

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Erbitux 5 mg/ml infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml infuzního roztoku obsahuje cetuximabum 5 mg.

Jedna 20 ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 100 mg.

Jedna 100 ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 500 mg.

Cetuximab je chimerická monoklonální IgG<sub>1</sub> protilátka, která je produkována za využití buněčné linie savčích buněk (Sp2/0) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Erbitux je indikován k léčbě pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem exprimujícím receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR; *Epidermal Growth Factor Receptor*) a vykazujícím geny RAS divokého typu

- v kombinaci s chemoterapií na základě irinotekanu,
- v první linii léčby v kombinaci s FOLFOX,
- jako samostatná látka k léčbě pacientů, u kterých selhala léčba na základě oxaliplatiny a irinotekanu a kteří nesnáší irinotekan.

*Pro podrobnosti viz bod 5.1.*

Erbitux je indikován k léčbě pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku

- v kombinaci s radiační terapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění,
- v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Erbitux musí být podáván pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků. V průběhu podávání infuze a minimálně 1 hodinu po jejím ukončení je vyžadováno pečlivé monitorování pacienta. Musí být zajištěna dostupnost resuscitačního vybavení.

#### Dávkování

Před zahájením první infuze musí být pacienti premedikováni s použitím antihistaminik a kortikosteroidů nejméně 1 hodinu před podáním cetuximabu. Tato premedikace je doporučena před zahájením všech následných infuzí.

U všech indikací se Erbitux podává jednou týdně. Počáteční dávka cetuximabu je 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Všechny následující týdenní dávky jsou každá 250 mg/m<sup>2</sup>.

### Kolorektální karcinom

U pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem se cetuximab používá v kombinaci s chemoterapií nebo jako samostatná látka (viz bod 5.1). Před zahájením léčby přípravkem Erbitux musí být potvrzen divoký typ RAS (KRAS a NRAS). Mutační stav má být stanoven v laboratoři s odpovídajícími zkušenostmi a používající validovanou testovací metodu ke stanovení mutací KRAS a NRAS (exony 2, 3 a 4). (viz bod 4.4 a 5.1).

Dávkování nebo doporučené úpravy dávkování současně používaných chemoterapeutických látek se řídí podle informací uvedených k těmto léčivým přípravkům. Nesmí být podávány dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem.

Je doporučeno provádět léčbu cetuximabem jenom do progresu základního onemocnění.

### Spinoceleulární karcinom hlavy a krku

U pacientů s lokálně pokročilým spinoceleulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá souběžně s radiační terapií. Doporučuje se zahájit terapii cetuximabem jeden týden před radiační terapií a pokračovat v terapii cetuximabem do konce období radiační terapie.

U pacientů s relabujícím a/nebo metastazujícím spinoceleulárním karcinomem hlavy a krku se cetuximab používá v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny, po které následuje až do progresu onemocnění udržovací terapie cetuximabem (viz bod 5.1). Chemoterapie nesmí být podávána dříve než 1 hodinu po ukončení infuze s cetuximabem.

### Zvláštní skupiny pacientů

Dosud byly prováděny klinické studie pouze u pacientů s odpovídající funkcí ledvin a jater (viz bod 4.4).

Cetuximab nebyl hodnocen u pacientů, u nichž se vyskytovaly hematologické poruchy (viz bod 4.4).

U pacientů vyššího věku není nutná úprava dávkování, ovšem zkušenosti s podáváním u pacientů ve věku 75 let a více jsou omezené.

### Pediatrická populace

Použití cetuximabu u pediatrické populace ve schválených indikacích není relevantní.

### Způsob podání

Erbitux 5 mg/ml se podává intravenózně pomocí infuzní pumpy, infuzí po spádu nebo injekční pumpou (pro návod k použití viz bod 6.6).

Úvodní dávka musí být podávána pomalu a rychlost infuze nesmí překročit 5 mg/min (viz bod 4.4). Doporučená doba infuze je 120 minut. Při následných týdenních dávkách je doporučená doba infuze 60 minut. Rychlost infuze nesmí překročit 10 mg/min.

## **4.3 Kontraindikace**

Erbitux je kontraindikovaný u pacientů se známou těžkou (stupeň 3 nebo 4) hypersenzitivní reakcí na cetuximab.

Kombinace přípravku Erbitux s chemoterapií zahrnující oxaliplatinu je kontraindikována u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s mutovanými geny RAS (mCRC, *metastatic colorectal cancer*) nebo u pacientů, u nichž není mutační stav genů RAS u metastazujícího kolorektálního karcinomu znám (viz také bod 4.4.).

Před zahájením kombinační léčby se musí vzít v úvahu kontraindikace pro současně užívané chemoterapeutické látky nebo radiační terapii.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

##### Reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí

Často se mohou objevit těžké reakce spojené s infuzí, včetně anafylaktických reakcí, které mohou ve vzácných případech vést až k úmrtí. Výskyt těžké reakce spojené s infuzí vyžaduje okamžitě a trvalé přerušeni léčby cetuximabem a může být nutná pohotovostní léčba. Některé z těchto reakcí mohou mít anafylatickou nebo anafylaktoidní povahu nebo představují syndrom z uvolnění cytokinů (CRS). Příznaky se mohou objevit v průběhu první infuze a až několik hodin poté nebo při následujících infuzích. Je doporučeno upozornit pacienty na možnost takového pozdního nástupu reakce a informovat je, aby kontaktovali svého lékaře v případě, že se objeví příznaky nebo známky takové reakce spojené s infuzí. Symptomy mohou zahrnovat příznaky jako bronchospasmus, kopřivku, zvýšení nebo snížení krevního tlaku, ztrátu vědomí nebo šok. Ve vzácných případech byly pozorovány angina pectoris, infarkt myokardu nebo srdeční zástava.

Anafylaktické reakce se mohou objevit již během několika minut po první infuzi např. v důsledku preformovaných IgE protilátek zkříženě reagujících s cetuximabem. Tyto reakce obecně souvisí s bronchospazmem a kopřivkou. Objevují si i přes použití premedikace.

Riziko anafylaktických reakcí je velmi zvýšeno u pacientů, kteří mají v anamnéze alergii na červené maso nebo kousnutí klíštěte nebo kteří měli pozitivní výsledky testů na protilátky IgE proti cetuximabu ( $\alpha$ -1-3-galaktóze). Těmto pacientům by měl být cetuximab podáván pouze po pečlivém zhodnocení přínosů/rizik, včetně jiných možností léčby, a pouze pod pečlivým dohledem dobře vyškoleného personálu, který má pohotově k dispozici vybavení k resuscitaci.

První dávka má být podávána pomalu a rychlost nesmí překročit 5 mg/min, přičemž po dobu nejméně dvou hodin mají být pečlivě sledovány všechny životní funkce. Jestliže se v průběhu první infuze během prvních 15 minut objeví reakce související s infuzí, je nutno infuzi ukončit. Než bude podána další infuze, je nutno pečlivě zhodnotit přínosy/rizika, včetně zvažování, zda se u pacienta mohly vytvořit preformované protilátky IgE.

Pokud později v průběhu infuze nebo při následující infuzi dojde k rozvoji reakce související s infuzí, bude další léčba záviset na její závažnosti:

- a) Stupeň 1: pokračujte v pomalé infuzi pod pečlivým dohledem
- b) Stupeň 2: pokračujte v pomalé infuzi a při příznacích ihned podejte léčbu
- c) Stupeň 3 a 4: ihned ukončete infuzi a provádějte intenzivní léčbu příznaků; další použití cetuximabu je kontraindikováno

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS) se typicky objevuje během jedné hodiny po infuzi a méně často souvisí s bronchospazmem a kopřivkou. CRS je obvykle nejzávažnější v souvislosti s první infuzí.

Lehké až středně závažné reakce spojené s infuzí jsou velmi časté a zahrnují příznaky jako například horečku, třesavku, závratě nebo dušnost, které se vyskytují v těsné časové souvislosti, zejména po podání první infuze cetuximabu. Pokud se u pacienta objeví lehká nebo středně závažná reakce spojená s infuzí, může být rychlost infuze snížena. Doporučuje se, aby rychlost infuze zůstala u všech následných infuzí snižena.

Pečlivé sledování se vyžaduje zvláště během prvního podání. Doporučuje se věnovat zvláštní pozornost pacientům se sníženým výkonnostním stavem a pacientům, u kterých se vyskytuje onemocnění srdce a plic.

## Respirační poruchy

Byly zaznamenány případy intersticiálního plicního onemocnění (*interstitial lung disease, ILD*), včetně fatálních případů, většinou u pacientů japonské populace.

Bylo prokázáno, že s ILD jsou často spojeny ovlivňující nebo přispívající faktory, jako je současně podávaná chemoterapie, a u fatálních případů bylo časté již existující onemocnění plic. Takové pacienty je nutno pečlivě sledovat. V případě výskytu příznaků (jako je dušnost, kašel nebo horečka) nebo rentgenového nálezu svědčícího pro ILD musí neprodleně následovat diagnostické vyšetření. V případě, že je diagnostikováno intersticiální plicní onemocnění, podávání cetuximabu se musí přerušit a pacient musí být léčen vhodným způsobem.

## Kožní reakce

Hlavním nežádoucím účinkem cetuximabu jsou kožní reakce, které mohou být těžké, zejména při kombinaci s chemoterapií. Riziko sekundárních infekcí (zejména bakteriálních) je zvýšeno a byly hlášeny případy stafylokokového syndromu opažené kůže (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotizující fasciitidy nebo sepse, v některých případech smrtelné (viz bod 4.8).

Kožní reakce jsou velmi časté a může být nutné přerušení nebo ukončení léčby. V souladu s předpisy klinické praxe má být zvážena profylaktická léčba perorálními tetracykliny (6 - 8 týdnů) a lokální aplikace krému s 1% hydrokortisonem se zvlhčovacím přípravkem. K léčbě kožních reakcí byly použity středně až silně účinné lokální kortikosteroidy nebo perorální tetracykliny.

