

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

### **1. IME LIJEKA**

Erbitux 5mg/ml, rastvor za infuziju

INN: cetuksimab

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Svaki ml rastvora za infuziju sadrži 5 mg cetuksimaba.  
Svaka bočica od 20 ml sadrži 100 mg cetuksimaba.

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG<sub>1</sub> antitijelo koje proizvode ćelijske linije sisara (Sp2/0) putem rekombinantne DNK tehnologije.

Za punu listu ekscipijenasa vidjeti odjeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za infuziju.

Erbitux 5 mg/ml je bistar, bezbojan rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Erbitux je indikovano za terapiju pacijenata sa RAS *wild-type* metastatskim kolorektalnim karcinomom koji eksplicira receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR)

- u kombinaciji sa irinotekan-baziranom hemoterapijom,
- u prvoj liniji u kombinaciji sa FOLFOX,
- kao monoterapija kod pacijenata kod kojih je terapija oksaliplatinom i irinotekanom bila neuspješna i koji nisu tolerantni na irinotekan.

Vidjeti odjeljak 5.1

Erbitux je indikovano za terapiju pacijenata sa skvamoznim karcinomom ćelija glave i vrata

- u kombinaciji sa zračenjem lokalno uznapredovale bolesti
- u kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini za rekurentna i/ili metastaska oboljenja.

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Erbitux se mora davati pod nadzorom ljekara koji ima iskustva sa primjenom antineoplastičnih lijekova. Pomno praćenje je neophodno tokom, kao i najmanje jedan sat po završetku infuzije. Potrebno je obezbijediti dostupnost opreme za reanimaciju.

Prije prve infuzije pacijent mora primiti antihistaminsku premedikaciju i kortikosteroid najmanje jedan sat prije administracije cetuksimaba. Ova premedikacija se preporučuje i pred svaku sljedeću infuziju.

Za sve indikacije Erbitux se daje jednom sedmično. Početna doza je 400 mg cetuksimaba po m<sup>2</sup> tjelesne površine. Svaka sljedeća sedmična doza je 250 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine.

#### **Kolorektalni karcinom**

Kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom cetuksimab se koristi u kombinovanoj hemoterapiji ili kao monoterapija (vidjeti odjeljak 5.1). Preporučuje se da se detekcija RAS mutacionog statusa izvede prije prve primjene cetuksimaba, od strane laboratorije sa iskustvom koja koristi validirane metode za detekciju KRAS i NRAS (egzoni 2, 3 i 4). (vidjeti odjeljak 5.1).

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

Za istovremeno doziranje sa drugim hemoterapeutskim lijekovima, pogledati uputstvo za upotrebu ovih lijekova. Preporuke za modifikaciju doze drugih hemoterapeutskih lijekova neophodno je pratiti prema uputstvu za upotrebu ovih lijekova.

Hemoterapeutski lijekovi se ne smiju davati prije isteka jednog sata od završetka infuzije cetuksimaba.

Preporučuje se da se terapija cetuksimabom nastavi do progresije postojeće bolesti.

#### Karcinom skvamoznih ćelija glave i vrata

Kod pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom skvamoznih ćelija glave i vrata cetuksimab se koristi istovremeno sa zračenjem. Preporučuje se da se terapija cetuksimabom započne jednu sedmicu prije zračenja i da se nastavi do kraja zračenja.

Kod pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim skvamoznim karcinomom glave i vrata, cetuksimab se koristi u kombinaciji sa hemoterapijom baziranom na platini koju prati cetuksimab kao terapija održavanja do progresije bolesti (vidjeti odjeljak 5.1). Hemoterapija ne smije biti davana jedan sat po isteku infuzije cetuksimaba.

#### Primjena

Erbitux 5 mg/ml se primjenjuje intravenski, putem infuzione pumpe, gravitacionom kapaljkom ili injekcionom pumpom (za detaljne upute pogledati odjeljak 6.6).

Prva doza treba biti data polako a brzina infuzije ne smije biti veća od 5 mg/min (vidjeti odjeljak 4.4). Za početnu dozu preporučeno trajanje infuzije je 120 minuta. Za sljedeće doze preporučeno trajanje infuzije je 60 minuta. Maksimalna brzina infuzije ne smije biti veća od 10 mg/min.

#### Posebne populacijske grupe

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom bubrega i jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

Cetuksimab nije ispitan kod pacijenata sa prethodno postojećim hematološkim poremećajima (vidjeti odjeljak 4.4).

Kod odraslih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze, ali je iskustvo sa primjenom lijeka ograničeno kod pacijenata starosti 75 godina i više.

Efikasnost cetuksimaba kod pedijatrijske populacije, ispod 18 godina starosti nije utvrđena. Na osnovu izvještaja iz faze I studije, nema novih bezbjednosnih signala u pedijatrijskoj populaciji.

Nema odgovarajuće upotrebe cetuksimaba u pedijatrijskoj populaciji u odobrenim indikacijama.

### **4.3. Kontraindikacije**

Erbitux je kontraindikovan kod pacijenata sa poznatim teškim (tip 3 ili 4) alergijskim reakcijama na cetuksimab.

Upotreba lijeka Erbitux u kombinaciji sa oksaliplatin/hemoterapijom je kontraindikovana kod pacijenata sa mutacijom RAS metastatskog kolorektalnog karcinoma (mCRC), ili kod kojih RAS mCRC status nije poznat (vidjeti odjeljak 4.4.)

Prije početka kombinovane terapije moraju se uzeti u obzir kontraindikacije za hemoterapiju ili zračenje.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

#### Reakcije vezane za primjenu infuzije uključujući anafilaktičke reakcije

Ozbiljne reakcije vezane za primjenu infuzije, uključujući i anafilaktičke reakcije se često mogu desiti, a u nekim slučajevima imati i fatalan ishod. Učestalost ozbiljnih reakcija vezanih za primjenu infuzije zahtjevaju momentalan i trajan prekid terapije cetuksimabom i mogu zahtjevati urgentan tretman. Neke od ovih reakcija mogu biti anafilaktičke ili anafilaktoidne jer predstavljaju *citokin otpuštajući sindrom (CRS)*. Simptomi se mogu javiti tokom prve infuzije do nekoliko sati nakon sljedeće infuzije. Preporučuje se da se pacijent upozori na mogućnost ovakvih odgođenih događaja i uputiti ih da se

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

obrate svom ljekaru ukoliko se jave simptomi ili znakovi reakcija vezanih za primjenu infuzije. Simptomi mogu uključivati bronhospazam, urtikariju, pad ili porast krvnog pritiska, gubitak svijesti ili šok. U rijetkim slučajevima su primjećeni angina pectoris, miokardijalna infarkcija ili srčani zastoj.

Anafilaktičke reakcije se mogu desiti najranije nekoliko minuta nakon prve infuzije, tačnije, nakon što IgE antitijela reaguju sa cetuksimabom. Ovakve reakcije su, uglavnom, udružene sa bronhospazmom i urtikarijom. Mogu se desiti bez obzira na upotrebu predmedikacije.

Rizik od anafilaktičkih reakcija je mnogo veći kod pacijenata koji su alergični na crveno meso ili su iskusili ubod krpelja ili imaju pozitivne rezultate testa na IgE antitijela na cetuksimab ( $\alpha$ -1-3-galaktoza). Kod ovakvih pacijenata terapija cetuksimabom treba biti administrirana isključivo nakon pažljive procjene odnosa rizik/korist, uključujući i alternativne tretmane te samo tokom pažljivog nadzora dobro obučenog osoblja sa spremnom opremom za oživljavanje.

