošu fascītu vai sepsi.

Kombinēta terapija

Izmantojot cetuksimabu kombinācijā ar citiem ķīmijterapijas līdzekļiem, skatiet arī šo līdzekļu lietošanas instrukcijas.

Salīdzinājumā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju bez cetuksimaba, tās lietošana kombinācijā ar cetuksimabu var palielināt smagas leukopēnijas vai neitropēnijas attīstības biežumu un paaugstināt infekciozo komplikāciju, piemēram, febrīlās neitropēnijas, pneimonijas un sepses risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lietojot kombinācijā ar fluorpirimidīniem, var palielināties sirds išēmijas, tai skaitā miokarda infarkta un sastrēguma sirds mazspējas, kā arī plauktu-pēdu sindroma (palmāri-plantāras eritrodizestēzijas) sastopamības biežums, salīdzinot ar sastopamības biežumu, lietojot fluorpirimidīnus.

Kombinācijā ar lokālo galvas un kakla staru terapiju, citas novērotās blakusparādības ir tipiskas staru terapijai (piemēram, mukozīts, staru terapijas izraisīts ādas apsārtums, disfāģija vai leukopēnija, kas galvenokārt izpaužas kā limfocitopēnija). Randomizētā kontrolētā klīniskajā pētījumā, kurā piedalījās 424 pacienti, ziņojumi par smagu, akūtu staru terapijas izraisītu ādas un gļotādas iekaisumu, kā arī par vēlīniem ar staru terapiju saistītiem sarežģījumiem, nedaudz biežāk bija pacientiem, kuri bija saņēmuši staru terapiju kopā ar cetuksimabu, nekā tiem, kuri saņēma tikai staru terapiju.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.**

4.9. Pārdozēšana

Līdz šim ir iegūta neliela pieredze par atsevišķu devu lietošanu, kas pārsniedz 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, vai iknedēļas devu lietošanu, kas lielākas par 250 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma. Klīniskajos pētījumos, lietojot devas līdz 700 mg/m² reizi 2 nedēļās, drošības rādītāji atbilda rādītājiem, kas aprakstīti 4.8. apakšpunktā.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālas antivielas, ATKĶ kods: L01XC06

Darbības mehānisms

Cetuksimabs ir himēriska monoklonāla IgG₁ antiViela, kas darbojas tieši pret epidermas augšanas faktora receptoriem (EAFR).

EAFR signāla ceļi piedalās šūnas izdzīvošanas, šūnas cikla progresēšanas, angiogēnēzes, šūnas migrācijas un šūnu invāzijas/metastazēšanās kontrolē.

Cetuksimabs saistās pie EAFR ar afinitāti, kas ir aptuveni 5 – 10 reizes spēcīgāka nekā endogēnajiem ligandiem. Cetuksimabs bloķē endogēno EAFR ligandu saistīšanos, kas izraisa receptoru darbības kavēšanu. Tas secīgi ierosina EAFR internalizāciju, kas var izraisīt EAFR darbības nomākumu (*down-regulation*). Cetuksimaba darbība vērsta arī uz citotoksiskajām imūnajām efektoršūnām pret EAFR ekspresējošām audzēja šūnām (no antivielām atkarīga šūnu mediēta citotoksicitāte, *ADCC*, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Cetuksimabs nesaistās ar citiem receptoriem, kas pieder HER kopai.

RAS protoonkogēna (žurku sarkomas) ražotais proteīns ir galvenais EAFR „lejupstraumes” (*down-stream*) signāla pārvadītājs (*signal-transducer*). Audzējos EAFR izraisīta RAS aktivācija veicina EAFR radītās proliferācijas pastiprināšanos, dzīvildzi un proangiogēnisko faktoru ražošanu.

RAS ir viena no visbiežāk aktivētajām onkogēnu kopām cilvēku audzēju gadījumā. RAS gēnu mutācijas noteiktos „karstajos” punktos 2., 3. un 4. eksonā stimulē ievērojamu RAS proteīnu aktivāciju, neatkarīgi no EAFR nosūtītajiem signāliem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Gan *in vitro*, gan *in vivo* testos cetuksimabs kavē cilvēka audzēja šūnu, kas ekspresē EAFR, proliferāciju un inducē apoptozi. *In vitro* cetuksimabs kavē angiogēnisko faktoru producēšanu audzēja šūnās un bloķē endotēlija šūnu migrāciju. *In vivo* cetuksimabs kavē angiogēnisko faktoru ekspresiju audzēja šūnās un izraisa audzēja neovaskularizācijas un metastazēšanās samazināšanos.

Imunogenitāte

Cilvēka antihimērisko antivielu (*HACA*, *human anti-chimeric antibodies*) veidošanās ir grupai raksturīga monoklonālo himērisko antivielu iedarbība. Pašlaik ir maz datu par *HACA* veidošanos. Kopumā nosakāmi *HACA* titri tika atklāti 3,4% pētīto pacientu, sastopamībai variējot no 0% līdz 9,6% mērķa indikāciju pētījumos. Pašlaik nav pieejami pārliecinoši dati par *HACA* neitralizējošo iedarbību uz cetuksimabu. *HACA* parādīšanās nekorelē ar paaugstinātas jutības reakcijas rašanos vai kādu citu nevēlamu cetuksimaba blakusparādību.

Kolorektālais vēzis

Imūnhistoķīmiskajai EAFR ekspresijas noteikšanai audzēja materiālā izmantoja diagnostisko testu (EGFR pharmDx). Audzēju uzskatīja par EAFR-ekspresējošu, ja varēja atklāt vienu iekrāsotu šūnu. Aptuveni 75% pacientu ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri tika pārbaudīti klīniskajos pētījumos, bija EAFR ekspresējošs audzējs, un tāpēc šie pacienti tika uzskatīti par piemērotiem ārstēšanai ar cetuksimabu. Pacientiem ar audzējiem, kuros EAFR netika konstatēts, cetuksimaba lietošanas efektivitāte un drošība nav pierādīta.

Pētījuma dati pierāda, ka pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi un aktīvām RAS mutācijām ir ļoti neliela iespēja, ka ārstēšana ar cetuksimabu vai cetuksimaba kombināciju ar ķīmijterapiju būs iedarbīga, un, pievienojot kā papildterapiju FOLFOX4, tika novērota izteikti negatīva ietekme uz dzīvildzi bez slimības progresēšanas (*PFS*).