Pokud se u pacienta vyskytne netolerovatelná nebo těžká kožní reakce ( $\geq$  stupeň 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), musí být léčba cetuximabem přerušena. Léčba může být znovu zahájena pouze v případě, jestliže se reakce změní na stupeň 2.

Pokud se těžká kožní reakce vyskytne poprvé, může být léčba opět zahájena bez jakékoli změny výše dávky.

Při druhém a třetím výskytu těžkých kožních reakcí musí být léčba cetuximabem opět přerušena. Opětovné zahájení léčby může být provedeno pouze s nižší dávkou (200 mg/m<sup>2</sup> po druhém výskytu a 150 mg/m<sup>2</sup> po třetím výskytu těžké kožní reakce) v případě, že dojde k změně reakce na stupeň 2.

Pokud se vyskytnou těžké kožní reakce počtvrté nebo v průběhu přerušování léčby nedojde k jejich změně na stupeň 2, je vyžadováno trvalé přerušování léčby cetuximabem.

## Narušení rovnováhy elektrolytů

Často se objevuje progresivně klesající hladina sérového hořčíku, která může vést k těžké hypomagnezémii. Hypomagnezémie je po vysazení cetuximabu reverzibilní. Kromě toho se může vyvinout hypokalémie jako následek průjmu. Může se objevit i hypokalcémie; zvláště v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny může být zvýšený výskyt těžké hypokalcémie.

Před léčbou cetuximabem a pravidelně během ní se doporučuje stanovit hladiny elektrolytů v séru. V případě potřeby se doporučuje doplňování elektrolytů.

## Neutropenie a související komplikace způsobené infekcí

U pacientů léčených cetuximabem v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny existuje zvýšené riziko výskytu těžké neutropenie, která může vést k následným komplikacím způsobeným infekcí, jako jsou febrilní neutropenie, zápal plic nebo sepse. Doporučuje se pečlivé monitorování těchto pacientů, zvláště pacientů, u kterých se objeví kožní léze, mukozitida nebo průjem. Tyto stavy mohou facilitovat výskyt infekcí (viz bod 4.8).

## Srdeční a cévní poruchy

Při léčbě nemalobuněčného karcinomu plic, spinocelulárního karcinomu hlavy a krku a kolorektálního karcinomu byla pozorována zvýšená četnost závažných a někdy smrtelných kardiovaskulárních příhod a úmrtí, která souvisela s léčbou. V některých studiích byla pozorována souvislost s věkem  $\geq 65$  roků nebo výkonnostním stavem. Při předepisování cetuximabu je nutno brát v úvahu stav kardiovaskulární soustavy pacienta a jeho výkonnostní stav a souběžné podávání kardiotoxických sloučenin, jako jsou například fluoropyrimidiny.

## Poruchy oka

Pacienti se známkami a příznaky naznačujícími keratitidu, jako je akutní nebo zhoršující se zánět oka, slzení, citlivost na světlo, rozmazané vidění, bolest a/nebo zarudnutí oka, mají být ihned odesláni k očnímu lékaři.

Pokud je potvrzena diagnóza ulcerózní keratitidy, má být léčba cetuximabem přerušena nebo ukončena. Pokud je keratitida diagnostikována, mají být pečlivě zváženy přínosy a rizika pokračující léčby.

U pacientů s anamnézou keratitidy, ulcerózní keratitidy nebo závažného průběhu tzv. suchého oka má být cetuximab používán s opatrností. Používání kontaktních čoček je rovněž rizikovým faktorem pro vznik keratitidy a ulcerace.

## Pacienti s kolorektálním karcinomem s nádory s mutací genů RAS

Cetuximab nemá být používán při léčbě kolorektálního karcinomu u pacientů s nádory s mutacemi genů RAS nebo s nádory s neznámým stavem genů RAS. Výsledky klinických studií prokázaly negativní bilanci přínosů a rizik u nádorů s mutacemi genů RAS. Zejména u těchto pacientů byly pozorovány negativní účinky na dobu přežívání bez progresu (PFS) a na celkovou dobu přežívání (OS), když byl přidán k FOLFOX4 (viz bod 5.1).

Podobné nálezy byly rovněž zjištěny, když byl cetuximab podáván jako přídavek k XELOX v kombinaci s bevacizumabem (CAIRO2). V této studii se však neprokázaly pozitivní účinky na PFS nebo OS u kteréhokoli z pacientů s nádory vykazující gen KRAS divokého typu.

## Zvláštní skupiny pacientů

Dosud byly prováděny klinické studie pouze u pacientů s odpovídající funkcí ledvin a jater (sérový kreatinin  $\leq 1,5$  násobku, transaminázy  $\leq 5$  násobku a bilirubin  $\leq 1,5$  násobku horního limitu normální hodnoty).

Cetuximab nebyl hodnocen u pacientů, u kterých byl zjištěn jeden nebo více následujících laboratorních parametrů:

- hemoglobin  $< 9$  g/dl
- leukocyty  $< 3\ 000/\text{mm}^3$
- celkový počet neutrofilů  $< 1\ 500/\text{mm}^3$
- trombocyty  $< 100\ 000/\text{mm}^3$

S použitím cetuximabu v kombinaci s radiační léčbou u kolorektálního karcinomu nejsou dostatečné zkušenosti.

## Pediatriká populace

Účinnost cetuximabu u pediatrických pacientů ve věku méně než 18 let nebyla stanovena. V hlášeních ze studie fáze I nebyly identifikovány žádné nové signály bezpečnosti u pediatrických pacientů.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny může být zvýšena četnost těžké leukopenie nebo těžké neutropenie. To může vést k vyššímu výskytu komplikací způsobených infekcí, jako jsou febrilní neutropenie, zápal plic nebo sepse, v porovnání se samostatnou chemoterapií na bázi platiny (viz bod 4.4).

V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje výskyt srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako výskyt syndromu ruka-noha (palmárně-plantární erythrodysestezie) v porovnání s četností těchto příznaků při podávání infuzí fluoropyrimidinů.

V kombinaci s kapecitabinem a oxaliplatinou (XELOX) může být zvýšen výskyt závažného průjmu.

Speciální klinická studie sledující interakce ukázala, že farmakokinetické vlastnosti cetuximabu nejsou ovlivněny současným podáním jednotlivé dávky irinotekanu (350 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu). Podobně nedošlo k ovlivnění farmakokinetiky irinotekanu při současném podání cetuximabu.

Nebyly provedeny žádné další speciální studie interakcí s cetuximabem u lidí.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

EGFR se účastní vývoje plodu. Omezená pozorování u zvířat ukazují, že cetuximab prostupuje placentou, a byly nalezeny další IgG<sub>1</sub> protilátky, které přecházejí přes placentární bariéru. Údaje získané při studiích na zvířatech neodhalily výskyt teratogenicity. V závislosti na dávce byla však pozorována zvýšená incidence potratů (viz bod 5.3). Dostatečné údaje získané u těhotných nebo kojících žen nejsou k dispozici.

Je důrazně doporučeno, aby byl Erbitux podáván v průběhu těhotenství nebo ženám, které nepoužívají spolehlivou antikoncepci, pouze v případě, že potenciální přínos léčby pro matku převáží možné riziko pro plod.

##### Kojení

Je doporučeno, aby ženy v průběhu léčby přípravkem Erbitux a 2 měsíce po poslední dávce nekojily, protože není známo, zda je cetuximab vylučován do mateřského mléka.

##### Fertilita

Údaje o účinku cetuximabu na lidskou fertilitu nejsou k dispozici. Účinky na fertilitu mužů a žen v rámci formálních studií na zvířatech nebyly hodnoceny (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Pokud se u pacientů objeví příznaky související s léčbou ovlivňující schopnost soustředit se a reagovat, je doporučeno, aby tito pacienti neřídili motorová vozidla nebo neobsluhovali stroje až do doby, než účinky odezní.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Hlavní nežádoucí účinky cetuximabu jsou kožní reakce, které se vyskytují u více než 80 % pacientů, hypomagnezémie, která se vyskytuje u více než 10 % pacientů a reakce spojené s infuzí, které se vyskytují s příznaky lehkého až středního stupně u více než 10 % pacientů a s těžkými příznaky u více než 1 % pacientů.

Následující definice platí pro vyjadřování frekvence, jak je dále použito:

Velmi časté ( $\geq 1/10$ )

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

Méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ )

Vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ )

Velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ )

Frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Hvězdička (\*) označuje nežádoucí účinek s dodatečnými informacemi, které jsou uvedeny pod tabulkou.

#### Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: hypomagnesemie (viz bod 4.4).

Časté: dehydratace, zvláště jako následek průjmu nebo mukozitidy; hypokalcemie (viz bod 4.4); anorexie, která může vést k úbytku tělesné hmotnosti.

#### Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy.

Frekvence není známa: aseptická meningitida.

#### Poruchy oka

Časté: konjunktivitida.

Méně časté: blefaritida; keratitida.

#### Cévní poruchy

Méně časté: hluboká žilní trombóza.

#### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: plicní embolie; intersticiální plicní onemocnění, které může být fatální (viz bod 4.4).

#### Gastrointestinální poruchy

Časté: průjem; nauzea; zvracení.

#### Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: zvýšení hladin jaterních enzymů (AST, ALT, AP).

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté: kožní reakce\*.

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza.

Frekvence není známa: superinfekce kožních lézí\*.

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: lehké až středně těžké reakce spojené s infuzí (viz bod 4.4); mukozitida, v některých případech těžká. Mukozitida může vést k epistaxi.



Časté: těžké reakce spojené s infuzí, které mohou v některých případech vést až k úmrtí (viz bod 4.4); únava.

### Další informace

Celkově nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi pohlavími.

