

Кратка характеристика на продукта

1. Търговско име на лекарствения продукт

Erbitux 2 mg/ml solution for infusion
Ербитукс 2 mg/ml инфузионен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 2 mg cetuximab.
Всеки флакон съдържа 50 ml.

Cetuximab е химерно моноклонално IgG₁ антитяло, получено в клетъчна линия на бозайник (Sp2/0) чрез рекомбинантна ДНК технология.

За помощните вещества вж. т. 6.1.

3. Лекарствена форма

Инфузионен разтвор

Ербитукс е безцветен разтвор, който може да съдържа белезникави и аморфни частици, свързани с продукта.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Ербитукс в комбинация с irinotecan се прилага за лечение на пациенти с метастатичен колоректален карцином, експресиращ рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR), след неуспех на съдържаща irinotecan цитотоксична терапия.

4.2 Дозировка и начин на употреба

Препоръчва се определяне експресията на EGFR да се извършва в лабораторни условия от квалифицирани специалисти като се използва валидиран метод на изследване (вж. т.5.1).

Ербитукс трябва да се прилага под наблюдението на лекар с нужната квалификация за употреба на антинеопластични лечебни продукти. Изисква се пряко наблюдение по време на инфузията и поне един час след приключването ѝ. Необходимо е да се осигури апаратура за възстановяване на жизнените функции.

Преди първата инфузия, пациентът трябва да получи премедикация с антихистаминов препарат. Тази премедикация се препоръчва преди всяка следваща инфузия.

Ербитукс се прилага веднъж седмично. Първоначалната доза е 400 mg cetuximab на m² телесна повърхност. Всяка следваща седмична доза е по 250 mg/m².

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВООПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11816/09.12.07	
Др. № 15/09.11.05 СРОТЕВМ7-В	



При дозиране едновременно с irinotecan, да се има предвид информацията за този лекарствен продукт. Обикновено, irinotecan се прилага в същата доза, прилагана в последните цикли на предхождания режим, съдържащ irinotecan. При всички случаи, обаче, трябва да се съблюдават препоръките за промяна на дозата на irinotecan съгласно информацията за този лекарствен продукт. Irinotecan не трябва да се прилага по-рано от 1 час след приключване на инфузията на cetuximab.

Препоръчва се лечението с cetuximab да продължи докато не настъпи прогресия на основното заболяване.

Ербитукс се прилага интравенозно чрез вътрешно филтриране с инфузионна помпа, по капков метод или инжекционна помпа (за начина на употреба вж.т. 6.6).

Препоръчва се първата инфузия да се извърши в продължение на 120 минути. За следващите седмични дози препоръчителния инфузионен период е 60 минути. Максималната инфузионна скорост не трябва да превишава 5ml/min.

Специални случаи

Досега са изследвани само пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция (вж.т. 4.4).

Досега не е проучено действието на cetuximab при пациенти с установени хематологични заболявания (вж. т.4.4).

Не се изисква адаптиране на дозата при възрастни, но опитът е ограничен при пациенти над 75 годишна възраст.

4.3 Противопоказания

Ербитукс е противопоказан при пациенти с известни (3 или 4 степен) реакции на свръхчувствителност към cetuximab.

За допълнителните противопоказания на irinotecan се отнасяйте към информацията за този лекарствен продукт.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба

Реакции на свръхчувствителност

Ако при пациента се наблюдава лека или средна (1 или 2 степен; Национален Онкологичен Институт на САЩ – Общи Критерии за Токсичност, NCI-CTC) реакция на свръхчувствителност, инфузионната скорост може да бъде намалена. Препоръчва се поддържането на тази по-ниска инфузионна скорост при всички последващи инфузии.

Тежки реакции на свръхчувствителност (3 или 4 степен) са съобщавани при



пациенти, лекувани с cetuximab (вж. т.4.8). Симптомите обикновено се проявяват по време на първата инфузия или до 1 час след края ѝ, но могат да се проявят и след няколко часа. Препоръчително е да се предупреждават пациентите за възможността от такава късна проява и да се инструктират да се свържат с лекаря си ако се появят симптоми на свръхчувствителност. Появата на тежка реакция на свръхчувствителност изисква незабавно и трайно преустановяване на терапията с cetuximab и спешна лекарска намеса.

Специално внимание трябва да се обръща на пациенти с влошено общо състояние и предшестващо сърдечно-белодробно заболяване.