Cetuksimaba monoterapija vai cetuksimaba kombinācija ar ķīmijterapiju ir pētītas 5 randomizētos kontrolētos klīniskos pētījumos un vairākos papildpētījumos. 5 randomizētajos pētījumos tika analizēti kopumā 3 734 pacienti ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuriem bija atklāta EAFR ekspresija un kuru vispārējais stāvoklis pēc *ECOG* (*Eastern Cooperative Oncology Group*) skalas bija ≤ 2 . Lielākajai daļai no iekļautajiem pacientiem vispārējais stāvoklis pēc *ECOG* skalas bija ≤ 1 . Visos pētījumos cetuksimabu lietoja, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.

4 randomizētos kontrolētos pētījumos KRAS statuss tika atzīts par prognostisku faktoru ārstēšanai ar cetuksimabu (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 un CA225025). KRAS mutācijas statuss bija zināms 2 072 pacientam. Pētījumā EMR 62 202-047 tika veiktas vēl papildu analīzes, kurās konstatēja arī citas RAS gēnu (NRAS un KRAS) mutācijas, ne tikai KRAS 2. eksona mutācijas. Analīzi nebija iespējams veikt tikai pētījumā EMR 62 202-007.

Turklāt cetuksimabs tika pētīts kombinācijā ar ķīmijterapiju pētnieku ierosinātā randomizētā, kontrolētā III fāzes pētījumā (*COIN*, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). Šajā pētījumā EAFR ekspresija nebija iekļaušanas kritērijs. KRAS ekspresija tika analizēta retrospektīvi audzēju paraugos no apmēram 81% pacientu.

Cetuksimabs kombinācijā ar ķīmijterapiju

- EMR 62 202-013: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši metastātiska vēža ārstēšanu, tika salīdzināta cetuksimaba un irinotekāna un infūzijas veidā ievadāma 5-fluoruracila/folīnskābes (FOLFIRI) kombinācija (599 pacienti) ar tādu pašu ķīmijterapiju bez cetuksimaba (599 pacienti). KRAS pirmatnēja tipa audzēji tika novēroti 63% pacientu, kuriem varēja izvērtēt KRAS statusu.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	KRAS pirmatnēja tipa (<i>wild-type</i>) populācija		KRAS mutācijas populācija	
	Cetuksimabs plus FOLFIRI (N=316)	FOLFIRI (N=350)	Cetuksimabs plus FOLFIRI (N=214)	FOLFIRI (N=183)
OS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	23,5 (21,2; 26,3)	20,0 (17,4; 21,7)	16,2 (14,9; 17,9)	16,7 (14,9; 19,4)
Riska koeficients (95% TI)	0,796 (0,670; 0,946)		1,035 (0,834; 1,284)	
p-vērtība	0,0093		0,7549	
PFS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	9,9 (9,0; 11,3)	8,4 (7,4; 9,2)	7,4 (6,1; 8,0)	7,7 (7,3; 9,2)
Riska koeficients (95% TI)	0,696 (0,558; 0,867)		1,171 (0,887; 1,544)	
p-vērtība	0,0012		0,2648	
ORR				
% (95% TI)	57,3 (51,6; 62,8)	39,7 (34,6; 45,1)	31,3 (25,2; 38,0)	36,1 (29,1; 43,5)
Varbūtību attiecība (95% TI)	2,069 (1,515; 2,826)		0,822 (0,544; 1,242)	
p-vērtība	<0,0001		0,3475	

TI = ticamības intervāls, FOLFIRI = irinotekāns plus infūzijas veidā ievadāmais 5-FU/FS, ORR (*objective response rate*) = objektīvas atbildreakcijas rādītājs (pacienti, kuriem bija pilnīga atbildreakcija vai daļēja atbildreakcija), OS (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas

- EMR 62 202-047: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši metastātiska vēža ārstēšanu, tika salīdzināta cetuksimaba un oksaliplatīna un ilgstošas infūzijas veidā ievadāma 5-fluoruracila/folīnskābes (FOLFOX4) kombinācija (169 pacienti) ar ķīmijterapiju bez cetuksimaba (168 pacienti). KRAS pirmatnēja tipa audzēji tika novēroti 57% pacientu, kuriem varēja izvērtēt KRAS statusu. Nosakot RAS statusu, visos izvērtējamajos KRAS pirmatnējā tipa (*wild-type*) populācijas audzēju paraugos tika konstatētas cita veida mutācijas, kas nebija KRAS gēna 2. eksona mutācijas. Populācijā ar RAS mutāciju ietilpst gan pacienti ar zināmām KRAS mutācijām, gan pacienti ar citām papildus konstatētām RAS mutācijām.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	RAS pirmatnēja tipa (<i>wild-type</i>) populācija		RAS mutācijas populācija	
	Cetuksimabs plus FOLFOX4 (N=36)	FOLFOX4 (N=46)	Cetuksimabs plus FOLFOX4 (N=94)	FOLFOX4 (N=78)
OS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	20,7 (18,2; 26,8)	17,8 (12,4; 23,9)	13,4 (11,1; 17,7)	17,8 (15,9; 24,8)
Riska koeficients (95% TI)	0,833 (0,492; 1,412)		1,353 (0,954; 1,918)	
p-vērtība	0,4974		0,0890	
PFS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	12,0 (7,7; NN)	5,8 (4,5; 7,5)	5,6 (4,4; 7,4)	7,8 (6,7; 9,3)
Riska koeficients (95% TI)	0,433 (0,212; 0,884)		1,594 (1,079; 2,355)	
p-vērtība	0,0180		0,0183	
ORR				
% (95% TI)	61,1 (43,5; 76,9)	30,4 (17,7; 45,8)	36,2 (26,5; 46,7)	48,7 (37,2; 60,3)
Varbūtību attiecība (95% TI)	3,460 (1,375; 8,707)		0,606 (0,328; 1,119)	
p-vērtība	0,0081		0,1099	

TI = ticamības intervāls, FOLFOX4 = oksaliplatīns plus ilgstošas infūzijas veidā ievadāmais 5-FU/FS, ORR (*objective response rate*) = objektīvas atbildreakcijas rādītājs (pacienti, kuriem bija pilnīga atbildreakcija vai daļēja atbildreakcija), OS (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, PFS (*progression-free survival*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas, NN = nav nosakāms

Īpaši tika novērota cetuksimaba papildterapijas negatīvā ietekme uz populāciju ar RAS mutāciju.