### Kožní reakce

Kožní reakce se mohou vyvinout u více než 80 % pacientů a projevují se hlavně jako akneformní vyrážka a/nebo méně častěji jako pruritus, suchá kůže, deskvamace, hypertrichóza nebo poruchy nehtů (např. paronychium). Přibližně 15 % kožních reakcí je těžkých, včetně jednotlivých případů kožní nekrózy. Většina kožních reakcí se objeví během prvních tří týdnů léčby. Po ukončení léčby při dodržení doporučené úpravy dávkování pak tyto příznaky časem obvykle ustupují bez následků (viz bod 4.4).

Kožní léze vyvolané cetuximabem mohou pacienty učinit náchylnými k superinfekcím (např. se *S. aureus*), které mohou vést k následným komplikacím, např. celulitidě, erysipelu nebo i k potenciálně smrtelným následkům - stafylokokovému syndromu opařené kůže (*Staphylococcal scalded skin syndrome*), nekrotizující fasciitidě nebo sepsi.

### Kombinovaná léčba

Jestliže je cetuximab užíván v kombinaci s chemoterapeutickými látkami, viz taky příslušné informace k těmto přípravkům.

V kombinaci s chemoterapií na bázi platiny může být zvýšena četnost těžké leukopenie nebo těžké neutropenie. To může vést k vyššímu výskytu komplikací způsobených infekcí, jako jsou febrilní neutropenie, zápal plic nebo sepse, v porovnání se samostatnou chemoterapií na bázi platiny (viz bod 4.4).

V kombinaci s infuzemi fluoropyrimidinů se zvyšuje výskyt srdeční ischemie, včetně infarktu myokardu a městnavého srdečního selhání, stejně jako výskyt syndromu ruka-noha (palmárně-plantární erytrodysestezie) v porovnání s četností těchto příznaků při podávání infuzí fluoropyrimidinů.

V kombinaci s lokální radiací terapií v oblasti hlavy a krku se objevily další nežádoucí účinky, které jsou pro radiční terapii typické (například mukozitida, radiční dermatitida, dysfagie nebo leukopenie, převážně ve formě lymfocytopenie). V randomizované kontrolované klinické studii se 424 pacienty byly uváděné mírně vyšší míry četnosti výskytu těžké akutní radiční dermatitidy a mukozitidy, podobně jako pozdních příhod spojených s radiční terapií u pacientů léčených radiční terapií v kombinaci s cetuximabem než u pacientů léčených samostatnou radiční terapií.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

## **4.9 Předávkování**

Dosud existují pouze omezené zkušenosti s podáváním jednotlivých dávek vyšších než 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu nebo s podáváním týdenních dávek vyšších než 250 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu. V klinických studiích s dávkami až 700 mg/m<sup>2</sup> podávanými každé dva týdny byl bezpečnostní profil konzistentní s profilem popsáním v bodu 4.8.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, monoklonální protilátka, ATC kód: L01FE01

#### Mechanismus účinku

Cetuximab je chimerická monoklonální IgG<sub>1</sub> protilátka specifická proti receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR).

Signální mechanismy EGFR se účastní řízení přežívání buněk, vývojového cyklu buňky, angiogeneze, pohybu buněk a buněčné invaze/metastazování.

Afinita vazby cetuximabu na EGFR je přibližně 5 až 10krát vyšší než u endogenních ligandů. Cetuximab blokuje vazbu endogenních ligandů EGFR, což má za následek inhibiční funkci receptoru. To dále indukuje internalizaci EGFR, což může vést ke snížení stimulace EGFR. Cílem působení cetuximabu jsou také cytotoxické imunitní efektorové buňky, které působí proti nádorovým buňkám, které exprimují EGFR (protilátková buňkami zprostředkovaná cytotoxicita, ADCC).

Cetuximab se neváže na jiné receptory patřící do rodiny HER.

Proteinový produkt proto-onkogenu RAS (gen zjištěný v sarkomech potkanů) je hlavním proteinem zajišťujícím sestupný přenos signálu v signální kaskádě EGFR. U nádorů aktivace RAS prostřednictvím EGFR přispívá k EGFR zprostředkovanému zvýšení buněčné proliferace, přežívání buněk a k produkci proangiogenních faktorů.

RAS je jednou z nejčastěji aktivovaných skupin onkogenů v lidských nádorech. Mutace genů RAS, ke kterým dochází na některých aktivních bodech exonů 2, 3 a 4, mají za následek konstitutivní aktivaci proteinů RAS nezávisle na signalizaci EGFR.

#### Farmakodynamické účinky

Ve zkouškách *in vitro* a *in vivo* inhibuje cetuximab proliferaci a indukuje apoptózu u lidských nádorových buněk exprimujících EGFR. Při *in vitro* podmínkách inhibuje cetuximab produkci faktoru angiogeneze nádorovými buňkami a blokuje endoteliální buněčnou migraci. Při *in vivo* podmínkách inhibuje cetuximab expresi faktorů angiogeneze nádorovými buňkami a vyvolává snížení nádorové neovaskularizace a metastazování.

#### Imunogenicita

Tvorba humánních anti-chimerických protilátek (HACA) představuje obecnou vlastnost monoklonálních chimerických protilátek (tzv. „*class effect*“). Současné údaje o tvorbě HACA jsou omezené. Měřitelné titry HACA byly zaznamenány celkem u 3,4 % pacientů zařazených do studií s incidencí od 0 % do 9,6 % v cílených indikačních studiích. Dosud nejsou k dispozici žádné přesvědčivé důkazy o neutralizujícím účinku HACA na cetuximab. Výskyt HACA nekoreloval s výskytem reakcí z přecitlivělosti nebo s jakýmkoli jinými nežádoucími účinky cetuximabu.

#### Kolorektální karcinom

Pro imunohistochemickou detekci exprese EGFR v nádorovém materiálu byla používána diagnostická metoda (EGFR pharmDx). Nádor byl považován za nádor exprimující EGFR, pokud byla identifikována jedna obarvená buňka. Přibližně 75 % pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli vyšetřeni pro zařazení do klinických studií, mělo nádor exprimující EGFR a byli tedy zařaditelní do léčby cetuximabem. Účinnost a bezpečnost cetuximabu nebyla dokumentována u pacientů s karcinomem, u nichž nebyl zjištěn EGFR.

Údaje ze studií prokazují, že pacienti s metastazujícím kolorektálním karcinomem a aktivujícími mutacemi RAS nebudou mít s vysokou pravděpodobností výrazně vyšší šanci na přínos z léčby cetuximabem nebo cetuximabem v kombinaci s chemoterapií a při přidání k FOLFOX4 byl pozorován významný negativní účinek na přežívání bez progresu (PFS).

Cetuximab jako samostatná látka nebo v kombinaci s chemoterapií byl zkoumán v 5 randomizovaných kontrolovaných klinických studiích a v několika podpůrných studiích. Těchto 5 randomizovaných studií hodnotilo celkem 3 734 pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s detekovatelnou expresí EGFR a s hodnotou výkonnostního stavu ECOG  $\leq 2$ . Většina zařazených pacientů měla hodnotu výkonnostního stavu ECOG  $\leq 1$ . Ve všech studiích byl cetuximab podáván způsobem popsaným v bodu 4.2.

Mutační stav genu KRAS v exonu 2 byl rozpoznán jako predikční faktor pro léčbu přípravkem cetuximab ve 4 randomizovaných kontrolovaných studiích (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 a CA225025). Mutační stav genu KRAS byl dostupný pro 2 072 pacientů. Další post-hoc analýzy byly provedeny u studií EMR 62 202-013 a EMR 62 202-047, ve kterých byly zjištěny také jiné mutace genů RAS (NRAS a KRAS) než mutace KRAS v exonu 2. Pouze ve studii EMR 62 202-007 nebyla post-hoc analýza možná.

Kromě toho byl cetuximab hodnocený v kombinaci s chemoterapií v investigátorem iniciované randomizované kontrolované studii fáze III (COIN, *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). V této studii nebyla exprese EGFR vstupním kritériem. Retrospektivně byly s ohledem na expresi genu KRAS analyzovány vzorky nádorové tkáně asi u 81 % pacientů.

FIRE-3, klinická studie fáze III sponzorovaná investigátorem, srovnávala léčbu FOLFIRI v kombinaci buď s cetuximabem nebo bevacizumabem v první linii léčby u pacientů s mCRC (*metastatic colorectal cancer*) s KRAS divokého typu v exonu 2. Další post-hoc analýzy mutací genů RAS jiných než KRAS v exonu 2 byly hodnoceny.