Prva doza treba biti administrirana polako a brzina infuzije ne smije prelaziti 5 mg/min, uz obavezno praćenje svih vitalnih parametara namjanje dva sata. Ukoliko se, pri prvih 15 minuta trajanja infuzije, desi neka od reakcija vezanih za primjenu infuzije, dalja administracija treba biti prekinuta. Pažljiva procjena odnosa rizik/korist će biti potrebna uključujući i procjenu da li je pacijent razvio IgE antitijela prije nego što se administrira sljedeća infuzija.

Ukoliko se reakcije vezane za upotrebu infuzije jave dugo nakon prve ili ponovljene infuzije, dalji koraci zavise od ozbiljnosti simptoma.

1. Prvi stepen: nastaviti sporu administraciju infuzije uz strogi nadzor pacijenta.
2. Drugi stepen: nastaviti sa sporom administracijom infuzije i momentalno uključiti suportivnu terapiju.

Stepen 3 i 4: momentalno prekinuti administraciju infuzije, pažljivo tretirati simptome i razmotriti dalju terapiju cetuksimabom

*Citokin otpuštajući sindrom* (CRS) se obično dešava u roku prvog sata nakon infuzije, rjeđe je udružen sa bronhospazmom i urtikarijom. Uglavnom je CRS najozbiljniji ukoliko je povezan sa administracijom prve infuzije.

Blage i umjerene reakcije vezane za primjenu infuzije daju česte simptome kao što su groznica, promrzlost, vrtoglavica ili dispneja, koji se mogu javiti obično kao reakcija na prvu infuziju cetuksimaba. Ako pacijent iskusi blagu ili umjerenu reakciju vezanu za primjenu infuzije, može se smanjiti brzina infuzije. Pri svim sljedećim infuzijama preporučuje se održavanje sporijeg toka infuzije.

Preporučuje se pažljiv monitoring nad pacijentima tokom prve infuzije cetuksimaba.

Posebna pažnja se preporučuje kod pacijenata sa oslabljenim opštim statusom i prethodno postojećim kardio-pulmonalnim oboljenjem.

#### Respiratorni poremećaji

Primjećeni su slučajevi intersticijske plućne bolesti, uključujući one sa fatalnim ishodom, prije svega kod pacijenata iz Japana.

Kod fatalnih slučajeva je primjećena veća učestalost udruženih stanja koja doprinose intersticijskoj plućnoj bolesti (istovremena primjena hemoterapije ili već postojeće plućne bolesti). Ovakve pacijente treba pažljivo pratiti. U slučaju pojave simptoma kao što je dispneja, kašalj ili groznica, ili ako radiografski nalazi ukažu na pojavu intersticijske plućne bolesti, potrebno je poduzeti hitne dijagnostičke mjere.

Ukoliko se postavi dijagnoza intersticijske plućne bolesti, mora se prekinuti terapija cetuksimabom, a pacijenta odgovarajuće liječiti.

#### Kožne reakcije

Najvažnija neželjena dejstva cetuksimaba su kožne reakcije koje mogu postati ozbiljne, naročito u kombinaciji sa hemoterapijom. Rizik za nastanak sekundarne infekcije (uglavnom bakterijska) je povećan i prijavljeni su slučajevi stafilokoknog sindroma opečene kože, nekrotizirajućeg fasciitisa i sepse, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.8).

Kožne reakcije su veoma česte i može biti potreban prekid ili ukidanje terapije. Na osnovu kliničke prakse, treba razmotriti upotrebu oralnog tetraciklina (6-8 sedmica) i lokalnu primjenu 1% hidrokortizon kreme. Za terapiju reakcija koje se javljaju na koži korišteni su srednje do vrlo jaki kortikosteroidi za lokalnu primjenu.

Ukoliko pacijent dobije tešku kožnu reakciju ( $\geq 3$ . stepen; *US National Cancer Institute* - Opšti kriterijumi toksičnosti, NCI-CTC), mora se prekinuti terapija cetuksimabom. Terapija se može nastaviti samo ukoliko se reakcija smiri na nivo 2. stepena (vidjeti odjeljak 4.8).

Ukoliko se teška kožna reakcija javila prvi put, terapija se može nastaviti bez bilo kakve promjene u dozi.

Sa drugim i trećim pojavljivanjem teške kožne reakcije, terapija cetuksimabom se mora ponovo prekinuti. Može se nastaviti samo pri nižoj dozi (200 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine nakon druge pojave i 150 mg/m<sup>2</sup> nakon treće pojave) ukoliko se reakcija smirila na nivo 2. stepena.

Ako se teške kožne reakcije jave četvrti put ili se ne smire do drugog stepena tokom prekida terapije, neophodan je trajan prekid terapije.

#### Elektrolitni disbalans

Primjećeno je progresivno smanjenje serumskog nivoa magnezijuma koje vodi u tešku hipomagnezijemiju kod nekih pacijenata. Hipomagnezijemija je reverzibilna nakon isključenja cetuksimaba. Dodatno, hipokalemija se može javiti kao posljedica dijareje. Hipokalcemija se također može javiti, posebno u kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini, što može dovesti do povećane učestalosti teške hipokalcemije.

Određivanje nivoa serumskih elektrolita je preporučeno prije i periodično tokom terapije cetuksimabom. Nadoknađivanje elektrolita je preporučeno, ako je neophodno.

#### Neutropenija i vezane infektivne komplikacije

Pacijenti koji primaju cetuksimab u kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini imaju povećan rizik od pojave teške neutropenije, koja može dovesti do posljedičnih infektivnih komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija ili sepsa. Preporučuje se pažljivo praćenje takvih pacijenata, posebno onih koji imaju kožne lezije, mukozitis ili dijareju, što može olakšati pojavu infekcija (vidjeti odjeljak 4.8)

#### Kardiovaskularni poremećaji

Primjećena je pojava teških, ponekada i fatalnih kardiovaskularnih reakcija i iznenadnih smrtnih ishoda tokom terapije nesitnoćelijskog karcinoma pluća, skvamoznog karcinoma glave i vrata kao i kolorektalnog karcinoma. U pojedinim studijama pokazana je uzročna povezanost sa starošću pacijenata ( $\geq 65$ ) ili opštim stanjem pacijenata. Prilikom prepisivanja cetuksimaba, treba uzeti u obzir kardiovaskularni i opšti status pacijenata i istovremenu upotrebu kardiotoksičnih supstanci kao što su fluoropirimidini.

#### Poremećaji oka

Pacijenti sa znacima i simptomima koji ukazuju na keratitis, kao što su akutna ili pogoršanje: upale oka, suženje, osjetljivost na svjetlost, zamućen vid, bol i/ili crvenilo oka, treba odmah uputiti kod specijaliste oftalmologa.

Ukoliko se potvrdi dijagnoza ulcerativnog keratitisa, treba prekinuti terapiju cetuksimabom. Ukoliko se dijagnostikuje keratitis, treba procijeniti odnos koristi i rizika za nastavak terapije.

Cetuksimab treba oprezno koristiti kod pacijenata sa historijom keratitisa, ulcerativnog keratitisa ili teškog oblika suhoće oka. Upotreba kontaktnih sočiva je također faktor rizika za pojavu keratitisa i ulceroznog keratitisa.