- COIN: šajā atklātā 3 grupu randomizētā pētījumā 2 445 pacientiem ar neoperējamu metastātisku vai lokāli reģionālu kolorektālu vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši metastātiska vēža ārstēšanu, tika salīdzināta oksaliplatīna un fluorpirimidīnu (infūzijas veidā ievadāma 5-fluoruracila/folīnskābes [OxMdG] vai kapecitabīna [XELOX]) kombinācija ar cetuksimabu ar tādu pašu ķīmijterapijas shēmu bez cetuksimaba. Trešajā eksperimentālajā grupā izmantoja intermitējošu OxMdG vai XELOX shēmu bez cetuksimaba. Dati par XELOX shēmu un trešo eksperimentālo grupu nav aprakstīti.

KRAS ekspresija tika analizēta retrospektīvi audzēju paraugos no apmēram 81% pacientu, un 55% bija KRAS pirmatnējā tipa (*wild-type*) audzēji. 362 no šiem pacientiem saņēma cetuksimabu un oksaliplatīnu plus fluorpirimidīnus (117 pacienti saņēma OxMdG un 245 pacienti – XELOX) un 367 pacienti saņēma tikai oksaliplatīnu plus fluorpirimidīnus (127 pacienti saņēma OxMdG un 240 pacienti – XELOX). KRAS mutācijas populācijā 297 pacienti saņēma cetuksimabu un oksaliplatīnu plus fluorpirimidīnus (101 pacients saņēma OxMdG un 196 pacienti – XELOX) un 268 pacienti saņēma tikai oksaliplatīnu plus fluorpirimidīnus (78 pacienti saņēma OxMdG un 190 pacienti – XELOX).

Šajā pētījumā iegūtie dati par OxMdG shēmas efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	KRAS pirmatnēja tipa (<i>wild-type</i>) populācija		KRAS mutācijas populācija	
	Cetuksimabs plus OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuksimabs plus OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	16,3 (10,3; 32,2)	18,2 (9,8; 27,5)	13,1 (8,0; 23,9)	14,6 (9,5; 22,0)
Riska koeficients (95% TI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-vērtība	0,617		0,931	
PFS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	9,0 (5,8; 15,5)	9,2 (5,8; 12,7)	6,8 (5,0; 10,7)	8,5 (3,4; 10,8)
Riska koeficients (95% TI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-vērtība	0,056		0,78	
Labākais kopējais atbildreakcijas biežums				
% (95% TI)	68 (58; 76)	59 (50; 68)	47 (37; 57)	51 (40; 63)
Varbūtību attiecība (95% TI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-vērtība	0,171		0,529	

TI = ticamības intervāls, OxMdG = oksaliplatīns plus infūzijas veidā ievadāmais 5-FU/FA, OS = (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, PFS = (*progression-free survival time*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas

Analizējot no laika atkarīgos pētījuma mērķa kritērijus, netika novērotas tendences, kas liecinātu par cetuksimaba un XELOX shēmas kombinācijas klīnisko ieguvumu.

Cetuksimaba grupā bija nepieciešama būtiska kapecitabīna vai oksaliplatīna devu samazināšana un ievadīšanas atlikšana, galvenokārt lielāka caurejas sastopamības biežuma dēļ. Turklāt cetuksimaba grupā ievērojami mazāks pacientu skaits saņēma otrās rindas terapiju.

- CA225006: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri saņēmuši sākotnēju metastātiska vēža kombinēto ārstēšanu ar oksaliplatīnu un fluorpirimidīnu, tika salīdzināta cetuksimaba un irinotekāna kombinācija (648 pacienti) ar irinotekāna monoterapiju (650 pacienti). KRAS pirmatnēja tipa audzēji tika novēroti 64% pacientu, kuriem

varēja izvērtēt KRAS statusu. Pēc slimības progresēšanas ārstēšana ar līdzekļiem, kas mērķtiecīgi iedarbojas uz EAFR, tika uzsākta 50% pacientu irinotekāna monoterapijas grupā.

Vispārējā populācijā neatkarīgi no KRAS statusa cetuksimaba plus irinotekāna grupā (648 pacienti) salīdzinājumā ar irinotekāna monoterapijas grupu (650 pacienti) tika ziņots par šādiem rezultātiem: vidējā kopējā dzīvildze (*OS*) 10,71 salīdzinājumā ar 9,99 mēnešiem (RK 0,98), vidējā dzīvildze bez slimības progresēšanas (*PFS*) 4,0 salīdzinājumā ar 2,6 mēnešiem (RK 0,69) un objektīvas atbildreakcijas biežums (*ORR*) 16,4% salīdzinājumā ar 4,2%.

Attiecībā uz KRAS statusu, audzēja paraugi bija pieejami tikai 23% pacientu (300 no 1 298). No populācijas, kurai izvērtēja KRAS mutācijas statusu, 64% pacientu (192) tika konstatēti KRAS pirmatnējā tipa (*wild-type*) audzēji un 108 pacientiem – KRAS mutācijas. Pamatojoties uz šiem datiem un faktu, ka netika veikta neatkarīga radioloģisko izmeklējumu datu analīze, rezultāti par mutāciju statusu uzskatāmi par neinterpretējamiem.

- EMR 62 202-007: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi pēc metastātiska vēža neveiksmīgas ārstēšanas ar irinotekānu saturošu terapijas shēmu, kas bija pēdējā ārstēšana pirms iekļaušanas pētījumā, tika salīdzināta cetuksimaba un irinotekāna kombinācija (218 pacienti) ar cetuksimaba monoterapiju (111 pacienti).

Cetuksimaba un irinotekāna kombinācija salīdzinājumā ar cetuksimaba monoterapiju samazināja kopējo slimības progresēšanas risku par 46% un būtiski palielināja objektīvās atbildreakcijas biežumu. Randomizētajā pētījumā iegūtā kopējās dzīvildzes uzlabošanās nebija statistiski nozīmīga, bet, veicot atkārtotu ārstēšanu, aptuveni 50% pacientu cetuksimaba monoterapijas grupā pēc slimības progresēšanas saņēma cetuksimaba un irinotekāna kombināciju, kas varēja ietekmēt kopējo dzīvildzi.