Диспнея

Диспнея може да се появи по време на инфузия на cetuximab като част от реакция на свръхчувствителност, но също така е наблюдавана след няколкоседмична терапия, вероятно свързана с подлежащо заболяване (вж. т. 4.8). При възрастни пациенти, с влошено общо състояние и подлежащи белодробни заболявания, има по-голям риск от диспнея, която може да бъде в тежка форма и/или продължителна.

Ако пациентите развият диспнея по време на лечението с cetuximab, се препоръчва да бъдат изследвани по подходящ начин за прогресиращи белодробни заболявания. Съобщени са и единични случаи на интерстициални белодробни болести с неизяснена причинно-следствена връзка с cetuximab.

Кожни реакции

Ако пациентът развие тежка кожна реакция (3 степен; NCI-CTC), терапията с cetuximab трябва да се прекрати. Лечението може да се поднови само ако реакцията премине във 2 степен (вж. т. 4.8).

Ако тежката кожна реакция се е появила за първи път, лечението може да се възобнови без промяна в дозовия режим.

При втора и трета поява на тежки кожни реакции, лечението с cetuximab трябва отново да се преустанови. То може да се възобнови само при по-ниска доза (200 mg/m^2 телесна повърхност след втората поява и 150 mg/m^2 след третата поява), ако реакцията е преминала във 2 степен.

Ако тежките кожни реакции се проявят за четвърти път или не преминат във 2 степен по време на прекъсване на лечението, се налага окончателно прекратяване на лечението с cetuximab.

Специални случаи

Досега са изследвани само пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция (серумен креатинин ≤ 1.5 пъти, трансаминази ≤ 5 пъти и билирубин ≤ 1.5 пъти от горната граница на нормалните стойности).



Действието на cetuximab не е изследвано при пациенти с един или повече от следните лабораторни параметри:

- хемоглобин < 9g/dl;
- брой левкоцити < 3000/mm³
- абсолютен брой на неутрофили < 1500/mm³
- брой тромбоцити < 100000/mm³

Безопасността и ефективността на cetuximab при деца все още не е установена.

Опитът е ограничен при използване на cetuximab в комбинация с лъчетерапия при колоректален карцином.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Няма доказателства, че профилът на безопасност на cetuximab се влияе от irinotecan или обратно.

Официално проучване на взаимодействието е показало, фармакокинетичните характеристики на cetuximab остават непроменени след съпътстващо приложение на единична доза irinotecan (350 mg/m² телесна повърхност). Аналогично, фармакокинетиката на irinotecan не се променя, когато се прилага съвместно с cetuximab.

Други официални проучвания за взаимодействия с cetuximab при хора не са извършвани.

4.6 Бременност и кърмене

Рецепторът за епидермален растежен фактор (EGFR) е свързан с ембрионалното развитие. Установено е, че и други IgG₁ антитела преминават плацентарната бариера. Няма изследвания върху животни или достатъчно данни за приложение по време на бременност или кърмене. Решително се препоръчва Erbitux да се прилага по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Препоръчва се жените да не кърмят по време на лечение с Erbitux, както и в течение на 1 месец след последната доза, тъй като не е известно дали cetuximab преминава в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за влиянието върху способността за шофиране и работа с машини. Ако пациентите наблюдават свързани с лечението симптоми, влияещи на способността им да се концентрират и реагират, се препоръчва да не шофират или да не работят с машини до прекратяване на влиянието.



4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции, посочени в тази точка, се отнасят до cetuximab.

Няма доказателства, че профилът на безопасност на cetuximab се влияе от Irinotecan и обратно. В комбинация с irinotecan, допълнително докладвани нежелани реакции са очакваните при терапия с irinotecan (като диария 72%, гадене 55%, повръщане 41%, възпаление на мукозата, напр. стоматит 26%, висока температура 33%, левкопения 25%, алоpecia 22%). Затова се отнасят към продуктовата информация за irinotecan.

Като цяло не са наблюдавани клинично свързани разлики между двата пола.

Заболявания на имунната система

Чести (>1/100, <1/10)

При около 5% от пациентите, по време на лечение с cetuximab могат да се появят реакции на свръхчувствителност; приблизително половината от тях са тежки.

Леки или умерени реакции (1 или 2 степен) включват симптоми като висока температура, втрисане, гадене, обрив или диспнея. Тежки реакции на свръхчувствителност (3 или 4 степен) обикновено се появяват по време или до 1 час след първоначалната инфузия на cetuximab. Симптомите включват бърза поява на обструкция на дихателните пътища (бронхоспазъм, хрипове, дрезгав глас, затруднен говор), уртикария и/или понижаване на кръвното налягане.