#### Cetuximab v kombinaci s chemoterapií

- EMR 62 202-013: Tato randomizovaná klinická studie s pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých zatím nebylo léčeno metastatické onemocnění, porovnávala léčbu kombinací cetuximabu a irinotekanu s infuzí fluoruracilu/kyseliny folinové (FOLFIRI) (599 pacientů) se stejnou chemoterapií podávanou samostatně (599 pacientů). Podíl pacientů s nádory vykazující gen KRAS divokého typu v populaci, u které bylo možné vyhodnotit stav genu KRAS, činil 63 %. Pro vyhodnocení mutačního stavu genů RAS byly ve všech hodnotitelných vzorcích nádorové tkáně v populaci vykazující gen KRAS divokého typu v exonu 2 (65 %) zjišťovány jiné mutace než mutace v exonu 2 genu KRAS. Populace s mutacemi RAS zahrnuje pacienty se známými mutacemi KRAS v exonu 2 a s dodatečně identifikovanými mutacemi RAS.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika     | Populace vykazující geny RAS divokého typu |                   | Populace vykazující mutaci genů RAS |                   |
|-------------------------|--|-------------------|-------------------------------------|-------------------|
|                         | Cetuximab a FOLFIRI (n=178)                | FOLFIRI (n=189)   | Cetuximab a FOLFIRI (n=246)         | FOLFIRI (n=214)   |
| <b>OS</b>               |  |                   |                                     |                   |
| měsíce, medián (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) |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,69 (0,54; 0,88)                          |                   | 1,05 (0,86; 1,28)                   |                   |
| Hodnota p               | 0,0024                                     |                   | 0,6355                              |                   |
| <b>PFS</b>              |  |                   |                                     |                   |
| měsíce, medián (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)    |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,56 (0,41; 0,76)                          |                   | 1,10 (0,85; 1,42)                   |                   |
| Hodnota p               | 0,0002                                     |                   | 0,4696                              |                   |
| <b>ORR</b>              |  |                   |                                     |                   |
| % (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) |
| Poměr šancí (95% CI)    | 3,1145 (2,0279; 4,7835)                    |                   | 0,8478 (0,5767; 1,2462)             |                   |
| Hodnota p               | <0,0001                                    |                   | 0,3970                              |                   |

CI = confidence interval, interval spolehlivosti, FOLFIRI = irinotekan a infuze 5-FU/FA, ORR = objective response rate, četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS = overall survival time- celková doba přežití, PFS = progression-free survival time, doba přežívání bez progresse

- EMR 62 202-047: Tato randomizovaná klinická studie s pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých zatím nebylo léčeno metastatické onemocnění, porovnávala léčbu kombinací cetuximabu a oxaliplatinu s kontinuální infuzí fluoruracilu/kyseliny folinové (FOLFOX4) (169 pacientů), se stejnou chemoterapií podávanou samostatně (168 pacientů). Podíl pacientů s nádory vykazující gen KRAS divokého typu v populaci, u které bylo možné vyhodnotit stav genu KRAS, činil 57 %. Pro vyhodnocení stavu RAS byly ve všech hodnotitelných vzorcích nádorové tkáně v populaci vykazující gen KRAS divokého typu zjišťovány jiné mutace než mutace v exonu 2 genu KRAS. Populace s mutacemi RAS zahrnuje pacienty se známými mutacemi KRAS v exonu 2 a s dodatečně identifikovanými mutacemi RAS.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika     | Populace vykazující gen RAS divokého typu |                   | Populace vykazující mutovaný gen RAS |                   |
|-------------------------|---|-------------------|--------------------------------------|-------------------|
|                         | Cetuximab a FOLFOX4 (n=38)                | FOLFOX4 (n=49)    | Cetuximab a FOLFOX4 (n=92)           | FOLFOX4 (n=75)    |
| <b>OS</b>               |   |                   |                                      |                   |
| měsíce, medián (95% CI) | 19,8 (16,6; 25,4)                         | 17,8 (13,8; 23,9) | 13,5 (12,1; 17,7)                    | 17,8 (15,9; 23,6) |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,94 (0,56; 1,56)                         |                   | 1,29 (0,91; 1,84)                    |                   |
| Hodnota p               | 0,8002                                    |                   | 0,1573                               |                   |
| <b>PFS</b>              |   |                   |                                      |                   |
| měsíce, medián (95% CI) | 12,0 (5,8; NE)                            | 5,8 (4,7; 7,9)    | 5,6 (4,4; 7,5)                       | 7,8 (6,7; 9,3)    |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,53 (0,27; 1,04)                         |                   | 1,54 (1,04; 2,29)                    |                   |
| Hodnota p               | 0,0615                                    |                   | 0,0309                               |                   |
| <b>ORR</b>              |   |                   |                                      |                   |
| % (95% CI)              | 57,9 (40,8; 73,7)                         | 28,6 (16,6; 43,3) | 37,0 (27,1; 47,7)                    | 50,7 (38,9; 62,4) |
| Poměr šancí (95% CI)    | 3,3302 (1,375; 8,172)                     |                   | 0,580 (0,311; 1,080)                 |                   |
| Hodnota p               | 0,0084                                    |                   | 0,0865                               |                   |

CI = confidence interval, interval spolehlivosti, FOLFOX4 = oxaliplatin a kontinuální infuze 5-FU/FA, ORR = objective response rate, četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS = overall survival time- celková doba přežití, PFS = progression-free survival time, doba přežívání bez progresse, NE = nelze odhadnout

Zvláště byl pozorován negativní účinek přidaného cetuximabu u populace s mutací genů RAS.

- COIN: Toto byla otevřená, 3ramenná, randomizovaná studie u 2 445 pacientů s neoperabilním metastazujícím nebo lokoregionálním kolorektálním karcinomem, kteří dosud nebyli léčeni pro metastazující onemocnění a srovnávala oxaliplatinu plus fluoropyrimidiny (infuzní fluoruracil/kyselinu folinovou [OxMdG] nebo kapecitabin [XELOX]) v kombinaci s cetuximabem se stejným režimem chemoterapie v monoterapii. U třetího experimentálního ramena byl používán intermitentní režim OxMdG nebo XELOX bez cetuximabu. Údaje z režimu XELOX a třetího experimentálního ramena nejsou uvedeny.

Retrospektivně byly s ohledem na expresi genu KRAS analyzovány vzorky nádorové tkáně asi u 81 % pacientů, z nichž 55 % vykazovalo gen KRAS divokého typu. Z těchto pacientů dostávalo 362 cetuximab a oxaliplatinu plus fluoropyrimidiny (117 pacientů OxMdG a 245 pacientů XELOX) a 367 pacientů dostávalo oxaliplatinu plus fluoropyrimidiny samotné (127 pacientů OxMdG a 240 pacientů XELOX). Z populace pacientů s mutací genu KRAS dostávalo 297 pacientů cetuximab a oxaliplatinu plus fluoropyrimidiny (101 pacientů OxMdG a 196 pacientů XELOX) a 268 pacientů dostávalo oxaliplatinu plus fluoropyrimidiny samotné (78 pacientů OxMdG a 190 pacientů XELOX).

Údaje o účinnosti z režimu OxMdG získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/ statistika                      | Populace vykazující gen KRAS divokého typu |               | Populace vykazující mutovaný gen KRAS |              |
|---|--|---------------|---------------------------------------|--------------|
|   | Cetuximab plus OxMdG (n=117)               | OxMdG (n=127) | Cetuximab plus OxMdG (n=101)          | OxMdG (n=78) |
| <b>OS</b>                                 |  |               |                                       |              |
| měsíce, medián                            | 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)  |
| Poměr rizik (95% CI)                      | 0,93 (0,72; 1,19)                          |               | 0,99 (0,75; 1,30)                     |              |
| Hodnota p                                 | 0,617                                      |               | 0,931                                 |              |
| <b>PFS</b>                                |  |               |                                       |              |
| měsíce, medián                            | 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)  |
| Poměr rizik (95% CI)                      | 0,77 (0,59; 1,01)                          |               | 1,05 (0,77; 1,41)                     |              |
| Hodnota p                                 | 0,056                                      |               | 0,78                                  |              |
| <b>Výskyt nejlepších celkové odpovědi</b> |  |               |                                       |              |
| %   | 68   | 59            | 47                                    | 51           |
| (95% CI)                                  | (58; 76)                                   | (50; 68)      | (37; 57)                              | (40; 63)     |
| Poměr šancí (95% CI)                      | 1,44 (0,85; 2,43)                          |               | 0,83 (0,46; 1,49)                     |              |
| Hodnota p                                 | 0,171                                      |               | 0,529                                 |              |

CI = confidence interval, interval spolehlivosti, OxMdG = oxaliplatinu plus infuzní 5-FU/FA, OS = overall survival time, celková doba přežití, PFS = progression-free survival time, doba přežívání bez progresse

V časově vázaných cílových ukazatelích nebyly prokázány žádné trendy ukazující na klinický přínos u pacientů, kteří dostávali cetuximab v kombinaci s režimem XELOX.

Došlo k významnému snížení dávek a zpoždění podávání kapecitabinu nebo oxaliplatinu hlavně v důsledku vyššího výskytu průjmu v ramenu cetuximabu. Kromě toho dostávalo významně méně pacientů léčených cetuximabem léčbu druhé linie.

FIRE-3 (Kombinace cetuximabu s FOLFIRI v první linii léčby): Studie FIRE-3 byla multicentrická, randomizovaná studie fáze III, která přímo porovnávala 5-FU, kyseliny folinové a irinotekanu (FOLFIRI) v kombinaci buď s cetuximabem nebo bevacizumabem u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem s genem KRAS divokého typu v exonu 2 (mCRC, metastatic colorectal cancer). Stav RAS byl hodnotitelný u vzorků nádorové tkáně 407 pacientů s genem KRAS divokého typu v exonu 2, což činí 69 % celkové populace pacientů s genem

KRAS divokého typu v exonu 2 (592 pacientů). 342 z těchto pacientů mělo nádory s geny RAS divokého typu, zatímco mutace RAS byly identifikovány u 65 pacientů. Populace s mutací genu RAS zahrnuje těchto 65 pacientů spolu se 113 pacienty s nádory s mutacemi v genu KRAS v exonu 2, kteří podstoupili léčbu ještě předtím, než byl nábor do studie omezen na pacienty s mCRC s genem KRAS divokého typu v exonu 2.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika     | Populace vykazující geny RAS divokého typu |                               | Populace vykazující mutaci genu RAS |                              |
|-------------------------|--|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
|                         | Cetuximab a FOLFIRI (n=171)                | Bevacizumab a FOLFIRI (n=171) | Cetuximab a FOLFIRI (n=92)          | Bevacizumab a FOLFIRI (n=86) |
| <b>OS</b>               |  |                               |                                     |                              |
| měsíce, medián (95% CI) | 33,1 (24,5; 39,4)                          | 25,6 (22,7; 28,6)             | 20,3 (16,4; 23,4)                   | 20,6 (17,0; 26,7)            |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,70 (0,53; 0,92)                          |                               | 1,09 (0,78; 1,52)                   |                              |
| Hodnota p               | 0,011                                      |                               | 0,60                                |                              |
| <b>PFS</b>              |  |                               |                                     |                              |
| měsíce, medián (95% CI) | 10,4 (9,5; 12,2)                           | 10,2 (9,3; 11,5)              | 7,5 (6,1; 9,0)                      | 10,1 (8,9; 12,2)             |
| Poměr rizik (95% CI)    | 0,93 (0,74; 1,17)                          |                               | 1,31 (0,96; 1,78)                   |                              |
| Hodnota p               | 0,54                                       |                               | 0,085                               |                              |
| <b>ORR</b>              |  |                               |                                     |                              |
| % (95% CI)              | 65,5 (57,9; 72,6)                          | 59,6 (51,9; 67,1)             | 38,0 (28,1; 48,8)                   | 51,2 (40,1; 62,1)            |
| Poměr šancí (95% CI)    | 1,28 (0,83; 1,99)                          |                               | 0,59 (0,32; 1,06)                   |                              |
| Hodnota p               | 0,32                                       |                               | 0,097                               |                              |