Cetuksimaba monoterapija

- CA225025: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar metastātisku kolorektālu vēzi, kuri iepriekš saņēmuši metastātiska vēža ārstēšanu ar oksaliplatīnu, irinotekānu un fluorpirimidīnu saturošām terapijas shēmām, tika salīdzināta cetuksimaba monoterapijas pievienošana vislabākajai paliatīvai aprūpei (VPA) (287 pacienti) ar izolētu vislabāko paliatīvo aprūpi (285 pacienti). KRAS pirmatnēja tipa audzēji tika novēroti 58% pacientu, kam varēja izvērtēt KRAS statusu.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	KRAS pirmatnēja tipa (<i>wild-type</i>) populācija		KRAS mutācijas populācija	
	Cetuksimabs plus VPA (N=117)	VPA (N=113)	Cetuksimabs plus VPA (N=81)	VPA (N=83)
OS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Riska koeficients (95% TI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-vērtība	<0,0001		0,9522	
PFS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Riska koeficients (95% TI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-vērtība	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95% TI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-vērtība	<0,001		0,314	

VPA = vislabākajai paliatīvai aprūpei, TI = ticamības intervāls, *ORR* (*objective response rate*) = objektīvas atbildreakcijas rādītājs (pacienti, kuriem bija pilnīga atbildreakcija vai daļēja atbildreakcija), *OS* (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, *PFS* (*progression-free survival time*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas

Galvas un kakla plakanšūnu vēzis

Imūnhistoķīmiskā EAFR ekspresijas noteikšana netika veikta, jo vairāk kā 90% pacientu ar galvas un kakla plakanšūnu vēzi ir audzēji, kas uzrāda EAFR.

Cetuksimabs kombinācijā ar staru terapiju vietēji progresējoša audzēja gadījumā

- EMR 62 202-006: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar galvas un kakla vietēji progresējošu plakanšūnu vēzi tika salīdzināta cetuksimaba un staru terapijas kombinācija (211 pacienti), ar tikai staru terapiju (213 pacienti). Cetuksimaba lietošana tika uzsākta vienu nedēļu pirms staru terapijas, un tas ordinēts līdz staru terapijas perioda beigām devās, kas aprakstītas 4.2. apakšpunktā.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	Staru terapija plus cetuksimabs (N=211)		Tikai staru terapija (N=213)	
Lokāli reģionālā kontrole				
Mēneši, vidēji (95% TI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Riska koeficients (95% TI)	0,68 (0,52; 0,89)			
p-vērtība	0,005			
OS				
Mēneši, vidēji (95% TI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Riska koeficients (95% TI)	0,73 (0,56; 0,95)			
p-vērtība	0,018			
vidējais novērošanas periods, mēneši	60,0		60,1	
1 gada OS rādītājs, % (95% TI)	77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)	
2 gadu OS rādītājs, % (95% TI)	62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)	
3 gadu OS rādītājs, % (95% TI)	54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)	
5 gadu OS rādītājs, % (95% TI)	45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)	

TI = ticamības intervāls, *OS* (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, “+” norāda augšējo punktu, ko nav sasniegusi noteiktā robeža

Pacientiem ar labu prognozi, ko nosaka vēža stadija, Karnofsky skala (KPS) un vecums, ieguvums bija vairāk izteikts, kad cetuksimabs tika pievienots staru terapijai. Klīnisko ieguvumu nenovēroja pacientiem ar KPS (Karnofsky skalas) ≤ 80 , kuri bija 65 gadu vecumā vai vecāki.

Cetuksimaba lietošana kombinācijā ar ķīmijterapiju-staru terapiju, līdz šim nav atbilstoši izpētīta. Tādēļ, ieguvuma-riska attiecība šai kombinācijai vēl nav noteikta.

Cetuksimabs kombinācijā ar platīnu saturošu ķīmijterapiju atkārtota un/vai metastātiska audzēja gadījumā

- EMR 62 202-002: šajā randomizētajā pētījumā pacientiem ar atkārtotu un/vai metastātisku galvas un kakla plakanšūnu vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmuši ķīmijterapiju šī vēža ārstēšanai, tika salīdzināta cetuksimaba un cisplatīna vai karboplatīna plus infūzijas veidā ievadāma 5-fluoruracila kombinācija (222 pacienti) ar tādu pašu ķīmijterapiju bez cetuksimaba (220 pacienti). Ārstēšana cetuksimaba grupā sastāvēja no līdz pat sešiem platīnu saturošas ķīmijterapijas cikliem kombinācijā ar cetuksimabu, bet pēc tam līdz slimības progresēšanai - uzturošās terapijas ar cetuksimabu.

Šajā pētījumā iegūtie dati par efektivitāti apkopoti tabulā:

Mainīgais/ statistika	Cetuksimabs plus CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
Mēneši, vidēji (95% TI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Riska koeficients (95% TI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-vērtība		0,0362
PFS		
Mēneši, vidēji (95% TI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Riska koeficients (95% TI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-vērtība		<0,0001
ORR		
% (95% TI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-vērtība		0,0001

TI = ticamības intervāls, CTX = platīnu saturoša ķīmijterapija, ORR (*objective response rate*) = objektīvas atbildreakcijas rādītājs, OS (*overall survival time*) = kopējā dzīvildze, PFS (*progression-free survival time*) = dzīvildze bez slimības progresēšanas

Pacientiem ar labu prognozi, ko nosaka vēža stadija, Karnofsky skala (KPS) un vecums, ieguvums bija vairāk izteikts, kad cetuksimabs tika pievienots platīnu saturošai ķīmijterapijai. Salīdzinot ar dzīvildzi bez slimības progresēšanas, netika novērots kopējās dzīvildzes ieguvums pacientiem ar KPS ≤ 80, kuri bija 65 gadu vecumā vai vecāki.

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus cetuksimabam visās pediatrikās populācijās apakšgrupās indikācijām: resnās zarnas un taisnās zarnas adenokarcinoma un orofaringeāla, balsenes vai nazāla epiteliāla karcinoma (izņemot nazofaringeālu karcinomu vai limfepiteliomu, informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Cetuksimaba farmakokinētika klīniskajos pētījumos tika pētīta, cetuksimabu lietojot monoterapijā vai kombinācijā ar vienlaicīgu ķīmijterapiju vai apstarošanu. Intravenozas cetuksimaba infūzijas gadījumā tika konstatēta devas atkarīga farmakokinētika, lietojot 5 – 500 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma nedēļas devas.

Cetuksimabu lietojot 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma sākumdevā, vidējais izkliedes tilpums bija aptuveni vienāds ar vaskulāro telpu (2,9 l/m² diapazonā no 1,5 līdz 6,2 l/m²). Vidējais C_{max} (± standarta novirze) bija 185±55 mikrogrami uz ml. Vidējais klīrens bija 0,022 l/h uz m² ķermeņa virsmas laukuma. Cetuksimabam ir garš eliminācijas pusperiods, kas variē no 70 līdz 100 stundām, lietojot mērķa devu.