За мерките при тези реакции вж. т.4.4.

Нарушения в метаболизма и храненето

Честотата не е установена (не може да се определи от наличните данни)

Има съобщения за хипомагнезиемия.

Зрителни нарушения

Чести (>1/100, <1/10)

При около 5% от пациентите може да се появи конюнктивит.

Дихателни, гръдни и нарушения на медиастинума

Много чести (>1/10)

При 25% от пациентите в последен стадий на колоректален карцином се наблюдава диспнея. При възрастни пациенти и при такива с влошено общо състояние или с предшествващи дихателни заболявания,



се наблюдават по-чести случаи на диспнея, понякога тежка (вж.т.4.4).

Кожни и подкожнотъканни нарушения

Много чести (>1/10)

Кожни реакции могат да се наблюдават при над 80% от пациентите; около 15% от тях са тежки. Те се проявяват главно като подобен на акне обрив и/или, по-рядко, като нокътни аномалии (напр. паронихия). Голяма част от кожните реакции се появяват през първата седмица от лечението. Те обикновено отминават, без последствия с течение на времето след спиране на лечението ако се спазва препоръчителното адаптиране на дозовия режим (вж.т.4.4). Според NCI-CTC, 2 степен кожни реакции се характеризира с обрив до 50% от телесната повърхност, докато реакциите от 3 степен засягат 50% или повече от телесната повърхност.

4.9 Предозиране

Не са наблюдавани случаи на предозиране. Все пак, досега не е наблюдавано влиянието на единични дози по-големи от 500 mg/m² телесна повърхност.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични агенти, моноклонални антитела, АТС код: L01XC06

Механизъм на действие

Cetuximab е химерно моноклонално IgG₁ антитяло, насочено срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (EGFR).

Сигналните пътища на EGFR са свързани с контрола на клетъчното оцеляване, развитие, ангиогенеза, клетъчна миграция и клетъчна инвазия/метастаза.

Cetuximab се свързва с EGFR с афинитет, който е от 5 до 10 пъти по-голям от този на ендогенните лиганди. Cetuximab блокира свързването на ендогенни EGFR лиганди, като по този начин инхибира функцията на рецептора. Впоследствие cetuximab индуцира интернализация на EGFR, което би могло да доведе до т.нар. down-регулация на EGFR. Cetuximab насочва и цитотоксичните имунни ефекторни клетки към EGFR- експресиращите туморни клетки (антитяло-зависима, клетъчно-медирана цитотоксичност, ADCC).

Фармакодинамични ефекти

Както при in vitro така и при in vivo изследванията, cetuximab инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза на човешки туморни клетки.



експресиращи EGFR. In vitro cetuximab потиска образуването на ангиогенни фактори от туморните клетки и блокира ендотелиалната клетъчна миграция. In vivo cetuximab инхибира експресията на ангиогенните фактори от туморните клетки и предизвиква намаляване на туморната нео-васкуларизация и метастаза.

Имуногенност

Образуването на човешки антихимерни антитела (HACA) е характерен ефект за целия клас моноклонални химерни антитела. Настоящите данни за развитието на HACA са оскъдни. Като цяло измерими HACA титри са забелязани в 3.7% от изследваните пациенти, като случаите варират от 0% до 8.5% в целевото индикационно проучване.

Засега няма окончателни данни за неутрализиращия ефект на HACA върху cetuximab. Появата на HACA не е свързана с реакциите на свръхчувствителност или който и да е нежелан ефект на cetuximab.

Клинична ефикасност

За имунохистохимично определяне експресията на EGFR в туморния материал е използвано диагностично проучване (EGFR pharmDx). Счита се, че туморът е EGFR-положителен ако се идентифицира една оцветена клетка. Около 80% от клинично изследваните пациенти с метастатичен колоректален карцином, са показали EGFR-експресиращ тумор и затова се счита, че лечението с cetuximab е подходящо за тях. Ефикасността и безопасността на cetuximab не са документирани при EGFR-отрицателни тумори.

Комбинираната терапия на cetuximab и irinotecan е проучена в 2 клинични изследвания. Общо 356 пациенти с EGFR-експресиран метастатичен колоректален карцином, за които цитотоксичната терапия с irinotecan наскоро се е оказала неуспешна и които са показали минимум 60 статус по Карновски, но по-голямата част от които са имали статус по Карновски ≥ 80 , са получили комбинирано лечение.