CI = confidence interval, interval spolehlivosti, FOLFIRI = irinotekan a infuze 5-FU/FA, ORR = objective response rate, četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS = overall survival time- celková doba přežití, PFS = progression-free survival time, doba přežívání bez progresse

U populace s mutací KRAS divokého typu ve studii CALGB/SWOG 80405 (n=1 137) nebyla prokázána superiorita cetuximabu plus chemoterapie oproti bevacizumabu plus chemoterapie na základě průběžné analýzy. Pro vhodné vyhodnocení těchto dat jsou nutné analýzy populace s mutací genu RAS divokého typu.

- CA225006: Tato randomizovaná klinická studie s pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli úvodně pro metastatické onemocnění léčeni kombinací oxaliplatinu s fluoropyrimidinem, srovnávala kombinaci cetuximabu a irinotekanu (648 pacientů) se samotným irinotekánem (650 pacientů). Po progresi onemocnění byla zahájena léčba látkami zacílenými na EGFR u 50 % pacientů v režimu léčby irinotekánem v monoterapii.

V celkové populaci bez ohledu na stav mutace genu KRAS byly výsledky hlášené pro cetuximab plus irinotekan (648 pacientů) vs. irinotekan v monoterapii (650 pacientů) následující: střední celková doba přežívání (OS) 10,71 vs. 9,99 měsíců (HR 0,98), střední doba přežívání bez progresse (PFS) 4,0 vs. 2,6 měsíců (HR 0,69) a objektivní odpověď (ORR) 16,4 % vs. 4,2 %.

S ohledem na stav mutace genu KRAS byly vzorky nádorové tkáně dostupné pouze od 23 % pacientů (300 z 1 298 pacientů). U populace hodnocené na KRAS mělo 64 % pacientů (192) nádory exprimující gen KRAS divokého typu a 108 pacientů mělo KRAS mutace. Na základě těchto údajů, a jelikož nebylo provedeno žádné nezávislé ověření zobrazovacích údajů, jsou výsledky související se stavem mutace považovány za neinterpretovatelné.

- EMR 62 202-007: Tato randomizovaná klinická studie s pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, u kterých selhala léčba irinotekánem jako poslední léčba metastatického onemocnění před zařazením do studie, srovnávala léčbu kombinací cetuximabu a irinotekanu (218 pacientů) s monoterapií cetuximabem (111 pacientů).

Kombinovaná léčba cetuximabem a irinotekánem v porovnání s cetuximabem podávaným samostatně snížila celkové riziko progresse onemocnění o 46 % a výrazně zvýšila četnost

objektivních odpovědí. V randomizované studii nedosáhlo prodloužení celkové doby přežívání statistické významnosti; avšak v následné léčbě dostávalo téměř 50 % pacientů ve skupině s cetuximabem podávaným samostatně po progresi onemocnění kombinaci cetuximabu a irinotekanu, což mohlo ovlivnit výsledky celkové doby přežívání.

### Cetuximab jako samostatná látka

- CA225025: Tato randomizovaná klinická studie s pacienty s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli předtím pro metastatické onemocnění léčeni oxaliplatinou, irinotekanem a fluoropyrimidinem, srovnávala přidání cetuximabu jako samostatné látky k nejlepší podpůrné léčbě (BSC, *Best Supportive Care*) (287 pacientů) s nejlepší podpůrnou léčbou (285 pacientů). Podíl pacientů s nádory vykazující gen KRAS divokého typu v populaci, u které bylo možné vyhodnotit stav genu KRAS, činil 58 %.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika  | Populace vykazující gen KRAS divokého typu |             | Populace vykazující mutovaný gen KRAS |            |
|----------------------|--|-------------|---------------------------------------|------------|
|                      | Cetuximab a BSC (n=117)                    | BSC (n=113) | Cetuximab a BSC (n=81)                | BSC (n=83) |
| <b>OS</b>            |  |             |                                       |            |
| měsíce, medián       | 9,5  | 4,8         | 4,5                                   | 4,6        |
| (95% CI)             | (7,7; 10,3)                                | (4,2; 5,5)  | (3,8; 5,6)                            | (3,6; 5,5) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,552 (0,408; 0,748)                       |             | 0,990 (0,705; 1,389)                  |            |
| Hodnota p            | <0,0001                                    |             | 0,9522                                |            |
| <b>PFS</b>           |  |             |                                       |            |
| měsíce, medián       | 3,7  | 1,9         | 1,8                                   | 1,8        |
| (95% CI)             | (3,1; 5,1)                                 | (1,8; 2,0)  | (1,7; 1,8)                            | (1,7; 1,8) |
| Poměr rizik (95% CI) | 0,401 (0,299; 0,536)                       |             | 1,002 (0,732; 1,371)                  |            |
| Hodnota p            | <0,0001                                    |             | 0,9895                                |            |
| <b>ORR</b>           |  |             |                                       |            |
| %                    | 12,8                                       | 0           | 1,2                                   | 0          |
| (95% CI)             | (7,4; 20,3)                                | (-)         | (0,0; 6,7)                            | (-)        |
| Hodnota p            | <0,001                                     |             | 0,314                                 |            |

BSC = *Best Supportive Care*, nejlepší podpůrná léčba, CI = *confidence interval*, interval spolehlivosti, ORR = *objective response rate*, četnost objektivní odpovědi (pacienti s kompletní odpovědí nebo částečnou odpovědí), OS = *overall survival time*- celková doba přežití, PFS = *progression-free survival time*, doba přežívání bez progresse

### Spinocelulární karcinom hlavy a krku

Imunohistochemická detekce exprese EGFR nebyla provedena, protože více než 90 % pacientů se spinocelulárním karcinomem hlavy a krku mají nádory, které exprimují EGFR.

### Cetuximab v kombinaci s radiační terapií k léčbě lokálně pokročilého onemocnění

- EMR 62 202-006: Tato randomizovaná studie porovnávala u pacientů s lokálně pokročilým spinocelulárním karcinomem hlavy a krku kombinaci cetuximabu a radiační terapie (211 pacientů) se samostatnou radiační terapií (213 pacientů). Podávání cetuximabu bylo zahájeno jeden týden před radiační terapií a cetuximab byl podáván v dávkách popsanych v bodě 4.2 až do konce období radiační terapie.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika            | Radiační terapie a cetuximab<br>(n=211) |                   | Radiační terapie samostatná<br>(n=213) |                   |
|--------------------------------|---|-------------------|--|-------------------|
| <b>Lokoregionální kontrola</b> |   |                   |  |                   |
| měsíce, medián (95 % CI)       | 24,4                                    | (15,7; 45,1)      | 14,9                                   | (11,8; 19,9)      |
| Poměr rizik (95 % CI)          |   | 0,68 (0,52; 0,89) |  |                   |
| Hodnota p                      |   | 0,005             |  |                   |
| <b>OS</b>                      |   |                   |  |                   |
| měsíce, medián (95 % CI)       | 49,0                                    | (32,8; 69,5+)     | 29,3                                   | (20,6; 41,4)      |
| Poměr rizik (95 % CI)          |   | 0,73 (0,56; 0,95) |  |                   |
| Hodnota p                      |   | 0,018             |  |                   |
| medián pokračování, měsíce     |   | 60,0              |  | 60,1              |
| 1letá míra OS, % (95 % CI)     |   | 77,6 (71,4; 82,7) |  | 73,8 (67,3; 79,2) |
| 2letá míra OS, % (95 % CI)     |   | 62,2 (55,2; 68,4) |  | 55,2 (48,2; 61,7) |
| 3letá míra OS, % (95 % CI)     |   | 54,7 (47,7; 61,2) |  | 45,2 (38,3; 51,9) |
| 5letá míra OS, % (95 % CI)     |   | 45,6 (38,5; 52,4) |  | 36,4 (29,7; 43,1) |

CI = *confidence interval*, interval spolehlivosti, OS = *overall survival time*- celková doba přežití, „+“ znamená, že při ukončení nebylo dosaženo horního mezního limitu

U pacientů s dobrou prognózou danou stádiem nádoru, výkonnostním stavem podle Karnofského (KPS) a věkem byl přínos léčby výraznější, když byl cetuximab přidán k radiační terapii. Nebyl prokázán žádný přínos u pacientů s KPS ≤ 80 ve věku 65 let nebo starších.

Použití cetuximabu v kombinaci s chemo-radioterapií nebylo dosud přiměřeně zkoumáno. Proto dosud nebyl stanoven poměr rizika/přínosu pro tuto kombinaci.