Cetuksimaba koncentrācija serumā sasniedza stabilu līmeni pēc trīs cetuksimaba monoterapijas nedēļām. Vidējā maksimālā cetuksimaba koncentrācija bija 155,8 mikrogrami uz ml 3. nedēļā un

151,6 mikrogrami uz ml 8. nedēļā, bet atbilstoša vidējā minimālā koncentrācija bija attiecīgi 41,3 un 55,4 mikrogrami uz ml. Pētījumā, kurā cetuksimabs tika lietots kombinācijā ar irinotekānu, vidējais minimālais cetuksimaba līmenis bija 50,0 mikrogramu uz ml 12. nedēļā un 49,4 mikrogrami uz ml 36. nedēļā.

Aprakstīti vairāki ceļi, kas varētu būt iesaistīti antivielu metabolismā. Visi šie ceļi ietver antivielas biodegradāciju līdz mazākām molekulām, t.i., līdz peptīdiem vai aminoskābēm.

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Integrēta visu klīnisko pētījumu analīze parādīja, ka cetuksimaba farmakokinētiskās īpašības neietekmē rase, vecums, dzimums, nieru vai aknu darbība.

Līdz šim pārbaudīti tikai pacienti ar adekvātu nieru un aknu darbību (seruma kreatinīns \leq 1,5 reizes, transamināzes \leq 5 reizes un bilirubīns \leq 1,5 reizes zem normas augšējās robežas).

Pediatriskā populācija

I fāzes pētījumā bērniem (1-18 gadi) ar rezistentiem norobežotiem audzējiem cetuksimabu lietoja kombinācijā ar irinotekānu. Farmakokinētiskie rezultāti bija salīdzināmi ar pieaugušajiem iegūtajiem rezultātiem.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksicitātes pētījumos *Cynomolgus* sugas pērtiķiem (hroniskas atkārtotu devu toksicitātes pētījumā un embrija-augļa attīstības pētījumā) svarīgākie atklājumi bija no devas atkarīgas ādas pārmaiņas, ko novēroja sākot no devas, kas līdzvērtīga cilvēkiem lietotajai.

Veicot embrija-augļa toksicitātes pētījumu *Cynomolgus* sugas pērtiķiem, netika konstatētas teratogenitātes pazīmes. Tomēr tika novērota ar devu saistīta abortu sastopamības biežuma palielināšanās.

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par genotoksicitāti un vietējo panesamību, tai skaitā pēc nejaušas ievadīšanas citā nevis plānotās infūzijas veidā, neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Nav veikti īpaši pētījumi dzīvniekiem, lai noskaidrotu cetuksimaba iespējamo kancerogēno iedarbību vai tā ietekmi uz tēviņu un mātišu auglību.

Nav veikti vienlaikus lietota cetuksimaba un ķīmijterapijas līdzekļu toksicitātes pētījumi.

Līdz šim nav pieejami nekādi ne-klīniskie dati par cetuksimaba ietekmi uz brūču dzīšanu. Taču preklīniskos brūču dzīšanas modeļos novērots, ka EAFR selektīvie tirozīna kināzes inhibitori kavē brūču dzīšanu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrijs hlorīds
Glicīns
Polisorbāts 80
Citronskābes monohidrāts
Nātrijs hidroksīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Erbitux 5 mg/ml ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā pierādīta 48 stundas 25°C temperatūrā, ja šķīdums tiek sagatavots, kā aprakstīts 6.6. apakšpunktā.

Erbitux nesatur nekādus pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskas vielas. No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāievada nekavējoties pēc atvēršanas. Ja tās neievada nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pēc atvēršanas un pirms ievadīšanas ir atbildīgs lietotājs. Uzglabāšanas laiks parasti nedrīkstētu pārsniegt 24 stundas temperatūrā 2°C – 8°C, ja vien atvēršana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

20 ml vai 100 ml šķīduma flakonā (I klases stikls) ar aizbāzni (halobutilgumija) un pārklājumu (alumīnijs/polipropilēns).

Iepakojumā 1 flakons.

Visi flakonu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Erbitux var ievadīt pilienveida infūzijā, ar infūzijas sūkni vai ar šļirci. Infūzijai jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma, kas infūzijas beigās jāizskalo ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Erbitux 5 mg/ml ir saderīgs

- ar polietilēna (PE), etilvinilacetāta (EVA) vai polivinilhlorīda (PVH) maisījumiem,
- ar polietilēna (PE), poliuretāna (PUR), etilvinilacetāta (EVA), poliolefīna termoplastiskajām (TP) vai polivinila hlorīda (PVH) infūzijas sistēmām,
- ar šļirci sūknim paredzētām polipropilēna (PP) šļircēm.

Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu aseptiskus apstākļus infūzijas sagatavošanas laikā.

Erbitux 5 mg/ml jāgatavo šādi:

- Ievadīšanai ar infūzijas sūkni vai pilienveida infūzijā (atšķaidīts ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu): paņemiet piemērota izmēra infūziju maisījumu ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Ievelciet atbilstošo nātrija hlorīda šķīdumu no infūziju maisījuma, lietojot piemērotu sterilu šļirci un adatu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Ievadiet Erbitux sagatavotā infūziju maisījuma. Atkārtojiet šo procedūru, līdz sasniegts aprēķinātais tilpums. Savienojiet infūziju līniju un pirms infūzijas sākuma piepildiet to ar atšķaidītu Erbitux. Ievadīšanai izmantojiet pilienveida infūziju vai infūzijas sūkni. Noregulējiet un kontrolējiet ievadīšanas ātrumu kā paskaidrots 4.2 apakšpunktā.

- Ievadīšanai ar infūzijas sūkni vai pilienveida infūzijā (neatšķaidīts): aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci (ne mazāku kā 50 ml) un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Ievadiet Erbitux sterilā traukā vai maisiņā. Atkārtojiet šo procedūru, līdz sasniegts aprēķinātais tilpums. Savienojiet infūziju līniju un pirms infūzijas sākuma piepildiet to ar Erbitux. Noregulējiet un kontrolējiet ievadīšanas ātrumu kā paskaidrots 4.2. apakšpunktā.
- Ievadīšanai ar šļirces sūkni: aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Noņemiet adatu un ievietojiet šļirci šļirces sūknī. Pievienojiet infūzijas līniju šļircei, noregulējiet un kontrolējiet ievadīšanas ātrumu kā paskaidrots 4.2. apakšpunktā un pēc līnijas piepildīšanas ar Erbitux vai sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu sāciet infūziju. Ja nepieciešams, atkārtojiet šo procedūru, līdz ievadīts aprēķinātais tilpums.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2004. gada 29. jūnijs
Pārreģistrācijas datums: 2009. gada 29. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

12/2013.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Vācija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG
Birkendorfer Str. 65
88397 Biberach
Vācija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu periodiski atjaunojamie drošuma ziņojumi atbilstoši Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstam (*EURD* sarakstam), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un publicēts Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Ja PADZ un atjaunotā RPP iesniegšanas termiņš sakrīt, abus minētos dokumentus var iesniegt vienlaicīgi.