#### Pacijenti sa RAS mutacijom kolorektalnog tumora

Cetuksimab ne treba koristiti u terapiji pacijenata sa kolorektalnim karcinomom kojim imaju mutiran RAS gen ili kod kojih je status mutacije RAS gena nepoznat. Rezultati kliničkih studija pokazuju negativan odnos koristi i rizika kod tumora sa RAS mutacijom. Prije svega, kod ovih pacijenata je primjećen negativan efekat na preživljavanje bez progresije (PFS) i sveukupno vrijeme preživljavanja (OS), kao dodatak na režim terapije FOLFOX 4.

Do sličnih saznanja se došlo kada je cetuksimab koršten kao dodatak na režim terapije XELOX u kombinaciji sa bevacizumabom (CAIRO 2). Međutim, u ovoj studiji nije pokazan ni pozitivan efekat na PFS ili OS ni kod pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorom.

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

### Posebne populacijske grupe

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (kreatinin u serumu do 1,5 puta, transaminaze do 5 puta i bilirubin do 1,5 puta veći od gornje granice referentne vrijednosti).

Primjena cetuksimaba nije ispitivana kod pacijenata koji imaju jedan ili više navedenih laboratorijskih parametara:

- hemoglobin < 9 g/dl
- leukociti < 3000/mm<sup>3</sup>
- ukupan broj neutrofila < 1500/mm<sup>3</sup>
- trombociti < 100 000/mm<sup>3</sup>

Iskustvo primjene cetuksimaba u kombinaciji sa zračenjem kod pacijenata sa kolorektalnim karcinomom je ograničeno.

### Pedijatrijska populacija

Efikasnost primjene cetuksimaba kod pedijatrijskih pacijenata ispod 18 godina starosti, još uvijek nije utvrđena.

Nema novih bezbjednosnih informacija u pedijatrijskoj populaciji na osnovu izvještaja iz faze I studije.

## **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

U kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini, učestalost teške leukopenije ili teške neutropenije može biti povećana, i zato može dovesti do povećane stope infektivnih komplikacija, kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa, u poređenju sa samo hemoterapijom baziranoj na platini (vidjeti odjeljak 4.4).

U kombinaciji sa infuzionim fluoropirimidinima, došlo je do povećanja učestalosti pojave infarkta miokarda i kongestivne srčane insuficijencije, kao i do povećane učestalosti pojave sindroma „šaka-stopalo“ (palmar-plantar eritrodizesteziya), u poređenju sa monoterapijom infuzionim fluoropirimidinima.

U kombinaciji sa kapacitabinom i oksaliplatinom (XELOX) učestalost teških dijaraža može biti povećana. Zvanična studija interakcije je pokazala da farmakokinetička svojstva cetuksimaba ostaju nepromijenjena nakon koadministracije pojedinačne doze irinotekana (350 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine). Slično tome, farmakokinetička svojstva irinotekana ostala su nepromijenjena nakon dodavanja cetuksimaba.

Druge zvanične interakcijske studije kod ljudi nisu izvođene.

## **4.6. Fertilitet, trudnoća i laktacija**

### **Trudnoća**

Receptor za epidermalni faktor rasta (EGFR) je uključen u fetalni razvoj. Ograničena ispitivanja na životinjama pokazuju da cetuksimab prolazi placentalnu barijeru, a dokazano je i da ostala antitijela klase IgG<sub>1</sub> prolaze placentalnu barijeru. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogeni efekat cetuksimaba. Ipak, u zavisnosti od doze, primjećeno je povećanje učestalosti abortusa (vidjeti odjeljak 5.3). Nije dostupno dovoljno podataka o upotrebi cetuksimaba kod trudnica i dojilja.

Strogo se preporučuje da se Erbitux daje tokom trudnoće samo ukoliko potencijalna korist opravdava moguću ugroženost fetusa.

### **Dojenje**

Savjetuje se da žene ne doje tokom terapije Erbitux-om i još 2 mjeseca nakon posljednje doze, jer nije poznato da li se cetuksimab izlučuje u mlijeko.

### **Fertilitet**

Nema podataka o uticaju cetuksimaba na plodnost kod ljudi. Efekti na muški i ženski fertilitet nisu procjenjivani tokom formalnih studija na životinjama.

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

#### 4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Studije koje ispituju uticaj na psihofizičke sposobnosti upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama nisu provedene. Ako pacijent osjeti simptome koji su vezani za terapiju, a utiču na njegovu sposobnost da se koncentriše i reaguje, savjetuje se da ne upravlja vozilima i mašinama dok se ti simptomi ne povuku.

#### 4.8. Neželjena dejstva

Glavna neželjena dejstva cetuksimaba odnose se na pojavu reakcija na koži, koje se pojavljuju kod više od 80% liječenih pacijenata, hipomagnezijemija, koja se pojavljuje kod više od 10% liječenih pacijenata i reakcije vezane za infuziju, koje se pojavljuju sa blagim do umjerenim simptomima kod više od 10% liječenih pacijenata, i sa teškim simptomima kod više od 1% liječenih pacijenata.

Sljedeće definicije se odnose na terminologiju učestalosti koja će biti korištena u daljem tekstu:

Veoma često ( $\geq 1/10$ )

Često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Povremeno ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )

Rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )

Veoma rijetko ( $< 1/10000$ )

Nepoznate učestalosti (ne može biti procijenjeno iz dostupnih podataka).

Zvezdica označava da se dodatne informacije vezane za dato neželjeno dejstvo mogu naći na dnu tabele.

##### Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma često: Hipomagnezijemija (vidjeti odjeljak 4.4).

Često: Dehidracija, posebno sekundarna od dijareje ili mukozitisa; hipokalcemija (vidjeti odjeljak 4.4); anoreksija koja može dovesti do gubitka težine.

##### Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Nepoznate učestalosti: aseptički meningitis

##### Poremećaji na nivou oka

Često: konjunktivitis

Povremeno: blefaritis, keratitis

##### Vaskularni poremećaji

Povremeno: Duboka venska tromboza.

##### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremeno: plućni embolizam, intersticijalna bolest pluća koja može biti sa fatalnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.4.)

##### Poremećaji gastrointestinalnog trakta

Često: dijareja, nauzeja, povraćanje

##### Hepatobilijarni poremećaji

Veoma često: Porast nivoa enzima jetre (ASAT, ALAT, AP).

##### Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva

Veoma često: kožne reakcije\*

Veoma rijetko: Stevens-Johnson sindrom/ toksična epidermalna nekroliza.

Nepoznate učestalosti: superinfekcije kožnih lezija\*

##### Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene

Veoma često: Blage do umjerene reakcije vezane za primjenu infuzije\* (vidjeti odjeljak 4.4.); blag do umjeren mukozitis koji može da vodi do epistakse.

Često: Teške reakcije vezane za primjenu infuzije\*, u nekim slučajevima sa fatalnim ishodom (vidjeti odjeljak 4.4.), umor.

### **Dodatne informacije**

Nije primijećena klinički značajna razlika među polovima.

