Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/198/erbitux-500-mg-100-ml-iv-infuzyon-icin-cozelti-icere
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L01XC06

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ERBİTUX 500 mg/100 mL IV infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: İnfüzyon çözeltisinin her mL'si 5 mg cetuximab içerir. Her flakonda 100 mL çözelti içinde 500 mg cetuximab bulunur.

Cetuximab memeli hücre serisinde (Sp2/0) DNA rekombinant teknolojisiyle üretilen bir kimerik monoklonal IgG_1 antikorudur.

Yardımcı maddeler:
Her 100 ml'lik flakon 286 mg sodyum içerir.
Yardımcı maddelerin tam listesi için, bakınız bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon çözeltisi

Renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ERBİTUX'un, daha önce cetuximab veya diğer anti-EGFR tedavileri kullanmamış, ECOG performans skoru 0-1 olan, RAS doğal (wild) tip metastatik kolorektal kanserde;

- birinci veya ikinci seri tedavide FOLFOX veya FOLFIRI kombinasyon kemoterapi rejimlerinin sadece birisi ile progresyona kadar kullanımı endikedir. Progresyon durumunda veya beraberindeki kemoterapi rejiminin değiştirilmesi durumunda ERBİTUX veya başka bir anti-EGFR tedavisi kullanılamaz.

Detaylar için bakınız bölüm 5.1.

ERBİTUX skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastaların tedavisinde;

- sisplatin ile tedavi edilemeyen, kreatinin klirensi 55 mL/dak'nın altında olan ve/veya orta-ileri derece kalp yetmezliği olan hastalarda lokal-ileri evre hastalıkta radyasyon tedavisi ile kombine olarak,
- nüks yada metastatik nazofrenks dışı skuamöz hücreli baş-boyun kanseri olan, ECOG performans statusu 0 yada 1 olan hastalarda, birinci basamakta platin bazlı kemoterapi ile kombine olarak kullanımı endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

ERBİTUX, antineoplastik ürünlerin kullanımı konusunda uzmanlaşmış bir doktorun denetiminde uygulanmalıdır. İnfüzyon sırasında ve infüzyondan en az 1 saat sonrasına kadar yakın takip gerekmektedir. Resüsitasyon cihazının mevcudiyeti sağlanmış olmalıdır.

Pozoloji

İlk infüzyondan önce, hastalara bir antihistaminik ilaç ve kortikosteroid ile, cetuximab uygulamasından en az 1 saat önce premedikasyon yapılmalıdır. Bu premedikasyonun birbirini izleyen bütün infüzyonlardan önce yapılması önerilir.

Tüm endikasyonlarda, ERBİTUX haftada bir uygulanır. İlk doz vücut yüzey alanının her m^2'si için 400 mg cetuximabdır (400 mg/m^2). İzleyen haftalardaki her doz 250 mg/m^2'dir.

Kolorektal Kanser:

Metastatik kolorektal kanser hastalarında, ERBİTUX kemoterapi ile birlikte kullanılır (bakınız bölüm 5.1). ERBİTUX ile tedaviye başlamadan önce mutasyona uğramamış (doğal-tip) RAS (KRAS ve NRAS) ekspresyonu olduğu gösterilmelidir. Mutasyon durumu tayini, KRAS ve NRAS (2, 3, ve 4 eksonlar) için valide test metodları kullanılarak uzman bir laboratuvar tarafından yapılmalıdır. (bakınız bölüm 4.4 ve 5.1).

Birlikte kullanılan kemoterapötik ilaçların dozu veya önerilen doz değişiklikleri için ilgili tıbbi ürünün, ürün bilgisi bölümüne bakınız. Birlikte kullanılan ilaç, cetuximab infüzyonunun bitmesinden sonraki ilk 1 saat içerisinde uygulanmamalıdır.

Cetuximab tedavisine altta yatan hastalığın ilerlemesine kadar devam edilmesi önerilir.

Skuamoz hücreli baş-boyun kanserleri:

Lokal ileri skuamöz hücreli baş boyun kanseri hastalarında, cetuximab radyasyon tedavisi ile birlikte kullanılır. Cetuximab tedavisine radyasyon tedavisinden 1 hafta önce başlanması ve radyasyon tedavisinin sonuna kadar cetuximab tedavisine devam edilmesi önerilir.