Atjaunotais RPP jāiesniedz līdz 2014. gada 31. martam.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Iesniegt CRYSTAL un FIRE III pētījumu rezultātus atbilstoši RAS statusam	31/03/2014

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Erbitux 5 mg/ml šķīdums infūzijām
Cetuximab

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs 20 ml flakons satur 100 mg cetuksimaba (5 mg/ml).
Katrs 100 ml flakons satur 500 mg cetuksimaba (5 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hlorīds, glicīns, polisorbāts 80, citronskābes monohidrāts, nātrijs hidroksīds, ūdens injekcijām

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums infūzijām
1 flakons pa 100 mg/20 ml
1 flakons pa 500 mg/100 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
ETIĶETE UZ FLAKONA**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Erbitux 5 mg/ml šķīdums infūzijām
Cetuximab
Intravenozai lietošanai.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. CITA

Uzglabāt ledusskapī.

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Vācija

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Erbitux 5 mg/ml šķīdums infūzijām Cetuximab

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Erbitux un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Erbitux lietošanas
3. Kā lietot Erbitux
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Erbitux
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Erbitux un kādam nolūkam tās lieto

Kas ir Erbitux

Erbitux satur cetuksimabu - monoklonālu antivielu. Monoklonālās antivielas ir olbaltumi, kas specifiski atpazīst un saistās pie citiem unikāliem olbaltumiem, ko sauc par antigēniem. Cetuksimabs saistās pie epidermas augšanas faktora receptora (EAFR) - antigēna uz noteiktu vēžu šūnu virsmas. EAFR aktivē gēnus, ko sauc par RAS. RAS ir būtiska loma EAFR patoģenēzes ceļā – kompleksā signalizējošā kaskādē, kas ir iesaistīta vēža attīstībā un progresēšanā. Šīs saistīšanās rezultātā vēža šūna vairs nevar saņemt ziņas, kas tai nepieciešamas augšanai, progresēšanai un metastazēšanai.

Kādam nolūkam Erbitux lieto

Erbitux lieto, lai ārstētu divus dažādus vēžu veidus:

- metastātisku resno zarnu vēzi. Šiem pacientiem Erbitux lieto vienu pašu vai kombinācijā ar citām pretvēža zālēm;
- noteikta veida galvas un kakla vēzi (plakanšūnu vēzis). Šiem pacientiem Erbitux tiek lietots kombinācijā ar staru terapiju vai citām pretvēža zālēm.

2. Kas Jums jāzina pirms Erbitux lietošanas

Nelietojiet Erbitux šādos gadījumos

Nelietojiet Erbitux, ja Jums kādreiz ir bijusi smaga paaugstinātas jutības (alerģiska) reakcija pret cetuksimabu.

Pirms metastātiska resno zarnu vēža ārstēšanas uzsākšanas ārsts pārbaudīs vēža šūnas, vai tās satur normālu (pirmatnējā tipa (*wild-type*)) RAS vai RAS mutāciju. Ja vēža šūnas satur RAS mutāciju, Jūs nedrīkstat lietot Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, kas satur oksaliplatīnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Erbitux lietošanas konsultējieties ar ārstu, ja kaut kas no turpmāk minētās informācijas nav skaidrs.

Erbitux var izraisīt ar infūziju saistītas blakusparādības. Šīs reakcijas var būt alerģiskas. Lai iegūtu sīkāku informāciju, lūdzu, izlasiet „Ar infūziju saistītas blakusparādības” 4. punktā, jo šīm reakcijām var būt nopietnas sekas, tai skaitā tās var apdraudēt dzīvību. Šīs blakusparādības parasti attīstās infūzijas laikā, 1 stundas laikā pēc infūzijas vai reizēm arī vēlāk. Lai atklātu šādu blakusparādību agrīnās pazīmes, katras Erbitux infūzijas laikā un vēl vismaz 1 stundu pēc tam Jūsu stāvokli regulāri pārbaudīs.

Erbitux var izraisīt blakusparādības, kas skar ādu. Ārsts ar Jums pārrunās, vai Jums ir nepieciešams veikt profilaktiskus pasākumus vai uzsākt agrīnu ārstēšanu. Lai iegūtu sīkāku informāciju, lūdzu, izlasiet arī „Blakusparādības, kas skar ādu” 4. punktā, jo dažām ādas reakcijām var būt nopietnas sekas, tai skaitā tās var apdraudēt dzīvību.

Ja Jums ir sirdsdarbības traucējumi, ārsts pārrunās ar Jums, vai varat lietot Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, īpaši ja esat 65 gadus vecs vai vecāks.

Erbitux var izraisīt ar acīm saistītas blakusparādības. Lūdzu, pastāstiet ārstam, ja Jums parādās akūtas ar acīm saistītas problēmas vai šādas problēmas pasliktinās, piemēram, neskaidra redze, sāpes acī, apsārtušas acis un/vai izteikta sausuma sajūta acīs, ja Jums kādreiz ir bijušas šādas problēmas vai ja lietojat kontaktlēcas. Ārsts pārrunās ar Jums, vai Jums nepieciešama speciālista konsultācija.

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ieskaitot platīnu, ļoti iespējama balto asins šūnu skaita samazināšanās. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins sastāvu un vispārējo veselības stāvokli, lai noteiktu infekcijas pazīmes (skatīt „Blakusparādības, ja zāles tiek lietotas kombinācijā ar citām pretvēža zālēm” 4. punktā).

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ieskaitot fluorpirimidīnus, ļoti iespējams, ka Jums radīsies sirdsdarbības traucējumi, kas var būt dzīvībai bīstami. Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, vai Jums nepieciešama īpaša uzraudzība (skatīt arī „Blakusparādības, ja zāles tiek lietotas kombinācijā ar citām pretvēža zālēm” 4. punktā).

Bērni un pusaudži

Erbitux nav piemērots lietošanai bērniem un pusaudžiem.

Citas zāles un Erbitux

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība

Pastāstiet ārstam, ja esat stāvoklī vai, ja nelietojat piemērotu kontracepciju (ja neesat droša, pārrunājiet to ar savu ārstu). Tad ārsts ar Jums apspriedīs Erbitux lietošanas risku un ieguvumu šādos gadījumos.

Barošana ar krūti

Erbitux terapijas kursa laikā un vēl divus mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas nebarojiet savu bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus vai nelietojiet ierīces un mehānismus, ja jūtat ar ārstēšanu saistītus simptomus, kuri traucē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt.