Za kliničko zbrinjavanje reakcija vezanih za primjenu infuzije, vidjeti odjeljak 4.4

### Reakcije na koži

Kožne reakcije se mogu razviti u više od 80% pacijenata i uglavnom su u vidu osipa sličnom aknama i/ili rjeđe kao pruritus, suha koža, deskvamacija, hipertrichoza ili poremećaj noktiju (npr. Paronihija). Približno 15% kožnih reakcija su teške, uključujući i pojedinačne slučajeve nekroze kože. Većina kožnih reakcija se razvija u prve tri sedmice terapije. Uglavnom se nakon prekida terapije sa vremenom povuku bez posljedica ukoliko se postupi prema preporukama za prilagođavanje doze (vidjeti odjeljak 4.4).

Oštećenja kože izazvana cetuksimabom mogu izložiti pacijenta superinfekcijama (npr. Sa *S. Aureus-om*) koje mogu dovesti do posljedičnih komplikacija, npr. Celulitis, erizipelas ili do potencijalno letalnog ishoda kao što je ekfolijativni dermatitis uzrokovan stafilokokom, nekrotizirajući fascitis ili sepsa.

### **Kombinovana terapija**

Kada se cetuksimab koristi u kombinovanoj terapiji sa hemoterapeutskim lijekovima, treba pogledati i uputstvo za upotrebu ovih lijekova.

U kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini, učestalost teške leukopenije ili teške neutropenije može biti povećana, što može dovesti do veće učestalosti u pojavi komplikacija kao što su febrilna neutropenija, pneumonija i sepsa, u poređenju sa samo hemoterapijom baziranoj na platini (vidjeti odjeljak 4.4).

U kombinaciji sa fluoropirimidinima, došlo je do povećanja učestalosti pojave infarkta miokarda i kongestivne srčane insuficijencije, kao i do povećane učestalosti pojave sindroma „šaka- stopalo“ (palmar-plantar eritrodizestezija), u poređenju sa monoterapijom fluoropirimidinima.

U kombinaciji sa lokalnim zračenjem glave i vratne regije dodatna neželjena dejstva su bila tipična za zračenje (kao što je mukozitis, radijacioni dermatitis, disfagija ili leukopenija, pretežno limfocitopenija). U randomizovanoj kontrolisanoj kliničkoj studiji sa 424 pacijenta, stepen pojavljivanja teškog radijacionog dermatitisa i mukozitisa kao i kasnih pojava vezanih za zračenje je bio nešto viši kod pacijenata koji su imali zračenja u kombinaciji sa cetuksimabom nego kod pacijenata koji su imali samo zračenja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedon osnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.4.2023.**

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba).)

#### 4.9. Predoziranje

Do sada ne postoji dovoljno podataka kod primjene pojedinačnih doza većih od 400 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine ili sedmičnih doza većih od 250 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine. U kliničkim studijama u kojima su na svake dvije sedmice davane doze do 700 mg/m<sup>2</sup> bezbjednosni profil bio je u skladu sa onim opisanim u odjeljku 4.8.

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Farmakoterapijska grupa: antineoplastični agens, monoklonsko antitijelo

**ATC kod:** L01FE01

**Erbitux je biološki lijek.**

##### Mehanizam djelovanja

Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG<sub>1</sub> antitijelo koje je specifično usmjereno prema receptoru za epidermalni faktor rasta (EGFR).

EGFR signalizacioni putevi su uključeni u kontrolu ćelijskog preživljavanja, progresije ćelijskog ciklusa, angiogeneze, ćelijske migracije i ćelijske invazije/metastaziranje.

Cetuksimab se vezuje za EGFR sa afinitetom koji je približno 5 do 10 puta veći od afiniteta endogenih liganada. Cetuksimab blokira vezivanje endogenih EGFR liganada, što dovodi do inhibicije receptorske funkcije. Dalje, to započinje internalizaciju EGFR-a, što može dovesti do nishodne regulacije EGFR-a. Cetuksimab također usmjerava citotoksične imunološke efektorske ćelije prema tumorskim ćelijama koje ekspiriraju EGFR (ćelijski posredovana citotoksičnost zavisna od antitijela, ADCC).

Cetuksimab se ne vezuje za druge receptore koji pripadaju HER porodici.

Proteinski proizvod proto-onkogen RAS (*rat sarcoma*) je centralni nishodni signalni prenosilac EGFR-a. U tumorima, aktivacija KRAS-a EGFR-om doprinosi EGFR-posredovanoj povećanoj proliferaciji, preživljavanju i stvaranju pro-angiogenih faktora.

RAS je jedan od najčešće aktiviranih familija onkogeni u humanim kancerima. Mutacije RAS gena na određenim ciljnim mjestima na egzonima 2, 3 i 4 dovode do konstitutivne aktivacije RAS proteina nezavisno od EGFR signalizacije.

##### Farmakodinamski efekti

Kako u *in vitro* tako i u *in vivo* esejima, cetuksimab inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu humanih tumorskih ćelija koji ekspiriraju EGFR. *In vitro* cetuksimab inhibiše proizvodnju angiogenih faktora tumorskih ćelija i blokira migraciju endotelnih ćelija. *In vivo* cetuksimab inhibiše ekspresiju angiogenih faktora tumorskih ćelija i uzrokuje smanjenje tumorske neovaskularizacije i metastaziranja.

##### Imunogenost

Razvoj humanih anti-himernih antitijela (HACA) je efekat klase monoklasnih himernih antitijela. Trenutni podaci o razvoju HACA su ograničeni. Sveukupno, mjerljivi titar HACA je zabilježen u 3.4% ispitanih pacijenata, sa incidencom koja se kreće od 0% do 9.6% u ciljnim indikacijskim studijama. Nisu dostupni podaci na osnovu kojih se može izvući zaključak o neutrališućem efektu HACA na cetuksimab. Prisustvo HACA nije pokazalo korelaciju sa pojavom alergijskih reakcija ili pojavom bilo kog drugog neželjenog dejstva cetuksimaba.

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**



### Kolorektalni karcinom

Za imunohistohemijsku detekciju EGFR ekspresije u tumorskom materijalu korištena je dijagnostička metoda (EGFR pharmDx). Ukoliko je identifikovana jedna obojena ćelija smatralo se da tumor pokazuje ekspresiju EGFR. Približno 75% pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su ispitani u kliničkim studijama imali su tumor sa EGFR ekspresijom i zato su smatrani odgovarajućim za terapiju cetuksimabom. Efikasnost i bezbjednost primjene cetuksimaba nije dokumentovana kod pacijenata sa tumorima kod kojih nije detektovana EGFR ekspresija.

Podaci dobijeni iz studija pokazuju da pacijenti sa metastatskim kolorektalnim karcinomom i aktiviranom RAS mutacijom nemju veliku šansu za dobrobit od terapije cetuksimabom ili kombinacijom cetuksimaba i hemioterapije a kao dodatak terapijskom režimu FOLFOX 4 pokazan je značajan negativan efekat na preživljavanje bez progresije (PFS).

Cetuksimab kao pojedinačan agens ili u kombinaciji sa hemoterapijom je ispitivan u 5 randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i nekoliko podržavajućih studija. Pet randomizovanih studija je ispitivalo ukupno 3734 pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom, kod kojih je bila uočena EGFR ekspresija i koji su imali ECOG performans status  $\leq 2$ . Većina uključenih pacijenata je imala ECOF performans status  $\leq 1$ . U svim studijama, cetuksimab je davan kao što je opisano u poglavlju 4.2.