#### Cetuximab v kombinaci s chemoterapií na bázi platiny k léčbě relabujícího a/nebo metastazujícího onemocnění

- EMR 62 202-002: Tato randomizovaná studie porovnávala u pacientů s relabujícím a/nebo metastazujícím spinocelulárním karcinomem hlavy a krku, kterým zatím nebyla podávána chemoterapie k léčbě tohoto onemocnění, kombinaci cetuximabu a cisplatinu nebo karboplatinu s infuzí fluoruracilu (222 pacientů) se stejnou chemoterapií podávanou samostatně (220 pacientů). Léčba ve skupině s cetuximabem se skládala z až 6 cyklů chemoterapie na bázi platiny v kombinaci s cetuximabem, po kterých následovala až do progresse onemocnění udržovací terapie cetuximabem.

Údaje o účinnosti získané v této studii jsou shrnuty v následující tabulce:

| Proměnná/statistika      | Cetuximab a CTX<br>(n=222) | CTX<br>(n=220)       |
|--------------------------|----------------------------|----------------------|
| <b>OS</b>                |                            |                      |
| měsíce, medián (95 % CI) | 10,1 (8,6; 11,2)           | 7,4 (6,4; 8,3)       |
| Poměr rizik (95 % CI)    |                            | 0,797 (0,644; 0,986) |
| Hodnota p                |                            | 0,0362               |
| <b>PFS</b>               |                            |                      |
| měsíce, medián (95 % CI) | 5,6 (5,0; 6,0)             | 3,3 (2,9; 4,3)       |
| Poměr rizik (95 % CI)    |                            | 0,538 (0,431; 0,672) |
| Hodnota p                |                            | < 0,0001             |
| <b>ORR</b>               |                            |                      |
| % (95 % CI)              | 35,6 (29,3; 42,3)          | 19,5 (14,5; 25,4)    |
| Hodnota p                |                            | 0,0001               |

CI = *confidence interval*, interval spolehlivosti, CTX = *platinum-based chemotherapy*, chemoterapie na bázi platiny, ORR = *objective response rate*, četnost objektivních odpovědí, OS = *overall survival time*- celková doba přežití, PFS = *progression-free survival time*, doba přežívání bez progresse

U pacientů s dobrou prognózou danou stádiem nádoru, výkonnostním stavem podle Karnofského (KPS) a věkem byl přínos léčby výraznější, když byl cetuximab přidán k chemoterapii na bázi platiny. Na rozdíl od doby přežívání bez progresse nebyl v celkové době přežívání prokázán žádný přínos u pacientů s KPS ≤ 80 ve věku 65 let nebo starších.



## Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s cetuximabem u všech podskupin pediatrické populace v indikaci adenokarcinomu tračníku a rekta a orofaryngeálního, laryngeálního nebo nasálního epitelového karcinomu (s výjimkou nasofaryngeálního karcinomu nebo lymfoepiteliomu, informace o použití u dětí viz bod 4.2).

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika cetuximabu byla hodnocena v klinických studiích při podávání cetuximabu v monoterapii nebo v kombinaci se současně podávanou chemoterapií nebo radiační léčbou. Při podávání intravenózních infuzí cetuximabu v dávkách 5 až 500 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu jednou týdně byla u pacientů prokázána farmakokinetika závislá na dávce.

Při podávání cetuximabu v úvodní dávce 400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu byl průměrný distribuční objem přibližně stejný jako vaskulární prostor (2,9 l/m<sup>2</sup> v rozmezí mezi 1,5 až 6,2 l/m<sup>2</sup>). Průměrná hodnota C<sub>max</sub> (± standardní odchylka) byla 185±55 mikrogramů/ml. Průměrná clearance byla 0,022 l/h na m<sup>2</sup> tělesného povrchu. Cetuximab má dlouhý poločas vylučování s hodnotami od 70 do 100 hodin při cílové dávce.

Sérové koncentrace cetuximabu dosáhly stabilních hodnot po třech týdnech podávání cetuximabu v monoterapii. Průměrné maximální koncentrace cetuximabu byly 155,8 mikrogramů/ml v týdnu 3 a 151,6 mikrogramů/ml v týdnu 8, zatímco odpovídající průměrné minimální koncentrace byly 41,3 mikrogramů/ml v týdnu 3 a 55,4 mikrogramů/ml v týdnu 8. V klinické studii, ve které byl cetuximab podáván v kombinaci s irinotekanem, byly průměrné minimální hladiny cetuximabu 50,0 mikrogramů/ml v týdnu 12 a 49,4 mikrogramů/ml v týdnu 36.

Bylo popsáno několik mechanismů, které mohou pomáhat v metabolismu protilátek. Všechny tyto mechanismy zahrnují biodegradaci protilátek na menší molekuly, tj. malé peptidy nebo aminokyseliny.

#### Farmakokinetické vlastnosti u zvláštních skupin pacientů

Sjednocená analýza všech klinických studií ukázala, že farmakokinetické vlastnosti cetuximabu nejsou ovlivněny rasou, věkem, pohlavím a funkčním stavem ledvin nebo jater.

Dosud byly prováděny klinické studie pouze u pacientů s odpovídající funkcí ledvin a jater (sérový kreatinin ≤ 1,5 násobku, transaminázy ≤ 5 násobku a bilirubin ≤ 1,5 násobku horního limitu normální hodnoty).

## Pediatrická populace

V klinické studii fáze I byl cetuximab podáván pediatrickým pacientům (1-18 let) s refraktorními solidními nádory v kombinaci s irinotekanem. Farmakokinetické výsledky byly srovnatelné s výsledky u dospělých.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Na dávkách závislé změny kůže, které se začaly objevovat při podávání dávek odpovídajících dávkám používaným u lidí, byly hlavním nálezem pozorovaným ve studiích toxicity u opic makaků cynomolgus (studie sledující chronickou toxicitu při opakovaných dávkách a studie sledující embryo-fetální vývoj).

Studie sledující embryo-fetální toxicitu u opic makaků cynomolgus neodhalila žádné známky teratogenicity. V závislosti na dávce byla však pozorována zvýšená incidence potratů.

Neklinické údaje o genotoxicitě a lokální toleranci včetně náhodného podání jinou cestou než dle určené infuze neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Nebyly provedeny žádné speciální studie u zvířat, které by stanovily kancerogenní potenciál cetuximabu nebo které by stanovily jeho účinky na plodnost mužů a žen.

Studie sledující toxicitu při současném podávání cetuximabu a chemoterapeutických látek nebyly provedeny.

Dosud nejsou k dispozici žádné neklinické údaje o účinku cetuximabu na hojení ran. Avšak v předklinických modelových studiích procesu hojení ran prokázaly EGFR selektivní inhibitory tyrosinkinázy účinky na zpomalení hojení ran.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Chlorid sodný  
Glycin  
Polysorbát 80  
Monohydrát kyseliny citronové  
Hydroxid sodný  
Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky.

Chemická a fyzikální stabilita přípravku Erbitux 5 mg/ml po otevření před použitím byla prokázána na dobu 48 hodin při teplotě 25 °C, pokud je roztok připraven podle popisu v bodě 6.6.

Erbitux neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační nebo bakteriostatické látky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání po otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

20 ml nebo 100 ml roztoku v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (halobutylová pryž) a uzávěrem (hliník/polypropylen).

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti injekčních lahviček.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Erbitux může být podáván pomocí infuze po spádu, infuzní pumpou nebo injekční pumpou. Při infuzi musí být použita samostatná infuzní hadička a ta musí být na konci infuze propláchnuta sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infuzi.

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilní

- s polyethylenovými (PE), ethylvinylacetátovými (EVA) nebo polyvinylchloridovými (PVC) vaky,
- s polyethylenovými (PE), polyuretanovými (PUR), ethylvinylacetátovými (EVA), polyolefinovými termoplastickými (TP) nebo polyvinylchloridovými (PVC) infuzními sety,
- s polypropylenovými (PP) injekčními stříkačkami pro injekční pumpu.

Opatrnost musí být věnována zajištění aseptické manipulace během přípravy roztoku.

Erbitux 5 mg/ml musí být připravován následujícím způsobem:

- Pro podání pomocí infuzní pumpy nebo infuze po spádu (rozředěný sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)): Vezměte infuzní vak vhodné velikosti s roztokem sterilního chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Z infuzního vaku odstraňte odpovídající objem roztoku chloridu sodného vhodnou sterilní injekční stříkačkou s jehlou. Vezměte sterilní injekční stříkačku a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Injikujte Erbitux do připraveného infuzního vaku. Opakujte tento postup, dokud nedosáhnete vypočteného objemu. Připojte infuzní hadičku a před zahájením infuze ji naplňte rozředěným přípravkem Erbitux. Pro aplikaci použijte infuzi po spádu nebo infuzní pumpu. Nastavte a kontrolujte rychlost podle instrukcí uvedených v bodě 4.2.
- Pro podání pomocí infuzní pumpy nebo infuze po spádu (nerozředěný): Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Vezměte sterilní injekční stříkačku (minimální obsah 50 ml) a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Injikujte Erbitux do prázdného sterilního kontejneru nebo vaku. Opakujte tento postup, dokud nedosáhnete vypočteného objemu. Připojte infuzní hadičku a před zahájením infuze ji naplňte přípravkem Erbitux. Nastavte a kontrolujte rychlost podle instrukcí uvedených v bodě 4.2.
- Pro podání pomocí injekční pumpy: Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Vezměte vhodnou sterilní injekční stříkačku a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Odstraňte jehlu a vložte stříkačku do injekční pumpy. Napojte infuzní hadičku na stříkačku, nastavte a kontrolujte rychlost infuze podle instrukcí uvedených v bodě 4.2 a zahajte infuzi po předchozím naplnění hadičky přípravkem Erbitux nebo sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). V případě potřeby opakujte tento postup, dokud není podán vypočtený objem roztoku.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 29. 6. 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 6. 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

MM.RRRR

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ  
A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Německo

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

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Erbitux 5 mg/ml infuzní roztok  
cetuximabum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 100 mg (5 mg/ml).  
Jedna 100ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 500 mg (5 mg/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, glycin, polysorbát 80, monohydrát kyseliny citronové, hydroxid sodný a voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok  
1 injekční lahvička o obsahu 100 mg/20 ml  
1 injekční lahvička o obsahu 500 mg/100 ml

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.  
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

Použitelné do:

#### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Erbitux 5 mg/ml infuzní roztok  
cetuximabum  
Intravenózní podání.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

Použitelné do:

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

100 mg/20 ml  
500 mg/100 ml

**6. JINÉ**

Uchovávejte v chladničce.