Nüks ve/veya metastatik skuamöz baş boyun kanseri hastalarında, cetuximab 1. basamak tedavide platin bazlı kemoterapi ile birlikte kullanılır ve ardından hastalık progresyonu görülene kadar cetuximab idame tedavisinde kullanılır (bakınız bölüm 5.1). Birlikte kullanılan ilaç, cetuximab infüzyonunun bitmesinden sonraki ilk 1 saat içerisinde uygulanmamalıdır.

Uygulama şekli:

ERBİTUX 5 mg/mL intravenöz olarak infüzyon pompasıyla, yerçekimi ile damlatma veya enjektör pompası yardımıyla uygulanır (uygulama talimatı için, bakınız bölüm 6.6).

Başlangıç dozuyavaş yavaş verilmeli ve infüzyon hızı 5mg/dak'yı aşmamalıdır. Önerilen infüzyon süresi 120 dakikadır. İzleyen haftalık dozlar için önerilen infüzyon süresi ise 60 dakikadır. İnfüzyon hızı 10 mg/dak'yı aşmamalıdır.

Özel popülasyonlar:
Daha önce hematolojik bozukluk geçirmiş hastalarda cetuximabla yürütülmüş klinik çalışma bulunmamaktadır. (bakınız bölüm 4.4).

Böbrek/karaciğer yetmezliği:
Sadece uygun böbrek ve karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalar üzerinde inceleme yapılmıştır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda, onaylanmış endikasyonlar için cetuximab kullanımı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir, fakat 75 yaş ve üzeri hastalara ait deneyimler sınırlıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ERBİTUX, cetuximaba karşı bilinen şiddetli (3. veya 4. derece) aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

RAS mutant olan metastatik kolorektal kanser (mKRK) hastalarında veya RAS durumu bilinmeyen mKRK hastalarında ERBİTUX'un okzaliplatin içeren kemoterapi ile kombinasyonu kontrendikedir (ayrıca bakınız bölüm 4.4).

Kombinasyon tedavisine başlamadan önce, birlikte kullanılacak kemoterapötik ilaçlar ve radyasyon tedavilerine ait kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

<u>Anafilaktik reaksiyonlar dahil infüzyona bağlı reaksiyonlar</u>

Anafilaktik reaksiyonların da dahil olduğu şiddetli infüzyonla ilişkili reaksiyonlar genel olarak meydana gelebilir; bu reaksiyonların bir kısmı ölümle sonuçlanabilmektedir. İnfüzyonla ilgili şiddetli bir reaksiyon meydana gelmesi cetuximab tedavisinin derhal ve kalıcı olarak sonlandırılmasını gerektirir ve acil tedavi uygulanması gerekebilir. Bu reaksiyonların bazıları anafilaktik veya anafilaktoid yapıda olabilir ya da bir sitokin salıverilme sendromu (CRS) özelliği sergileyebilir. Semptomlar ilk infüzyon sırasında ve infüzyondan birkaç saat sonra veya izleyen infüzyonlarda ortaya çıkabilir. Hastaların bu tip bir geç başlangıç olasılığı konusunda uyarılmaları ve infüzyonla ilişkili bir reaksiyona dair belirtiler ortaya çıktığı takdirde doktorlarıyla iletişime geçmeleri hususunda bilgilendirilmeleri önerilir. Belirtiler arasında bronkospazm, ürtiker, kan basıncında artış veya azalma, bilinç kaybı veya şok bulunabilir. Nadir durumlarda anjina pektoris, miyokard enfarktüsü veya kardiyak arrest gözlenmiştir.

Anafilaktik reaksiyonlar, ilk infüzyondan sonra birkaç dakika gibi kısa bir süre içerisinde meydana gelebilir; örneğin cetuximab ile çapraz reaksiyona giren önceden oluşmuş IgE antikorları nedeniyle. Bu reaksiyonlar genelde bronkospazm ve ürtiker ile ilişkilidir ve premedikasyon uygulansa bile meydana gelebilir.