KRAS status je prepoznat kao prediktivni faktor za liječenje cetuksimabom u 4 randomizovane kontrolisane studije (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006, i CA225025). KRAS mutacioni status je bio dostupan za 2072 pacijenta. Dalje analize su izvođene u studiji EMR 62 202-047 gdje su pored mutacija na KRAS egzonu 2 određene i mutacije na RAS genima (NRAS i KRAS). Samo u studiji EMR 62 202-007, analiza nije bila moguća.

Radena je randomizovana studija sponzorisana od strane glavnog istraživača (IST), faze tri sa cetuksimabom u kombinaciji sa hemoterapijom (COIN, *Continuous chemotherapy plus cetuximab or INUtermittent chemotherapy*). Ekspresija EGFR nije bio inkluzion faktor za ovu studiju. Uzorci tumorskih ćelija od približno 81% pacijenata su ispitivani na ekspresiju KRAS.

### Cetuksimab u kombinaciji sa hemoterapijom

- EMR 62 202-013: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu primili terapiju za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimaba sa irinotekanom i infuzijom 5-fluorouracil/folne kiseline (FOLFIRI) (599 pacijenata) sa samostalnom primjenom iste hemoterapije (599 pacijenata). Udio pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procjenjenih za KRAS status je činio 63%. Za ocjenu RAS statusa, primjećene su i mutacije osim onih na egzonu 2 KRAS gena a iz evaluiranih tumorskih uzoraka unutar KRAS 2 egzona 2 *wild-type* populacije (65%). RAS mutant populacija predstavlja pacijente sa poznatim mutacijama na KRAS 2 egzonu kao i dodatne identifikovane RAS mutacije.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sljedećoj tabeli:

Promjenljiva/ statistika	KRAS wild-type populacija		KRAS mutant populacija	
	Cetuksimab FOLFIRI	plus FOLFIRI (N=350)	Cetuksimab FOLFIRI	plus FOLFIRI (N=183)
OS				
Mjeseci, median	23.5	20.0	16.2	16.7
(95% CI)	(21.2, 26.3)	(17.4, 21.7)	(14.9, 17.9)	(14.9, 19.4)
Stopa rizika (95% CI)	0.796 (0.670, 0.946)		1.035 (0.834, 1.284)	
p vrijednost	0.0093		0.7549	

<b>PFS</b>				
<b>Mjeseci, median</b>	9.9	8.4	7.4	7.7
<b>(95% CI)</b>	(9.0, 11.3)	(7.4, 9.2)	(6.1, 8.0)	(7.3, 9.2)
<b>Nivo štetnosti (95% CI)</b>	0.696 (0.558, 0.867)		1.171 (0.887, 1.544)	
<b>P vrijednost</b>	0.0012		0.2648	
<b>ORR</b>				
<b>%</b>	57.3	39.7	31.3	36.1
<b>(95% CI)</b>	(51.6, 62.8)	(34.6, 45.1)	(25.2, 38.0)	(29.1, 43.5)
<b>Omjer izgleda (95%CI)</b>	2.069 (1.515, 2.826)		0.822 (0.544, 1.242)	
<b>P vrijednost</b>	< 0.0001		0.3475	

CI=Interval pouzdanosti; FOLFIRI= irinotekan plus infuzija 5-FU/FA, ORR= stopa objektivnog odgovora (pacijenti sa potpunim ili djelimičnim odgovorom), OS= sveukupno vrijeme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije.

- EMR 62 202-047: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji prethodno nisu primili terapiju za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimaba sa oksaliplatinom i kontinuiranom infuzijom 5-fluorouracil/folne kiseline (FOLFOX 4) (169 pacijenata) sa samostalnom primjenom iste hemoterapije (168 pacijenata). Udio pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procijenjenih za KRAS status je činio 57%. Za procjenu RAS statusa, određivan je mutacioni status svih tumorskih uzoraka u KRAS *wild-type* populaciji, pored mutacija na egzonu 2 KRAS gena. Populacija sa RAS mutacijom se sastoji od pacijenata sa poznatim KRAS mutacijama, kao i naknadno identifikovanim RAS mutacijama.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sljedećoj tabeli:

Promjenljiva/ statistika	RAS wild-type populacija		RAS mutant populacija	
	Cetuksimab FOLFOX4	plus FOLFOX4 (N=46)	Cetuksimab FOLFOX4	plus FOLFOX4 (N=78)
<b>OS</b>				
<b>Mjeseci, median</b>	20.7	17.8	13.4	17.8
<b>(95% CI)</b>	(18.2,26.8)	(12.4,23.9)	(11.15, 17.7)	(15.9, 24.8)
<b>Stopa rizika (95%CI)</b>	0.833 (0.492, 1.412)		1.353 (0.954, 1.918)	
<b>pH vrijednost</b>	0.44974		0.0000	
<b>PFS</b>				
<b>Mjeseci, median</b>	12.0	5.8	5.6	7.8
<b>(95% CI)</b>	(7.7, NP)	(4.5, 7.45)	(4.4, 7.4)	(6.7, 9.3)
<b>Nivo štetnosti (95%CI)</b>	0.433 (0.212, 0.884)		1.594 (1.079, 2.355)	
<b>P vrijednost</b>	0.0180		0.0183	

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

<b>ORR</b>				
<b>%</b>	61.1	30.4	36.2	48.7
<b>(95% CI)</b>	(43.5, 76.9)	(17.7,	(26.5, 46.7)	(37.2, 60.3)
<b>Omjer izgleda (95%CI)</b>	45.8)		0.459 (0.228, 0.924)	
<b>P vrijednost</b>	3.460(1.375,8.707)		0.606(0.328,1.119)	
	0.0081		0.01099	

CI=Interval pouzdanosti; FOLFOX= oxaliplatin plus kontinuirana infuzija 5-FU/FA, ORR= stopa objektivnog odgovora (pacijenti sa potpunim ili djelimičnim odgovorom), OS= sveukupno vrijeme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije, NP=nije procijenjen.

Primjećen je negativan efekat prilikom uključivanja cetuksimaba kao dodatne terapije kod pacijenata sa mutiranim RAS.

COIN: Randomizovana, otvorena studija sa 3 grane tretmana kod 2445 pacijenata sa inoperabilnim metastatskim ili lokoregionalnim kolorektalnim kancerom, koji nisu bili na metastatskoj terapiji, a poređeni su tretmani oksaliplatin plus fluoropirimidini (infuzioni 5-fluorouracil/folinska kiselina [OxMdG] ili kapecitabin [XELOX] u kombinaciji sa cetuksimabom sa hemioterapijskim tretmanom. Treća ekperimentalna grana je bio tretman intermitentnim OxMdG ili XELOX bez cetuksimaba. Podaci tretmana sa XELOX režimom i treće ekperimentalne grane nisu prezentovani.

Uzorci tumorskih ćelija od približno 81% pacijenata su analizirani na ekspresiju KRAS, od kojih je 55% bilo KRAS *wild type*. Od njih 362 pacijenta je primalo cetuksimab i oksaliplatin plus fluoropirimidine (117 pacijenata OxMdG i 245 pacijenata XELOX) i 367 pacijenata je primalo samo oksaliplatin plus fluoropirimidine (127 pacijenata OxMdG i 240 pacijenata XELOX). Od pacijenata koji su imali mutirani KRAS, 297 njih je primalo cetuksimab i oksaliplatin plus fluoropirimidine (101 pacijent OxMdG i 196 pacijenata XELOX) i 268 pacijenata je primalo samo oksaliplatin plus fluoropirimidine (78 pacijenata OxMdG i 190 pacijenata XELOX).