- EMR 62 202-007: Това рандомизирано проучване сравнява комбинацията на cetuximab и irinotecan (218 пациенти) с монотерапия с cetuximab (111 пациенти). При комбинираната терапия irinotecan е приложен както следва: 125 mg/m^2 телесна повърхност седмично за 4 седмици, последвано от 2 седмици почивка, или 180 mg/m^2 на всеки две седмици, или 350 mg/m^2 на всеки 3 седмици, или модифицирани дози според препоръките за дозиране, дадени в листовката на irinotecan. Над половината пациенти са третирани с доза от 180 mg/m^2 на всеки две седмици. Пациенти, на монотерапия с cetuximab, при които е наблюдавано прогресиране на заболяването, е предложено продължаване на терапията с cetuximab, комбинирана със същия режим irinotecan, към който те са станали рефрактерни.



- IMCL CP02-9923: Това единично проучване изследва комбинираната терапия при 138 пациенти. Почти на 90% от пациентите е приложен irinotecan при режим от 125 mg/m² телесна повърхност седмично, следван от 2 седмици пауза.

И при двете изследвания cetuximab е приложен в дози, описани в т.4.2.

Данните за ефикасност, получени в резултат на тези проучвания са обобщени в долната таблица:

Изследване	Брой	СОО		СКБ		СБП(месеци)		П (месеци)	
		n(%)	95%ДИ	n(%)	95%ДИ	средно	95%ДИ	средно	95%ДИ
Cetuximab+ irinotecan									
EMR 62 202-007	218	50(22.9)	17.5, 29.1	121 (55.5)	48.6, 62.2	4.1	2.8, 4.3	8.6	7.6, 9.6
IMCL CP02-9923	138	21(15.2)	9.7, 22.3	84 (60.9)	52.2, 69.1	2.9	2.6, 4.1	8.4	7.2, 10.3
Cetuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10.8)	5.7, 18.1	36 (32.4)	23.9, 42.0	1.5	1.4, 2.0	6.9	5.6, 9.1

ДИ = доверителен интервал; СКБ = степен на контрол на болестта (пациенти, които се повлияват напълно, частично или при които заболяването се стабилизира поне за 6 седмици); СОО = степен на обективен отговор (пациенти, които се повлияват напълно или частично); П = преживяемост; СБП = свободен от болест период

Ефикасността на комбинацията от cetuximab и irinotecan е по-голяма от тази при монотерапия с cetuximab, по отношение степента на обективен отговор (СОО), степента на контрол на болестта (СКБ) и свободния от болест период (СБП). Рандомизираното проучване не показва ефект на преживяемост (коэффициент на вероятност 0.91, p = 0.48).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на cetuximab е изследвана когато cetuximab е прилаган като монотерапия или в комбинация със съпътстваща химиотерапия или радиотерапия в клинични проучвания. Интравенозни инфузии на cetuximab показаха дозово-зависима фармакокинетика при седмични дози между 5 до 500 mg/m² телесна повърхност.

Когато първоначалната доза на cetuximab е 400 mg/m² телесна повърхност средния обем на разпределение е приблизително еквивалентен на съдовото пространство (2.9 l/m² с обхват от 1.5 до 6.2 l/m²). Средно C_{max} (± стандартно отклонение) е 185±55 микрограма на милилитър. Средният клирънс е 0.022 l/h на m² телесна повърхност. Cetuximab има дълъг полуживот на елиминиране със стойности от 70 до 100 часа при целева доза.

Серумните концентрации на cetuximab достигат стабилни нива след 3 седмична монотерапия с cetuximab. Средните максимални концентрации на



cetuximab са 155.8 микрограма на ml през 3-тата седмица и 151.6 микрограма на ml през 8-мата седмица, докато съответните средни минимални концентрации са 41.3 и 55.4 микрограма на ml. При изследване, в което cetuximab се прилага в комбинация с irinotecan, средните минимални нива на cetuximab са 50.0 микрограма на ml през 12-та седмица и 49.4 микрограма на ml през 36-та седмица.

Описани са няколко биохимични пътища, които могат да допринесат за метаболизма на антителата. Всички те включват биодеградацията на антитялото до по-малки молекули, т.е. на малки пептиди или аминокиселини.

Фармакокинетика при специални случаи

Интегриран анализ на всички клинични проучвания е показал, че фармакокинетичните характеристики на cetuximab не се влияят от раса, възраст, пол, от бъбречния или чернодробен статус.