Anafilaktik reaksiyon riski, kırmızı et alerjisi veya kene ısırığı öyküsü ya da cetuximaba karşı IgE antikorları testlerinde pozitif bulgular (α-1-3-galaktoz) gösteren hastalarda çok daha fazladır. Bu hastalarda cetuximab sadece alternatif tedavileri de göz önünde bulundurarak yapılmış dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesinden sonra ve yalnızca resüsitasyon ekipmanın hazır bulunduğu iyi eğitim almış personelin yakın gözetimi altındaki koşullarda uygulanmalıdır.

Tüm yaşamsal bulgular en az iki saat süreyle yakından izlenirken ilk doz yavaş uygulanmalı ve doz uygulama hızı dakikada 5 mg'ı geçmemelidir. İlk infüzyon sırasında, ilk 15 dakika içerisinde infüzyonla ilişkili bir reaksiyon meydana gelirse infüzyon durdurulmalıdır. İzleyen infüzyon verilmeden önce, hastada oluşmuş IgE antikorları olup olmadığının bir değerlendirmesi de dahil olmak üzere dikkatli bir yarar/risk değerlendirmesi yapılmalıdır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyon, infüzyon sırasında sonradan gelişirse veya izleyen infüzyon esnasında meydana gelirse ileri tedavi, bu reaksiyonun şiddetine bağlı olacaktır:

a) Derece 1: yakın gözetim altında yavaş infüzyona devam edilir.

b) Derece 2: yavaş infüzyona devam edilir ve semptomlar için vakit kaybetmeden tedavi uygulanır.

c) Derece 3 ve 4: infüzyon derhal durdurulur, semptomlar etkin şekilde tedavi edilir; bu durumda cetuximabın daha fazla kullanımı kontrendikedir.

Sitokin salıverilme sendromu (CRS), genelde infüzyondan sonra bir saat içinde meydana gelir ve daha az sıklıkla bronkospazm ve ürtiker ile ilişkilidir. CRS, normalde en şiddetli şekilde ilk infüzyonda görülür.

İnfüzyonla ilişkili hafif veya orta dereceli reaksiyonlar çok yaygındır; bu reaksiyonlar arasında ateş, üşüme, baş dönmesi veya dispne gibi genelde ilk cetuximab infüzyonu ile yakın zamansal ilişkisi olan semptomlar yer almaktadır. Hafif veya orta düzeyde infüzyonla ilişkili reaksiyon meydana gelen bir hastada infüzyon hızı azaltılmalıdır. İzleyen tüm infüzyonlarda da bu daha düşük infüzyon hızının korunması tavsiye edilir.

Özellikle ilk infüzyon sırasında hastaların yakından izlenmesi gerekmektedir. Performans durumu azalmış ve önceden kardiyopulmoner hastalığı olan kişilerde özellikle dikkat edilmesi önerilir.

<u>Solunumla ilgili bozukluklar</u>

Hastaların çoğu Japon popülasyonundan olmak üzere, ölümcül vakalar içeren interstisiyel akciğer hastalığı (ILD) vakaları bildirilmiştir.

Ölümcül vakalarda, ILD ile ilişkili olduğu bilinen eş zamanlı kemoterapi ve daha önceden varolan akciğer hastalıkları gibi karışıklığa neden olabilecek veya katkıda bulunabilecek faktörler sık görülmüştür. Bu tip hastalar yakından izlenmelidir. Semptomların (dispne, öksürük, ateş gibi) veya ILD'yi düşündüren radyolojik bulguların olması durumunda, hemen tanı araştırması yapılmalıdır.

İnterstisiyel akciğer hastalığı teşhis edildiği takdirde, cetuximab tedavisi kesilmeli ve hasta uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Cilt reaksiyonları

Cetuximabın temel advers etkisi özellikle kemoterapi ile kombinasyonda şiddetli olabilen cilt reaksiyonlarıdır. İkincil enfeksiyonlar için risk (ekseriyetle bakteriyel) artar ve stafilokokal soyulmuş deri sendromu, nekrotizan fasiit vakaları ve bazı durumlarda ölümcül sonuçlanan sepsis rapor edilmiştir (bakınız bölüm 4.8).