Podaci o efikasnosti režima sa OxMdG, dobijeni iz ove studije prikazani su u tabeli ispod:

Promjenljiva/ statistika	KRAS wild-type populacija		KRAS mutant populacija	
	Cetuksimab plus OxMdG	OxMdG (N=127)	Cetuksimab plus OxMdG	OxMdG (N=78)
<b>OS</b>				
<b>Mjeseci, median</b>	16.3	18.2	13.1	14.6
<b>(95% CI)</b>	(10.3, 32.2)	(9.8, 27.5)	(8.0, 23.9)	(9.5, 22.0)
<b>Stopa rizika (95%CI)</b>	0.93 (0.72, 1.19)		0.99 (0.75, 1.30)	
<b>pH vrijednost</b>	0.617		0.931	
<b>PFS</b>				
<b>Mjeseci, median</b>	9.0	9.2	6.8	8.5
<b>(95% CI)</b>	(5.8, 15.5)	(5.8, 12.7)	(5.0, 10.7)	(3.4, 10.8)
<b>Nivo štetnosti (95%CI)</b>	0.77 (0.59, 1.01)		1.05 (0.77, 1.41)	
<b>P vrijednost</b>	0.056		0.78	
<b>Najbolja ukupna stopa odgovora</b>				
<b>%</b>	68	59	47	51
<b>(95% CI)</b>	(58,76)	(50.68)	(37.57)	(40.63)

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

<b>Omjer izgleda (95%CI)</b>	2.43	1.44 (0.85,	1.49)	0.83 (0.46,
<b>P vrijednost</b>	0.171			0.529

CI=Interval pouzdanosti; OxMdG= oksaliplatin plus infuzija 5-FU/FA, OS= sveukupno vrijeme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije.

U ciljevima studije koji su vremenski određeni, nije bilo podataka koji bi pokazali dobit za pacijente koji su primali cetuksimab u kombinaciji sa XELOX režimom.

Postojalo je značajno smanjenje doze lijeka i zakašnjenja u administraciji kapacitabina ili oksaliplatina, prije svega zbog povećanja učestalosti pojave dijareje u grupi pacijenata koji su dobijali cetuksimab. Dodatno, značajno manji broj pacijenata koji su dobijali cetuksimab su primili i terapiju druge linije.

- CA225006: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno primili inicijalnu kombinovanu terapiju sa oksaplatinom i fluoropirimidinom za metastatsko oboljenje je poredila kombinaciju cetuksimaba i irinotekana (648 pacijenata) sa primjenom samo irinotekana (650 pacijenata). Nakon progresije bolesti, tretman sa agensima koji su bili usmjereni direktno na EGFR, je započeo kod 50% pacijenata koji su primali samo irinotekan.
- Kod cjelokupne populacije, bez obzira na KRAS status, rezultati dobijeni prilikom primjene cetuksimaba i irinotekana (648 pacijenata), naspram rezultata nakon primjene samo irinotekana (650 pacijenata) su sljedeći: srednje sveukupno vrijeme preživljavanja (OS) 10.71 naspram 9.99 mjeseci (HR 0.98), srednja vrijednost preživljavanja bez progresije (PFS) 4.0 naspram 2.6 mjeseci (HR 0.69), i objektivna stopa odgovora (ORR) 16.4% naspram 4.2%.
- Gledano na KRAS status, uzorci tumorskih ćelija su bili dostupni samo kod 23% pacijenata (300 od 1298). Od broja pacijenata kod kojih je rađena KRAS evaluacija, 64% pacijenata (192) je imalo KRAS *wild-type* tumor, a njih 108 je imalo mutaciju KRAS. Na osnovu ovih podataka i kako nije provedena nijedna nezavisna revizija *imaging* podataka, rezultati u vezi sa mutacionim statusom se ne mogu interpretirati.
- EMR 62 202-007: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom nakon neuspjeha irinotekanom bazirane terapije za metastatsko oboljenje kao posljednjom terapijom prije ulaska u studiju je poredila kombinaciju cetuksimaba sa irinotekanom (218 pacijenata) sa monoterapijom cetuksimaba (111 pacijenata).

Kombinacija cetuximaba sa irinotekanom u poređenju sa monoterapijom cetuksimabom je smanjila sveukupni rizik progresije bolesti za 46% i značajno povećala objektivnu stopu odgovora. Međutim, u terapiji praćenja, skoro 50% pacijenata koji su primali samo cetuksimab su primili kombinaciju cetuksimaba i irinotekana nakon progresije oboljenja, što je moglo uticati na sveukupno vrijeme preživljavanja.

#### Cetuksimab kao pojedinačan agens

- CA225025: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa metastatskim kolorektalnim karcinomom koji su prethodno primali terapiju baziranu na oksaliplatinu, irinotekanu, i fluoropirimidinu za metastasku bolest poredila je dodavanje cetuksimaba kao pojedinačnog agensa najboljoj suportivnoj njezi (BSC) (287 pacijenata) samo sa najboljom suportivnom njegom (285 pacijenata). Udio pacijenata sa KRAS *wild-type* tumorima iz populacije pacijenata procenjenih za KRAS status je činio 58%.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sljedećoj tabeli:

U randomizovanoj studiji, poboljšanje sveukupnog vremena preživljavanja nije bilo statistički značajno.

Promjenljiva/ statistika	KRAS wild-type populacija		KRAS mutant populacija	
	Cetuksimab BSC (N=117)	plus BSC (N=113)	Cetuksimab BSC (N=81)	plus BSC (N=83)

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

<b>OS</b>	9.5 (7.7, 10.3)	4.8 (4.2, 5.5)	4.5 (3.8, 5.6)	4.6 (3.6, 5.5)
<b>Mjeseci, median (95% CI)</b>	0.552 (0.408, 0.748)		0.990 (0.705, 1.389)	
<b>Stopa rizika (95%CI)</b>	< 0.0001		0.9522	
<b>pH vrijednost</b>	18.6 16.7, 19.8		20.0 17.4, 21.7	
<b>PFS</b>	3.7 (3.1, 5.1)	1.9 (1.8, 2.0)	1.8 (1.7, 1.8)	1.8 (1.7, 1.8)
<b>Mjeseci, median (95% CI)</b>	0.401 (0.299, 0.536)		1.002 (0.732, 1.371)	
<b>Nivo štetnosti (95%CI)</b>	< 0.0001		0.9895	
<b>P vrijednost</b>	8.0 7.6, 9.0		8.4 7.4, 9.2	
<b>ORR %</b>	12.8 (7.4, 20.3)	0 (-)	1.2 (0.0, 6.7)	0 (-)
<b>(95% CI)</b>	< 0.0001		0.314	
<b>P vrijednost</b>	34.8, 42.8		39.7 34.6, 45.1	

BSC= najbolja suportivna njega CI=Interval pouzdanosti; ORR= objektivna stopa odgovora (pacijenti sa potpunim i pacijenti sa djelimičnim odgovorom), OS= sveukupno vrijeme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije

#### Skvamozni karcinom glave i vrata

S obzirom na to da 90% pacijenata sa skvamoznim karcinomom glave i vrata ima tumore koji ekspiriraju EGFR, nije rađena imunohistohemijska detekcija EGFR ekspresije.