Досега са изследвани само пациенти с нормална/адекватна бъбречна и чернодробна функция (серумен креатинин ≤ 1.5 пъти, трансаминази ≤ 5 пъти и билирубин ≤ 1.5 пъти от горната граница на нормалните стойности).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Кожна токсичност е основната находка, наблюдавана при многократно изследване за токсичност с прилагане на една и съща доза на маймуни от рода *Сynomolgus* при клинично съответни нива.

Cetuximab предизвиква тежка кожна токсичност и летални усложнения при маймуни, при които кръвните нива са около 17 пъти по-големи от тези, получени при стандартен лечебен режим при хора (вж.т.4.2).

Предклиничните данни за генотоксичност и местна поносимост след случайно приложение по други начини, а не чрез инфузия, не показаха особена опасност за хората.

Не са провеждани официални изследвания върху животни за установяване карциногенния потенциал на cetuximab или за определяне на ефектите му върху плодовитостта при мъже и жени или тератогенния му потенциал.

Изследвания за токсичност при съвместно приложение на cetuximab и irinotecan не са провеждани.

Засега не съществуват предклинични данни за ефекта на анти-EGFR антителата при заздравяването на рани. Все пак, при предклиничните модели на заздравяващи рани инхибиторите на EGFR селективната тирозин киназа показват забавяне на заздравяването на рани.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества



Sodium dihydrogen phosphate	-	20 mg
Disodium phosphate	-	66 mg
Sodium chloride	-	424 mg
Water for injections	-	до 50 ml

6.2 Физико-химични несъвместимости

Тъй като липсва изследване за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

Трябва да се използва отделна инфузионна линия.

6.3 Срок на годност

2 години

Химична и физична стабилност при употреба се наблюдава за 20 часа при 25°C.

Erbitux не съдържа никакви антимикробни консерванти или бактериостатични агенти. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага след отваряне. Ако не се използва веднага, потребителят е отговорен за времето и условията на съхранение преди употреба, като го съхранява не по-дълго от 24 часа при температура от 2°C до 8°C, освен ако опаковката не е отворена при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C). Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

50 ml разтвор в един флакон (стъкло I тип) със запушалка (бромобутилова гума с тефлоново покритие) и уплътнение (алуминий).

Брой в опаковка – 1.

6.6 Препоръки при употреба

Erbitux може да се приложи по капков метод, чрез инфузионна или инжекционна помпа. За инфузията трябва да се използва отделна линия, която задължително се промива със стерилен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0.9%) в края на инфузията.

Erbitux е безцветен разтвор, който може да съдържа свързани с продукта белезникави и аморфни видими частици. Те не влияят върху качеството на продукта. Въпреки това разтвора трябва да се филтрира в инфузионната линия по време на приложението през филтър с големина на порите 0.2 или 0.22 микрометра.



Erbitux е съвместим с:

- полиетилен, етилвинилацетат или поливинилхлоридни пликчета,
- полиетиленови, етилвинилацетатни, поливинилхлоридни,
- полибутадиенови или полиуретанови инфузионни комплекти,
- полиетерсулфонови, полиамидни или полисулфонови филтри.

Когато се приготвя инфузията трябва да се осигурят асептични условия за работа.

Erbitux се приготвя както следва:

- Филтриране с инфузионна помпа или по капков метод:
Към подходяща стерилна спринцовка (минимум 50 мл) се прикрепва съответна игла. Изтегля се нужното количество Erbitux от флакона. Erbitux се прехвърля в стерилен вакуумиран контейнер или торбичка. Тази процедура се повтаря докато се достигне изчисленото количество за инфузия. Въвежда се подходящ филтър в инфузионната линия и се промива с Erbitux преди началото на инфузията. При въвеждането се използва капков метод или инфузионна помпа. Скоростта се определя и контролира така, както е обяснено в т. 4.2.
- Филтриране с инжекционна помпа: Към подходяща стерилна спринцовка (минимум 50 ml) се прикрепва съответна игла. Изтегля се нужното количество Erbitux от опаковката. Иглата се отстранява и спринцовката се поставя в инжекционната помпа. Подходящия вътрешен филтър се свързва към апликационното устройство. Инфузионната линия се свързва към спринцовката, скоростта се определя и контролира както е посочено в т. 4.2 и след промиване на линията с Erbitux се провежда инфузията. Процедурата се повтаря докато се приложи изчисления обем.

Понякога филтрите се запушват по време на инфузия. Ако това се случи, филтъра трябва да се смени.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merck KGaA,
D-64271 Darmstadt, Germany

8. Регистрационен номер: EU/1/04/281/001

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

29.06.2004

10. Дата на актуализация на текста: 13.09.2005