Cilt reaksiyonları çok yaygındır ve tedaviye ara verilmesini veya sonlandırılmasını gerektirebilir. Klinik uygulama kılavuzlarına göre, profilaktik olarak oral tetrasiklinlerin (6 - 8 hafta) ve nemlendiricili %1 hidrokortizon kremin topikal kullanılması düşünülmelidir. Cilt reaksiyonlarının tedavisi için orta ila yüksek potanse sahip topikal kortikosteroidler veya oral tetrasiklinler kullanılmaktadır.

Hastada dayanılmaz ya da şiddetli cilt reaksiyonları gözlenirse (≥ derece 3; Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE)), cetuximab tedavisi durdurulmalıdır. Tedaviye sadece reaksiyonların 2. dereceye gerilemesi halinde devam edilebilir (bakınız bölüm 4.8).

Şayet şiddetli cilt reaksiyonları ilk kez meydana gelmişse, takip eden tedavi dozunda herhangi bir değişikliğe gerek yoktur.

Şiddetli cilt reaksiyonlarının ikinci ve üçüncü kez görülmesi halinde, cetuximab tedavisi tekrar durdurulmalıdır. Cilt reaksiyonlarının 2. dereceye gerilemesi halinde, tedaviye sadece azaltılmış doz (ikinci tekrardan sonra 200 mg/m^2 vücut yüzey alanı ve üçüncü tekrardan sonra 150 mg/m^2 vücut yüzey alanı) ile devam edilebilir.

Şiddetli cilt reaksiyonlarının dördüncü kez tekrar etmesi veya tedavinin kesilmesine rağmen reaksiyonlar ikinci dereceye gerilememesi durumunda, cetuximab tedavisinin tamamen kesilmesi gerekmektedir.

Elektrolit bozukluklar

Serum magnezyum seviyesinin ilerleyen şekilde azalması sıklıkla gözlenir ve şiddetli hipomagnezemiye sebep olabilir. Hipomagnezemi, cetuximab tedavisinin kesilmesini takiben geri dönüşümlüdür. Ayrıca diyarenin bir sonucu olarak hipokalemi de gelişebilir. Özellikle platin bazlı kemoterapi ile kombinasyonda, şiddetli hipokalseminin görülme sıklığı artabilir.

Serumdaki elektrolit seviyelerinin tespitinin cetuximab tedavisinden önce ve cetuximab tedavisi boyunca periyodik olarak yapılması önerilmektedir. Uygun şekilde elektrolit takviyesi önerilmektedir.

Nötropeni ve ilgili enfeksiyon komplikasyonları (Enfeksiyöz komplikasyonlar)

Platin bazlı kemoterapi ile birlikte cetuximab tedavisi alan hastalarda febril nötropeni, pnömoni veya sepsis gibi sonradan enfeksiyöz komplikasyonlara neden olabilecek şiddetli nötropeni oluşumunda risk artışı söz konusudur. Özellikle enfeksiyon oluşumunu kolaylaştırabilecek cilt yaraları, mukoziti veya diyaresi olan bu tür hastaların dikkatle izlenmesi önerilir. (bakınız bölüm 4.8)

Kardiyovasküler bozukluklar

Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, baş ve boyun skuamöz hücreli karsinomu ve kolorektal karsinomanın tedavisinde, şiddetli ve bazen ölümcül olabilen kardiyovasküler olaylar ve kardiovasküler olayların tedavisine bağlı olarak ortaya çıkan ölümlerin sıklığında artış gözlemlenmiştir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserine yönelik yapılan bazı çalışmalarda bu olaylar 65 yaş ve üstünde veya performans durumuyla ilişkili olarak görülmüştür. Cetuximab reçetelenirken, hastanın kardiyovasküler ve performans durumu ile floropirimidin gibi kardiyotoksik bileşiklerin birlikte kullanılması gibi durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Göz bozuklukları

Göz enflamasyonu, lakrimasyon, ışığa hassasiyet, bulanık görme, gözde ağrı ve/veya kızarıklık gibi akut ya da kötüleşen keratit oluşumuna işaret eden semptomların görülmesi halinde derhal bir göz hekimine başvurulmalıdır.