#### Cetuksimab u kombinaciji sa zračenjem za lokalno uznapredovalu bolest

- EMR 62 202-006: Ova randomizovana studija je poredila kombinaciju cetuksimaba i zračenja (211 pacijenata) sa primjenom samo zračenja (213 pacijenata) kod lokalno uznapredovalog skvamoznog karcinoma glave i vrata. Sa cetuksimabom se počelo jednu sedmicu prije zračenja i primjenjivan je u dozama prikazanim u poglavlju 4.2 sve do završetka zračenja.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sljedećoj tabeli:

Promjenljiva/ statistika	Zračenje + cetuksimab (N=211)	Zračenje (N=213)
--------------------------	----------------------------------	---------------------

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

<b>Lokoregionalna kontrola</b>			
mjeseci, median (95% CI)	24.4	(15.7, 45.1)	14.9 (11.8, 19.9)
Stopa rizika (95% CI)	0.68 (0.52, 0.89)		
p-vrijednost	0.005		
<b>OS</b>			
mjeseci, median (95% CI)	49.0 (20.6, 41.4)	(32.8, 69.5+)	29.3
Stopa rizika (95% CI)	0.73 (0.56, 0.95)		
p-vrijednost		0.018	
median praćenja, mjeseci	60.0		60.1
1-godina OS stopa, % (95% CI)	77.6 (71.4, 82.7)		73.8 (67.3, 79.2)
2-godina OS stopa, % (95% CI)	62.2 (55.2, 68.4)		55.2 (48.2, 61.7)
3-godina OS stopa, % (95% CI)	54.7 (47.7, 61.2)		45.2 (38.3, 51.9)
5-godina OS stopa, % (95% CI)	45.6 (38.5, 52.4)		36.4 (29.7, 43.1)

CI=Interval pouzdanosti; OS=ukupno vrijeme preživljavanja, „+“ označava da nije dostignuta gornja granica do prekida praćenja pacijenata.

Pacijenti sa dobrom prognozom prema tumorskom stadijumu, Karnofski skali (KPS) i godinama su imali veće koristi nakon dodavanja cetuksimaba zračenju. Kod pacijenata sa KPS  $\leq$ 80, starosti 65 godina i preko, nije pokazan klinički benefit.

Upotreba cetuksimaba u kombinaciji sa hemoterapijom i zračenjem do sada nije dovoljno istražena. Zato, procjena korist-rizik odnosa nije još uvijek ustanovljena.

*Cetuksimab u kombinaciji sa hemoterapijom baziranoj na platini kod rekurentnog i/ili metastatskog oboljenja*

- EMR 62 202-002: Ova randomizovana studija kod pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim skvamoznim karcinomom glave i vrata koji prethodno nisu primili hemoterapiju za ovu bolest poredila je kombinaciju cetuksimaba i cisplatine ili karboplatine plus infuzioni 5-fluorouracil (222 pacijenata) sa primjenom iste hemoterapije samostalno (220 pacijenata). Terapija u grupi koja je primala cetuksimab se sastojala od najviše 6 ciklusa hemoterapije bazirane na platini u kombinaciji sa cetuksimabom praćeno primjenom cetuksimaba kao terapije održavanja do progresije bolesti.

Podaci o efikasnosti su prikazani u sljedećoj tabeli:

Promjenljiva/ statistika	Cetuksimab+CTX (N=222)	CTX (N=220)
--------------------------	---------------------------	----------------

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**

<b>OS</b>		
mjeseci, median (95% CI)	10.1 (8.6, 11.2)	7.4 (6.4, 8.3)
Stopa rizika (95% CI)	0.797 (0.644, 0.986)	
p-vrijednost	0.0362	
<b>PFS</b>		
mjeseci, median (95% CI)	5.6 (5.0, 6.0)	3.3 (2.9, 4.3)
Stopa rizika (95% CI)	0.538 (0.431, 0.672)	
p-vrijednost	< 0.0001	
<b>ORR</b>		
% (95%CI)	35.6 (29.3, 42.3)	19.5 (14.5, 25.4)
p-vrijednost	0.0001	

CI=Interval pouzdanosti; CTX= terapija bazirana na platini; ORR= stopa objektivnog odgovora, OS=ukupno vrijeme preživljavanja, PFS= preživljavanje bez progresije.

Pacijenti sa dobrom prognozom prema tumorskom stadijumu, Karnofski skali (KPS) i godinama su imali veće koristi nakon dodavanja cetuksimaba hemoterapiji baziranoj na platini. Nasuprot vremenu preživljavanja bez progresije, u sveukupnom vremenu preživljavanja kod pacijenata sa KPS  $\leq$ 80, starosti 65 godina i preko, nije pokazana korist.

#### Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lijekove je ukinula obavezu da se predaju rezultati studija sa cetuksimabom kod pedijatrijske populacije u indikacijama adenokarcinoma debelog crijeva i rektuma i orofaringealni, leringealni ili nasalni epitelijalni karcinom (isključujući nazofaringealni karcinom ili limfoepiteliom - vidjeti odjeljak 4.2 za informacije o upotrebi kod pedijatrijske populacije).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika cetuksimaba je proučavana u kliničkim studijama kada je cetuksimab primjenjen kao monoterapija ili u kombinaciji s dodatnom hemoterapijom ili zračenjem. Intravenska infuzija cetuksimaba u sedmičnim dozama u rasponu od 5 do 500 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine pokazala je farmakokinetiku zavisnu o dozi.

Kada je cetuksimab primijenjen u početnoj dozi od 400 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine, srednja vrijednost volumena distribucije je bila otprilike srazmjerna vaskularnom prostoru (2,9 l/m<sup>2</sup> sa rasponom od 1,5 do 6,2 l/m<sup>2</sup>). Srednja vrijednost C<sub>max</sub> ( $\pm$  standardna devijacija) je bila 185  $\pm$  55  $\mu$ g/ml. Srednja vrijednost klirensa je bila 0,022 l/h na m<sup>2</sup> tjelesne površine. Cetuksimab ima dugo poluvrijeme eliminacije s vrijednostima od 70 do 100 sati pri ciljnoj dozi.

Serumske koncentracije cetuksimaba dostižu stabilne nivoe nakon 3 sedmice monoterapije cetuksimabom. Srednje vrijednosti najviših prosječnih koncentracija cetuksimaba su bile 155,8  $\mu$ g/ml u trećoj sedmici i 151,6  $\mu$ g/ml u osmoj sedmici, dok su odgovarajuće srednje vrijednosti najnižih koncentracija bile 41,3  $\mu$ g/ml odnosno 55,4  $\mu$ g/ml. U studiji u kojoj je cetuksimab primjenjivan u kombinaciji sa irinotekanom srednje vrijednosti najnižih koncentracija bile su 50,0  $\mu$ g/ml u 12-oj i 49,4  $\mu$ g/ml u 36. sedmici.

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.4.2023.**

Opisano je nekoliko metaboličkih puteva koji mogu doprinijeti metabolizmu antitijela. Svi oni uključuju biorazgradnju antitijela na manje molekule npr. male peptide ili aminokiseline.

#### Farmakokinetika u posebnim populacijama

Sveobuhvatna analiza kliničkih studija pokazala je da farmakokinetička svojstva cetuksimaba nisu pod uticajem rase, starosti, pola, bubrežne funkcije ili funkcije jetre.