3. Kā lietot Erbitux

Jūsu Erbitux terapiju uzraudzīs pretvēža zāļu lietošanā pieredzējis ārsts. Katras infūzijas laikā un vēl vismaz 1 stundu pēc tam Jūsu stāvokli regulāri pārbaudīs, lai atklātu agrīnās iespējamās ar infūziju saistīto blakusparādību pazīmes.

Pirms ārstēšanas

Pirms pirmās devas ievadīšanas Jūs saņemsiet zāles pret alerģiju, lai samazinātu alerģiskas reakcijas risku. Ārsts izlems, vai šāda iepriekšēja ārstēšana ir nepieciešama arī pirms turpmāko devu ievadīšanas.

Deva un lietošanas veids

Erbitux parasti ievada vēnā (pilienu infūzijas veidā) reizi nedēļā. Ārsts aprēķinās pareizo Erbitux devu, jo tā ir atkarīga no Jūsu ķermeņa virsmas laukuma. Pirmā deva (400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma) tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 2 stundās. Katra turpmākā deva (250 mg/m²) tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā. Erbitux nedrīkst ievadīt ātrāk kā 10 mg/min.

Sīkāki norādījumi Jūsu ārstam vai medicīnas mātai par Erbitux infūzijas šķīduma pagatavošanu lasāmi šīs lietošanas instrukcijas beigās (skatīt „Norādījumi par sagatavošanu lietošanai”).

Ārstēšanas ilgums

Erbitux parasti ievada infūzijas veidā reizi nedēļā. Ārstēšanas ilgums dažādiem cilvēkiem, kā arī atkarībā no Jūsu slimības, var atšķirties, tāpēc ārsts ar Jums apspriedīsies, cik ilgi Jums būs jālieto Erbitux.

Kombinācija ar citām pretvēža zālēm

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, šīs zāles nedrīkst ievadīt agrāk kā 1 stundu pēc Erbitux infūzijas pabeigšanas.

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar staru terapiju, Erbitux terapija tiek parasti uzsākta vienu nedēļu pirms staru terapijas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Galvenās Erbitux blakusparādības ir ar infūziju saistītās blakusparādības un blakusparādības, kas skar ādu:

Ar infūziju saistītās blakusparādības

Vairāk kā 10 no 100 pacientiem varētu būt ar infūziju saistītas blakusparādības. Vairāk kā 1 no 100 pacientiem šīs blakusparādības, iespējams, būs nopietnas. Šīs reakcijas varētu būt alerģiskas. Parasti tās parādās infūzijas laikā, 1 stundas laikā pēc infūzijas vai reizēm arī vēlāk.

Vieglas vai vidēji smagas, ar infūziju saistītas blakusparādības ir šādas:

- drudzis,
- drebuļi,
- reibonis,
- apgrūtināta elpošana.

Ja rodas šādi simptomi, lūdzu, pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu. Ārsts var apsvērt Erbitux infūzijas ātruma samazināšanu, lai novērstu šos simptomus.

Smagas, ar infūziju saistītas blakusparādības ir šādas:

- ļoti stipri apgrūtināta elpošana, kas parādās pēkšņi,
- nātrenes tipa izsitumi,
- ģībonis,
- sāpes krūtīs (sirds blakusparādību simptoms).

Ja rodas šādi simptomi, nekavējoties runājiet ar ārstu. Šīm blakusparādībām var būt nopietnas sekas un dažkārt tās var apdraudēt dzīvību, tāpēc tās ir nekavējoties jāārstē. Šādā gadījumā ārstēšana ar Erbitux ir jāpārtrauc.

Blakusparādības, kas skar ādu

Vairāk nekā 80 no 100 pacientiem varētu būt ar ādu saistītas blakusparādības. Aptuveni 15 no 100 pacientiem šīs ādas reakcijas varētu būt smagas. Vairums šo blakusparādību attīstās pirmajās trijās ārstēšanas nedēļās. Parasti ar laiku pēc Erbitux terapijas beigām tās izzūd.

Galvenās blakusparādības, kas skar ādu, ir šādas:

- pinnēm līdzīgas ādas pārmaiņas,
- nieze,
- sausa āda,
- ādas lobīšanās,
- pārmērīga matu augšana,
- nagu bojājumi, piemēram, naga pamatnes iekaisums.

Ļoti retos gadījumos (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem) pacientiem var attīstīties ādas čūlošanās vai lobīšanās, kas var norādīt uz smagu ādas reakciju, ko sauc par "Stīvensa-Džonsona sindroms". **Ja Jūs novērojat šos simptomus, lūdzu, nekavējoties runājiet ar ārstu,** jo šīm pazīmēm var būt nopietnas sekas, tai skaitā tās var apdraudēt dzīvību.

Ja novērojat citas izteiktas ādas pārmaiņas, lūdzu, pēc iespējas ātrāk informējiet ārstu, jo iespējams ir nepieciešams mainīt Erbitux devu vai starplaikus starp infūzijām. Ja ādas reakcija pēc vairākkārtējas devas samazināšanas atkal parādās, ārsts lems, vai ārstēšana ir jāpārtrauc.

Ja bojātās ādas vietas kļūst sliktākas, īpaši, ja novērojat arī vispārējas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzi un nogurumu, **nekavējoties runājiet ar ārstu.** Šīs pazīmes var liecināt par ādas infekciju, kas var radīt nopietnas sekas, tai skaitā var apdraudēt dzīvību.

Blakusparādības, kas skar plaušas

Retākos gadījumos (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem) pacientiem var attīstīties plaušu iekaisums (ko sauc par intersticiālu plaušu slimību), kas var radīt nopietnas sekas, tai skaitā var apdraudēt dzīvību.

Ja novērojat tādus simptomus kā apgrūtināta elpošana vai ar to saistīta stāvokļa pasliktināšanās, nekavējoties konsultējieties ar ārstu, it sevišķi, ja rodas arī klepus vai drudzis. Jūsu ārsts izlems, vai nepieciešams pārtraukt ārstēšanu.

Citas blakusparādības

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- zarnu, mutes un deguna gļotādu iekaisums (dažos gadījumos smags), kas dažiem pacientiem var izraisīt deguna asiņošanu,
- magnija līmeņa samazināšanās asinīs,
- atsevišķu aknu enzīmu līmeņa palielināšanās asinīs.