Merck Europe B.V.  
1082 MA Amsterdam  
Nizozemsko

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Erbitux 5 mg/ml infuzní roztok** cetuximabum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Erbitux a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Erbitux používat
3. Jak se přípravek Erbitux používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Erbitux uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Erbitux a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Erbitux**

Přípravek Erbitux obsahuje monoklonální protilátku cetuximab. Monoklonální protilátky jsou bílkoviny, které specificky rozpoznávají jiné specifické bílkoviny označované jako antigeny a vážou se na ně. Cetuximab se váže na receptor epidermálního růstového faktoru (EGFR), což je antigen nacházející se na povrchu určitých rakovinových buněk. EGFR aktivuje bílkoviny nazývané RAS. Bílkoviny RAS hrají důležitou roli v dráze EGFR – komplexu signálních drah, který je zapojen do vzniku a progresu rakoviny. Výsledkem této vazby je, že rakovinová buňka nemůže dále přijímat zprávy, které potřebuje pro svůj růst, vývoj a metastazování.

##### **K čemu se přípravek Erbitux používá**

Přípravek Erbitux se používá k léčbě dvou různých typů nádorů:

- metastazující nádor tlustého střeva. U těchto pacientů se přípravek Erbitux používá samostatně nebo v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky.
- jistý typ karcinomu hlavy a krku (spinocelulární karcinom). U těchto pacientů se přípravek Erbitux používá v kombinaci s radiační léčbou nebo s dalšími protinádorovými přípravky.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Erbitux používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Erbitux**

Nepoužívejte přípravek Erbitux, jestliže se u Vás někdy vyskytla těžká reakce z přecitlivělosti (alergie) na cetuximab.

Před zahájením léčby metastazujícího nádoru tlustého střeva Váš lékař provede testování rakovinových buněk, aby zjistil, zda obsahují normální (divokého typu) nebo zmutované geny RAS. Jestliže Váš nádor obsahuje zmutovanou formu genů RAS, nesmíte dostávat přípravek Erbitux v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky včetně oxaliplatinu.

## **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Erbitux se poraďte se svým lékařem, jestliže Vám některá z informací není jasná.

Přípravek Erbitux může způsobit nežádoucí účinky spojené s infuzí. Tyto reakce mohou být alergické povahy. Podrobné informace si prosím přečtěte v bodu 4 pod „Nežádoucí účinky spojené s infuzí“, protože pro Vás mohou mít závažné následky, včetně život ohrožujících stavů. Tyto nežádoucí účinky se obvykle objevují během podávání infuze, během 1 hodiny po podání nebo i po uplynutí této doby. Aby mohly být časné známky těchto nežádoucích účinků rozpoznány, bude Váš zdravotní stav v průběhu podávání každé infuze přípravku Erbitux a nejméně jednu hodinu po jejím podání pravidelně kontrolován.

Jestliže jste alergický(á) na červené maso, kousnutí klíštěte nebo jestliže jste měl(a) pozitivní výsledky na některé protilátky (v testu), je pravděpodobnější, že se u Vás vyskytnou závažné alergické reakce. Váš lékař s Vámi probere vhodná opatření.

Erbitux může způsobovat nežádoucí účinky týkající se kůže. Váš lékař se s Vámi poradí, zda je potřeba u Vás přijmout preventivní opatření nebo zahájit včasnou léčbu. Přečtěte si také podrobnější informace v bodu 4 „Nežádoucí účinky týkající se kůže“, jelikož některé kožní reakce mohou mít pro Vás závažné následky, včetně život ohrožujících stavů.

Jestliže máte problémy se srdcem, Váš lékař bude zvažovat, zda můžete dostávat přípravek Erbitux v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky, zejména v případě, že je Vám 65 let a více.

Erbitux může způsobovat nežádoucí účinky týkající se zraku. Informujte svého lékaře, jestliže máte akutní nebo zhoršující se potíže se zrakem, jako například rozmazané vidění, bolest oka, červené oči a/nebo závažně suché oči, pokud jste měl(a) takové problémy v minulosti nebo pokud používáte kontaktní čočky. Váš lékař s Vámi probere možnost konzultace s odborným lékařem.

Když jste léčeni přípravkem Erbitux v kombinaci s protinádorovými přípravky včetně platiny, je více pravděpodobné, že budete mít snížený počet bílých krvinek. Váš lékař bude proto sledovat stav Vaší krve a Váš celkový stav na známky infekce (vizte také část „Nežádoucí účinky při kombinaci s dalšími protinádorovými léčbami“ v bodě 4).

Když jste léčeni přípravkem Erbitux v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky včetně fluoropyrimidinů, může být více pravděpodobné, že se u Vás dostaví problémy se srdcem, které mohou být život ohrožující. Váš lékař s Vámi prodiskutuje, zda budete případně potřebovat zvláštní sledování (vizte také část „Nežádoucí účinky při kombinaci s dalšími protinádorovými léčbami“ v bodě 4).

## **Děti a dospívající**

Neexistuje žádné relevantní použití přípravku Erbitux u dětí a dospívajících.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Erbitux**

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

## **Těhotenství**

Informujte svého lékaře, pokud jste těhotná nebo pokud neužíváte spolehlivou antikoncepci (nejste-li si jistá, promluvte si s Vaším lékařem). Váš lékař s Vámi pak prodiskutuje rizika a výhody použití přípravku Erbitux v těchto situacích.

## **Kojení**

Během doby, kdy budete léčena přípravkem Erbitux a dva měsíce po poslední dávce nekojte své dítě.

## **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Neříd'te dopravní prostředky a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud se u Vás objeví příznaky související s léčbou, které ovlivní Vaši schopnost koncentrace a reakce.

### **3. Jak se přípravek Erbitux používá**

Vaši léčbu přípravkem Erbitux bude kontrolovat lékař, který má zkušenosti s používáním protinádorových léčivých přípravků. V průběhu každé infuze a minimálně 1 hodinu po ukončení infuze bude Váš zdravotní stav pravidelně kontrolován, aby bylo možné zachytit časné známky nežádoucích účinků spojených s infuzí.

#### **Úvodní léčba**

Před podáním první dávky dostanete přípravek proti alergii, aby bylo sníženo riziko alergické reakce. Váš lékař rozhodne, zda je tato úvodní léčba nutná u následujících dávek.

#### **Dávkování a podávání**

Přípravek Erbitux se obvykle podává jako (kapací) infuze do žíly jednou týdně. Váš lékař provede výpočet správné dávky přípravku Erbitux, která Vám bude podána, protože tato dávka závisí na Vašem tělesném povrchu. První dávka (400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) je aplikována v infuzi po dobu přibližně 2 hodin rychlostí nepřesahující 5 mg/min. Každá následující dávka (250 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) je aplikována v infuzi během přibližně 1 hodiny rychlostí nepřesahující 10 mg/min.

Podrobný návod přípravy infuze přípravku Erbitux pro Vašeho lékaře nebo zdravotní sestru je uveden na konci této příbalové informace (viz „Návod k použití“).

#### **Délka léčby**

Přípravek Erbitux se obvykle podává jako infuze jednou týdně. Délka léčby se může lišit v závislosti na Vašem onemocnění a rovněž individuálně u každého pacienta a Váš lékař Vás tudíž bude informovat o tom, jak dlouho Vám bude přípravek Erbitux podáván.

#### **Kombinace s dalšími protinádorovými léčbami**

Pokud užíváte přípravek Erbitux v kombinaci s jinými protinádorovými přípravky, musí být tyto přípravky podány nejméně 1 hodinu po ukončení infuze s přípravkem Erbitux.

Pokud užíváte přípravek Erbitux v kombinaci s radiační léčbou, léčba přípravkem Erbitux se obvykle zahajuje jeden týden před radiační léčbou.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Hlavní nežádoucí účinky přípravku Erbitux jsou nežádoucí účinky spojené s infuzí a nežádoucí účinky týkající se kůže:

## Nežádoucí účinky spojené s infuzí

U více než 10 ze 100 pacientů se mohou vyskytnout nežádoucí účinky spojené s infuzí; u více než 1 ze 100 pacientů je pravděpodobné, že tyto nežádoucí účinky budou těžké. Takové reakce mohou mít alergickou povahu. Obvykle se objevují během podávání infuze, do 1 hodiny po podání nebo někdy i po uplynutí této doby.

**Lehké až středně těžké nežádoucí účinky spojené s infuzí zahrnují:**

- horečku
- třesavku
- závratě
- obtíže při dýchání

**Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, informujte, prosím, svého lékaře co možná nejdříve.** Váš lékař může zvážit snížení rychlosti infuze přípravku Erbitux tak, aby došlo k ústupu těchto příznaků.

**Těžké nežádoucí účinky spojené s infuzí zahrnují:**

- těžké obtíže při dýchání, které se vyvinou rychle
- vyrážku
- omdlávání
- bolest v hrudníku (příznak nežádoucího účinku na srdce)

**Pokud se u Vás objeví tyto příznaky, okamžitě informujte lékaře.** Tyto nežádoucí účinky mohou mít závažné následky, ve vzácných případech jde o život ohrožující stavy, a vyžadují okamžitou péči. V takových případech musí být léčba přípravkem Erbitux ukončena.

## Nežádoucí účinky týkající se kůže

U více než 80 ze 100 pacientů se mohou objevit nežádoucí účinky postihující kůži. U přibližně 15 ze 100 pacientů mohou být tyto nežádoucí účinky postihující kůži těžké. Většina těchto nežádoucích účinků se objeví v průběhu prvních tří týdnů léčby. Po ukončení léčby přípravkem Erbitux dojde postupem času obvykle k jejich vymizení.