Eğer, ülseratif keratit teşhis edilmişse, cetuximab tedavisi kesilmelidir. Eğer keratit teşhis edilmişse, tedaviye devam edilmesinin yarar- risk değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır.

Cetuximab, keratit, ülseratif keratit veya şiddetli göz kuruluğu öyküsü olanlarda dikkatle kullanılmalıdır. Kontakt lens, keratit ve ülserasyon için risk faktörüdür.

RAS mutasyonu saptanan kolorektal kanser hastaları

RAS mutasyonlu tümörü bulunan veya RAS mutasyon durumu bilinmeyen kolorektal kanser hastalarının tedavisinde cetuximab kullanılmamalıdır. Klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, RAS mutasyonu bulunan tümörlerde negatif yarar-risk dengesi göstermiştir. Özellikle, bu hastalarda progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) üzerindeki negatif etkiler, FOLFOX4 eklenmesi ile görülmüştür (bakınız bölüm 5.1).

Cetuximabın, bevasizumab (CAIRO2) ile kombinasyon halinde kapesitabin + okzaliplatin'e (XELOX) ilave tedavi olarak verilmesiyle de benzer bulgular bildirilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmada KRAS doğal-tip tümörleri olan hastalarda PFS veya OS üzerinde pozitif etkiler gösterilmemiştir.

Özel popülasyonlar

Bugüne kadar sadece uygun renal ve hepatik fonksiyonu olan hastalar üzerinde araştırma yapılmıştır (serum kreatinin ≤ 1,5 kat, transaminazlar ≤ 5 kat ve bilirübin ≤ 1,5 kat normalin en üst sınırı).

Aşağıdaki laboratuvar parametrelerinden bir veya birkaçına sahip olan hastalar cetuximab ile yapılan çalışmalara dahil edilmemiştir.
- hemoglobin < 9 g/dl
- lökosit sayısı < 3000/mm^3
- mutlak nötrofil sayısı < 1500/mm^3
- trombosit sayısı < 100000/mm^3

Kolorektal kanserde radyasyon tedavisi ile birlikte cetuximab kullanımıyla ilgili sınırlı deneyim bulunmaktadır.

Pediyatrik popülasyon

18 yaşının altındaki pediyatrik hastalarda cetuximabın etkililiği henüz gösterilmemiştir. pediyatrik hastalarda faz 1 çalışmada bildirilenden farklı olarak herhangi bir yeni güvenlilik sinyali tespit edilmemiştir.

Sodyum içeriği:
Bu tıbbi ürün her 20 ml'lik flakonda 45,98 mg sodyum (ve 116,88 mg sodyum klorür) içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Platin bazlı kemoterapi ile birlikte tedavide; şiddetli lökopeni veya şiddetli nötropeni sıklığı artabilir, ve bu da sadece platin bazlı kemoterapi tedavisiyle karşılaştırıldığında febril nötropeni, pnömoni ve sepsis gibi enfeksiyon komplikasyonları oranında artışa neden olabilir. (bakınız bölüm 4.4)

Floropirimidin infüzyonu ile birlikte kullanıldığında, tek başına kullanılan floropirimidin infüzyonuna göre, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyak iskemik olaylar ile el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodizestezi) sıklığı artmıştır.

Kapesitabin ve okzaliplatin (XELOX) ile kombinasyon halinde kullanıldığında, şiddetli diyare sıklığı artabilir.

Standart ilaç etkileşim çalışmasında gösterildiği üzere, cetuximab ile tek doz irinotekanın (350 mg/m^2 vücut yüzey alanı) birlikte uygulanması sonrasında Cetuximabın farmakokinetik parametrelerinde değişiklik görülmemiştir. Benzer şekilde, irinotekanın farmakokinetik özelliklerinin de cetuximab ile birlikte uygulanmasıyla değişmeden kaldığı gösterilmiştir.