Do sada su ispitani samo pacijenti sa očuvanom funkcijom jetre i bubrega (serumski kreatinin do 1,5 puta, transaminaze do 5 puta i bilirubin do 1,5 puta veći od gornje granice referentnih vrijednosti).

U fazi I studije na pedijatrijskoj populaciji (starosti 1-18 godina), sa refraktornim čvrstim tumorima, cetuksimab je davan u kombinaciji sa irinotekanom. Rezultati farmakokinetičkih podataka se mogu uporediti sa onim koji su dobijeni kod odraslih osoba.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Dozno zavisne promjene kože, počevši od doznih nivoa ekvivalentnim onim kod ljudi, su bili glavni nalazi u studijama toksičnosti kod *Cynomolgus* majmuna (studija toksičnosti ponovljenih doza i studija embrio-fetalnog razvoja).

Embrio-fetalna studija toksičnosti kod *Cynomolgus* majmuna nije otkrila znake teratogenosti. Međutim, u zavisnosti od doze, primjećena je povećana incidencija abortusa.

Neklinički podaci o genotoksičnosti i lokalnoj podnošljivosti uključujući primjene nepropisanim putem ne otkrivaju poseban rizik za ljude.

U cilju određivanja kancerogenog potencijala cetuksimaba ili njegovog uticaja na mušku i žensku plodnost, nisu sprovedene formalne studije na životinjama.

Studije toksičnosti zajedničke primjene cetuksimaba i hemoterapeutika nisu sprovedene.

Do danas nema dostupnih nekliničkih podataka o uticaju cetuksimaba na zarastanje rana. Međutim, u pretkliničkim modelima zarastanja rana pokazano je da EGFR selektivni inhibitori tirozin kinaze usporavaju zarastanje rana.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Natrijum hlorid

Glicin

Polisorbat 80

Limunska kiselina, monohidrat

Natrijum hidroksid (sredstvo za korekciju pH)

Voda za injekcije

### **6.2. Inkompatibilnost**

Ovaj lijek se ne smije mješati sa drugim lijekovima osim onih navedenih u odjeljku 6.6.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

Erbitux 5 mg/ml je hemijski i fizički stabilan do 48 sati na temperaturi od 25°C, ukoliko je rastvor pripremljen kao što je opisano u odjeljku 6.6.

Erbitux ne sadrži ni jedan antimikrobni aditiv ili bakteriostatski agens. Sa mikrobiološke tačke gledišta treba ga koristiti odmah po otvaranju. Ako se ne iskoristi odmah, korisnik je odgovoran za dužinu i

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**



uslove ovakvog čuvanja lijeka koji ne bi trebalo da budu duže od 24 sata pri temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako je lijek otvoren u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

#### 6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C).

Za uslove čuvanja nakon otvaranja vidjeti odjeljak 6.3.

#### 6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

20 ml rastvora u bočici (staklo tipa I) sa zatvaračem (halobutilna guma obložena fluorotekom) i osiguračem (aluminijum/polipropilen).

Kutija sa 1 bočicom rastvora za infuziju.

#### 6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

#### 6.7. Režim izdavanja

Lijek se koristi u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

##### Uputstvo za upotrebu i rukovanje

Erbitux se može dati putem gravitacione kapaljke, infuzionom pumpom ili injekcione pumpe. Za infuziju se mora koristiti posebna infuzionna linija koja se na kraju infuzije mora ispratiti sa sterilnim rastvorom natrijum hlorida 9 mg/ml (0.9%) za injekcije.

Erbitux 5 mg/ml je kompatibilan

- Sa kesama od (PE) polietilena, (EVA) etil vinil acetata ili (PVC) polivinil hlorida
- Sa infuzionim setovima od (PE) polietilena, (PUR) poliuretana, (EVA) etil vinil acetata, (TP) poliolefin termoplastike ili (PVC) polivinil hlorida.
- Sa perfuzionim špricem od (PP) polipropilena.

Erbitux 5 mg/ml je hemijski i fizički stabilan do 48 sati na temperaturi od 25°C, ukoliko je rastvor pripremljen kao što je opisano u daljem tekstu.

Kako Erbitux ne sadrži ni jedan antimikrobni aditiv ili bakteriostatski agens, sa mikorbiološke tačke gledišta treba ga koristiti odmah po otvaranju. Treba obratiti pažnju da se obezbijede aseptički uslovi prilikom pripreme infuzije.

Erbitux 5 mg/ml se mora pripremiti na sljedeći način:

- Administracija infuzionom pumpom ili gravitacionom kapaljkom (razblaženo sa sterilnim natrijum hloridom 9 mg/ml (0.9 %) rastvorom)

Uzmite infuzionu kesu sterilnog natrijum hlorida 9 mg/ml (0.9%) adekvatne veličine. Izračunajte neophodnu zapreminu Erbitux-a. Uklonite odgovarajuću zapreminu rastvora natrijum hlorida iz infuzione kese koristeći prikladan sterilni špric sa odgovarajućom iglom. Uzmite odgovarajući sterilni špric i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu Erbitux-a iz bočice. Prenesite Erbitux u pripremljenu infuzionu kesu. Ponovite ovu proceduru dok se ne dostigne izračunata zapremina. Priključite infuzionu liniju i prvo je isperite sa razblaženim Erbitux-om prije početka infuzije. Za administraciju koristite gravitacionu kapaljku ili infuzionu pumpu. Podesite i kontrolišite brzinu infuzije kako je objašnjeno ranije u ovom odjeljku.

- Administracija infuzionom pumpom ili gravitacionom kapaljkom (nerazblaženo)

Izračunajte neophodnu zapreminu Erbitux-a. Uzmite odgovarajući sterilni špric (50 ml), i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu Erbitux-a iz bočice. Prenesite Erbitux u sterilnu ispražnjenu bocu ili kesu. Ponovite ovu proceduru dok se ne dostigne izračunata zapremina. Priključite

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**5.4.2023.**

infuzionu liniju i prvo je isperite sa Erbitux-om prije početka infuzije. Za administraciju koristite gravitacionu kapaljku ili infuzionu pumpu. Podesite i kontrolišite brzinu infuzije kako je objašnjeno ranije u ovom odjeljku.

- Administracija injekcionom pumpom:

Izračunajte neophodnu zapreminu Erbitux-a. Uzmite odgovarajući sterilni špric i stavite odgovarajuću iglu. Izvucite neophodnu zapreminu Erbitux-a iz bočice. Uklonite iglu i stavite špric u injekcionu pumpu. Priključite infuzionu liniju na špric, podesite i kontrolišite brzinu infuzije kako je objašnjeno ranije u ovom odjeljku i počnite infuziju nakon ispiranja sa Erbitux-om ili sa rastvorom sterilnog natrijum hlorida 9 mg/ml (0.9%). Ukoliko je potrebno, ponovite ovu proceduru dok se ne administrira izračunata zapremina.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

Merck Healthcare KgaA  
Frankfurter Strasse 250  
Darmstadt, Njemačka

## **8. PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Merck Healthcare KgaA  
Frankfurter Strasse 250  
Darmstadt, Njemačka

## **9. NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA**

GLOSARIJ CD d.o.o. Sarajevo  
Rajlovačka 14B  
Sarajevo  
Bosna i Hercegovina

## **10. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

04-07.3-2-11661/19 od 02.12.2020.

## **11. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

April, 2023.

**Odobreno  
ALMBIH  
5.4.2023.**