Hlavní nežádoucí účinky týkající se kůže zahrnují:

- kožní změny podobné akné
- svědění
- suchou kůži
- odlupování kůže
- nadměrný růst vlasů
- poruchy nehtů, například zánět nehtového lůžka.

Ve velmi vzácných případech (mohou se vyskytovat až u 1 z 10 000 osob) může u pacientů dojít k tvorbě puchýřů nebo odlupování pokožky, což může indikovat závažné kožní reakce, nazývané „Stevensův-Johnsonův syndrom“. **Jestliže zaznamenáte takové příznaky, okamžitě informujte svého lékaře,** neboť tyto známky mohou mít závažné důsledky, včetně život ohrožujících stavů.

**Pokud zaznamenáte jiné rozsáhlé kožní změny, informujte prosím svého lékaře co možná nejdříve,** protože je možné, že bude potřeba změnit dávkování přípravku Erbitux nebo dobu mezi infuzemi. Váš lékař rozhodne, zda musí být léčba zastavena, pokud se kožní reakce objeví znovu po několika sníženích dávky.

**Okamžitě informujte lékaře, jakmile se stav postižených oblastí kůže zhorší,** zvláště v případě, kdy zaznamenáte také všeobecné známky infekce, například horečku a únavu. Tyto příznaky mohou poukazovat na kožní infekci, která může vést k závažným následkům včetně život ohrožujících stavů.



## Nežádoucí účinky týkající se plic

V méně častých případech (mohou se vyskytovat až u 1 ze 100 osob) se může objevit zánět plic (označovaný jako intersticiální plicní onemocnění), který může mít závažné důsledky, včetně život ohrožujících stavů.

**Pokud si všimnete příznaků, jako je výskyt nebo zhoršení dýchacích potíží, informujte ihned lékaře, zvláště pokud se objeví také kašel nebo horečka. Váš lékař poté rozhodne, zda bude léčba zastavena.**

## Další nežádoucí účinky

*Velmi časté nežádoucí účinky* (mohou se vyskytovat u více než 1 z 10 osob)

- záněty sliznice střeva, úst a nosu (v některých případech těžké), které u některých pacientů mohou způsobit krvácení z nosu
- pokles hladiny hořčíku v krvi
- zvýšení hladin některých jaterních enzymů v krvi

*Časté nežádoucí účinky* (mohou se vyskytovat až u 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- únava
- podráždění a zarudnutí očí
- průjem
- dehydratace, která může být způsobena průjmem nebo sníženým příjmem tekutin
- nevolnost
- zvracení
- ztráta chuti k jídlu vedoucí k úbytku tělesné hmotnosti
- snížení hladiny vápníku v krvi

*Méně časté nežádoucí účinky* (mohou se vyskytovat až u 1 ze 100)

- krevní sraženiny v žilách dolních končetin
- krevní sraženiny v plicích
- zánět očního víčka nebo oční rohovky

*Nežádoucí účinky, jejichž četnost není známa (z dostupných údajů nelze určit)*

- zánět mozkových plen (aseptická meningitida)

## Nežádoucí účinky při kombinaci s dalšími protinádorovými léčbami

Pokud dostáváte přípravek Erbitux v kombinaci s dalšími protinádorovými přípravky, některé nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit, mohou souviset také s touto kombinací nebo s dalšími léčivými přípravky. Ujistěte se, prosím, že jste si přečetli příbalovou informaci také k těmto přípravkům.

Když jste léčeni přípravkem Erbitux v kombinaci s protinádorovými přípravky včetně platiny, je více pravděpodobné, že budete mít snížený počet bílých krvinek. To může vést ke komplikacím způsobeným infekcí včetně život ohrožujících stavů, zvláště když se u Vás objeví kožní reakce, zánět sliznice střeva a úst nebo průjem. **Proto když se u Vás objeví všeobecné známky infekce, například horečka a únava, prosím okamžitě informujte lékaře.**

Jestliže dostáváte přípravek Erbitux s protinádorovým přípravkem obsahujícím fluoropyrimidiny, je více pravděpodobné že zaznamenáte následující nežádoucí účinky spojené s tímto léčivým přípravkem:

- bolest na hrudi
- srdeční infarkt
- srdeční selhání
- zarudnutí a svědění dlaní nebo chodidel, které může vést k odlupování kůže (syndrom ruky-noha)

Pokud dostáváte přípravek Erbitux v kombinaci s radiační léčbou, některé nežádoucí účinky, které se u Vás mohou objevit, mohou souviset také s touto kombinací, například:

- zánět sliznice střeva a úst
- kožní reakce obvykle způsobené radiační léčbou
- obtíže při polykání
- snížení počtu bílých krvinek

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Erbitux uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za „Použitelné do:“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Po otevření je přípravek Erbitux určený pro okamžité použití.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Erbitux obsahuje**

- Léčivou látkou je cetuximabum.  
1 ml infuzního roztoku obsahuje cetuximabum 5 mg.  
Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 100 mg.  
Jedna 100ml injekční lahvička obsahuje cetuximabum 500 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, glycin, polysorbát 80, monohydrát kyseliny citronové, hydroxid sodný a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Erbitux vypadá a co obsahuje toto balení**

Erbitux 5 mg/ml infuzní roztok je dodáván v injekčních lahvičkách o obsahu 20 ml nebo 100 ml. Jedno balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti injekčních lahviček.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

## Výrobce

Merck Healthcare KGaA  
Frankfurter Straße 250  
64293 Darmstadt  
Německo

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM.RRRR.**

## Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře nebo zdravotnické pracovníky:

## Návod k použití

Erbitux může být podáván v infuzi po spádu, infuzní pumpou nebo injekční pumpou. Protože je Erbitux kompatibilní pouze se sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na injekci, nesmí být mísen s dalšími intravenózně podávanými léky. Při infuzi musí být použita samostatná infuzní hadička a ta musí být na konci infuze propláchnuta sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na infuzi.

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilní

- s polyethylenovými (PE), ethylvinylacetátovými (EVA) nebo polyvinylchloridovými (PVC) vaky,
- s polyethylenovými (PE), polyuretanovými (PUR), ethylvinylacetátovými (EVA), polyolefinovými termoplastickými (TP) nebo polyvinylchloridovými (PVC) infuzními sety,
- s polypropylenovými (PP) injekčními stříkačkami pro injekční pumpu.

Erbitux 5 mg/ml je chemicky a fyzikálně stabilní při teplotě 25°C po dobu až 48 hodin, pokud je roztok připraven níže uvedeným způsobem. Avšak protože neobsahuje žádné antimikrobiální konzervační prostředky nebo bakteriostatické látky, je určený pro okamžité použití. Je třeba zajistit aseptické zacházení při přípravě infuze. Erbitux 5 mg/ml musí být připravován následujícím způsobem:

- Pro podání pomocí infuzní pumpy nebo infuze po spádu (rozředěný sterilním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %)): Vezměte infuzní vak vhodné velikosti s roztokem sterilního chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Z infuzního vaku odstraňte odpovídající objem roztoku chloridu sodného vhodnou sterilní injekční stříkačkou s jehlou. Vezměte sterilní injekční stříkačku a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Injikujte Erbitux do připraveného infuzního vaku. Opakujte tento postup, dokud nedosáhnete vypočteného objemu. Připojte infuzní hadičku a před zahájením infuze ji naplňte rozředěným přípravkem Erbitux. Pro aplikaci použijte infuzi po spádu nebo infuzní pumpu. První dávka (400 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) je aplikována v infuzi po dobu přibližně 2 hodin rychlostí nepřesahující 5 mg/min. Každá následující dávka (250 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu) je aplikována v infuzi během přibližně 1 hodiny rychlostí nepřesahující 10 mg/min.
- Pro podání pomocí infuzní pumpy nebo infuze po spádu (nerozředěný): Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Vezměte sterilní injekční stříkačku (minimální obsah 50 ml) a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Injikujte Erbitux do prázdného sterilního kontejneru nebo vaku. Opakujte tento postup, dokud

nedosáhnete vypočteného objemu. Připojte infuzní hadičku a před zahájením infuze ji naplňte přípravkem Erbitux. První dávka ( $400 \text{ mg/m}^2$  tělesného povrchu) je aplikována v infuzi po dobu přibližně 2 hodin rychlostí nepřesahující  $5 \text{ mg/min}$ . Každá následující dávka ( $250 \text{ mg/m}^2$  tělesného povrchu) je aplikována v infuzi během přibližně 1 hodiny rychlostí nepřesahující  $10 \text{ mg/min}$ .

- Pro podání pomocí injekční pumpy: Vypočítejte požadovaný objem přípravku Erbitux. Vezměte vhodnou sterilní injekční stříkačku a nasadte na ni vhodnou jehlu. Natáhněte požadovaný objem přípravku Erbitux z injekční lahvičky. Odstraňte jehlu a vložte stříkačku do injekční pumpy. Napojte infuzní hadičku na stříkačku, nastavte a kontrolujte rychlost infuze podle instrukcí uvedených v bodě 4.2 a zahajte infuzi po předchozím naplnění hadičky přípravkem Erbitux nebo sterilním roztokem chloridu sodného  $9 \text{ mg/ml}$  ( $0,9 \%$ ). Opakujte tento postup, dokud není podán vypočtený objem roztoku. První dávka ( $400 \text{ mg/m}^2$  tělesného povrchu) je aplikována v infuzi po dobu přibližně 2 hodin rychlostí nepřesahující  $5 \text{ mg/min}$ . Každá následující dávka ( $250 \text{ mg/m}^2$  tělesného povrchu) je aplikována v infuzi během přibližně 1 hodiny rychlostí nepřesahující  $10 \text{ mg/min}$ .