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes,
- nogurums,
- acu gļotādas kairinājums un apsārtums,
- caureja,
- šķidrums zudums organismā, kam par iemeslu var būt caureja vai samazināta šķidrums uzņemšana,
- slikta dūša,
- vemšana,
- apetītes zudums, kas izraisa svara samazināšanos,
- kalcija līmeņa samazināšanās asinīs.

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asins trombi kāju vēnās,
- asins trombi plaušās,
- acs plakstiņa vai acs priekšējās daļas iekaisums.

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- galvas smadzeņu apvalku iekaisums (aseptisks meningīts).

Blakusparādības, ja zāles tiek lietotas kombinācijā ar citām pretvēža zālēm

Ja Jūs saņemat Erbitux kopā ar citām pretvēža zālēm, dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, varētu būt saistītas arī ar zāļu kombināciju vai citām zālēm. Tāpēc, lūdzu, noteikti izlasiet arī citu zāļu lietošanas instrukcijas.

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar citām pretvēža zālēm, ieskaitot platīnu, ļoti iespējama balto asins šūnu skaita samazināšanās. Tas var novest pie infekciozām komplikācijām un apdraudēt dzīvību, īpaši, ja Jums ir ādas reakcijas, zarnu un mutes gļotādu iekaisums vai caureja. **Tādējādi, ja novērojat vispārējas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzi un nogurumu, nekavējoties runājiet ar ārstu.**

Ja Jūs saņemat Erbitux kombinācijā ar pretvēža zālēm, kas satur fluorpirimidīnus, palielinās iespējamība, ka Jums attīstīsies šādas, ar šo otro zāļu lietošanu saistītas blakusparādības:

- sāpes krūtīs,
- sirdslēkme,
- sirds mazspēja,
- plauktu vai pēdu apsārtums un pietūkums, kas var izraisīt ādas lobīšanos (plauktu-pēdu sindroms).

Ja Jūs saņemat Erbitux kopā ar staru terapiju, dažas blakusparādības, kas Jums var rasties, varētu būt saistītas arī ar šo kombināciju, piemēram:

- zarnu un mutes gļotādu iekaisums,
- ādas reakcija, kas raksturīga staru terapijai,
- rīšanas traucējumi,
- balto asins šūnu skaita samazināšanās.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Erbitux

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Pēc atvēršanas Erbitux ir paredzēts tūlītējai lietošanai.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Erbitux satur

- Aktīvā viela ir cetuksimabs.
Katrā infūziju šķīduma mililitrā ir 5 mg cetuksimaba.
Katrš 20 ml flakons satur 100 mg cetuksimaba.
Katrš 100 ml flakons satur 500 mg cetuksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, glicīns, polisorbāts 80, citronskābes monohidrāts, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

Erbitux ārējais izskats un iepakojums

Erbitux 5 mg/ml šķīdums infūzijām ir flakonos pa 20 ml vai 100 ml.
Katrā iepakojumā ir 1 flakons.

Visi flakonu lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta 12/2013.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes speciālistiem.

Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Erbitux var ievadīt pilienveida infūzijā, ar infūzijas sūkni vai ar šļirces sūkni. Tā kā Erbitux ir saderīgs tikai ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, to nedrīkst sajaukt ar citām intravenozi ievadāmām zālēm. Infūzijai jāizmanto atsevišķa infūzijas sistēma, kas infūzijas beigās jāizskalo ar sterilu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām.

Erbitux 5 mg/ml ir saderīgs

- ar polietilēna (PE), etilvinilacetāta (EVA) vai polivinilhlorīda (PVH) maisiņiem,
- ar polietilēna (PE), poliuretāna (PUR), etilvinilacetāta (EVA), poliolefīna termoplastiskajām (TP) vai polivinila hlorīda (PVH) infūzijas sistēmām,
- ar šļirces sūknim paredzētām polipropilēna (PP) šļircēm.

Erbitux 5 mg/ml ir ķīmiski un fizikāli stabils līdz 48 stundām 25°C temperatūrā, ja šķīdums tiek sagatavots, kā aprakstīts turpmāk tekstā. Tomēr, tā kā tas nesatur nekādus pretmikrobu konservantus vai bakteriostatiskas vielas, zāles paredzētas tūlītējai lietošanai. Jāievēro piesardzība, lai nodrošinātu aseptiskus apstākļus infūzijas sagatavošanas laikā. Erbitux 5 mg/ml jāgatavo šādi:

- Ievadīšanai ar infūzijas sūkni vai pilienveida infūzijā (atšķaidīts ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu): paņemiet piemērota izmēra infūziju maisiņu ar sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu. Aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Ievelciet atbilstošo nātrija hlorīda šķīdumu no infūziju maisiņa, lietojot piemērotu sterilu šļirci un adatu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Ievadiet Erbitux sagatavotā infūziju maisiņā. Atkārtojiet šo procedūru, līdz sasniegts aprēķinātais tilpums. Savienojiet infūziju līniju un pirms infūzijas sākuma piepildiet to ar atšķaidītu Erbitux. Ievadīšanai izmantojiet pilienveida infūziju vai infūzijas sūkni. Pirmā deva ir 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 2 stundās. Katra turpmākā 250 mg/m² deva tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā. Erbitux nedrīkst ievadīt ātrāk kā 10 mg/min.
- Ievadīšanai ar infūzijas sūkni vai pilienveida infūzijā (neatšķaidīts): aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci (ne mazāku kā 50 ml) un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Ievadiet Erbitux sterilā traukā vai maisiņā. Atkārtojiet šo procedūru, līdz sasniegts aprēķinātais tilpums. Savienojiet infūziju līniju un pirms infūzijas sākuma piepildiet to ar Erbitux. Pirmā deva ir 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 2 stundās. Katra turpmākā 250 mg/m² deva tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā. Erbitux nedrīkst ievadīt ātrāk kā 10 mg/min.
- Ievadīšanai ar šļirces sūkni: aprēķiniet nepieciešamo Erbitux tilpumu. Paņemiet piemērotu sterilu šļirci un pievienojiet piemērotu adatu. Ievelciet nepieciešamo Erbitux tilpumu no flakona. Noņemiet adatu un ievietojiet šļirci šļirces sūknī. Pievienojiet infūzijas līniju šļircei un pēc līnijas piepildīšanas ar Erbitux vai sterilu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu, sāciet infūziju. Atkārtojiet šo procedūru, līdz ievadīts aprēķinātais tilpums. Pirmā deva ir 400 mg/m² ķermeņa virsmas laukuma, kas tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 2 stundās. Katra turpmākā 250 mg/m² deva tiek ievadīta infūzijas veidā aptuveni 1 stundas laikā. Erbitux nedrīkst ievadīt ātrāk kā 10 mg/min.