Cetuximab ile insanlarda başka formal etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon: Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Yeterli doğum kontrol yöntemlerini kullanmayan kadınlarda cetuximabın yalnızca, anne için potansiyel yararlarının fötüs üzerindeki potansiyel zararlardan daha üstün olduğu kabul edildiği zaman kullanılabileceği belirtilmektedir.

Gebelik dönemi
Cetuximabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) fötal gelişimde yer almaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan sınırlı sayıdaki gözlemlerde cetuximab ve diğer IgG_1 antikorlarının plasental bariyerlerden geçtiği tespit edilmiştir. Hayvanlara ait veriler teratojenik etkiye ait bir kanıt göstermemiştir. Bununla birlikte, doza bağımlı olarak, düşük insidansında artış gözlenmiştir (bakınız bölüm 5.3).

Gebelik sırasında cetuximabın yalnızca, anne için potansiyel yararlarının fötüs üzerindeki potansiyel zararlardan daha üstün olduğu gerekçelendirildiğinde kullanılabileceği belirtilmektedir.

Laktasyon dönemi
Cetuximabın emzirme dönemindeki kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Cetuximabın anne sütüne geçip geçmediği bilinmediğinden, cetuximab kullanıldığı dönem içerisinde ve son dozu aldıktan sonraki iki ay içerisinde annelerin bebeklerini emzirmemeleri önerilir.

Üreme yeteneği/Fertilite
Cetuximabın insanlarda fertilite üzerindeki etkisine ilişkin veri bulunmamaktadır. Erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkiler, hiçbir resmi hayvan çalışmasında değerlendirilmemiştir (bakınız bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri inceleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır.
Tedaviye bağlı semptomların hastaların konsantrasyon ve tepki yetilerini etkilediği tespit edildiği takdirde, hastaların bu semptomlar geçene kadar araç ve makine kullanmamaları önerilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Cetuximaba bağlı başlıca istenmeyen etkiler cilt reaksiyonlarıdır ve hastaların %80'inden fazlasında görülür, hipomagnezemi hastaların %10'undan fazlasında görülür, infüzyona bağlı reaksiyonlar hastaların %10'undan fazlasında hafif ve orta şiddette semptomlar halinde ve hastaların %1'inden fazlasında şiddetli semptomlar halinde görülür.

Aşağıdaki tanımlar bundan sonra kullanılacak sıklık terminolojisini açıklamaktadır:

Çok yaygın (≥ 1/10)
Yaygın (≥ 1/100, < 1/10)
Yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100)
Seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000)
Çok seyrek (< 1/10.000)
Bilinmiyor (eldeki sonuçlardan tahmin edilemiyor)

(*) işareti gözlenen istenmeyen etkiye ait tablonun altında daha ayrıntılı bilgi yer aldığını göstermektedir.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Hipomagnezemi (bakınız bölüm 4.4)

Yaygın:	İshale veya mukozite bağlı dehidrasyon, hipokalsemi (bakınız bölüm 4.4), kilo kaybına sebep olabilen anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Başağrısı
Bilinmiyor:	Aseptik menenjit

Göz hastalıkları

Yaygın:	Konjunktivit
Yaygın olmayan:	Blefarit, keratit

Vasküler hastalıkları

Yaygın olmayan:	Derin ven trombozu

Solunum, göğüs ve mediastinal hastalıkları

Yaygın olmayan:	Pulmoner emboli, ölümcül olabilen interstisiyel akciğer hastalığı (bakınız bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Diyare, bulantı, kusma

Hepatobiliyer hastalıkları

Çok yaygın:	Karaciğer enzim düzeylerinde artış (AST, ALT, AP)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Cilt reaksiyonları*
Çok seyrek:	Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz
Bilinmiyor:	Cilt lezyonlarında süperenfeksiyon*

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Hafif-orta şiddette infüzyona bağlı reaksiyonlar (bakınız bölüm 4.4); burun kanamasına sebep olabilen ve bazı vakalarda şiddetli mukozit
Yaygın:	İnfüzyona bağlı şiddetli reaksiyonlar, bazı durumlarda ölümcül olabilen (bakınız bölüm 4.4); yorgunluk

Ek Bilgi

Genel olarak, cinsiyetler arasında klinik olarak önemli bir fark gözlenmemiştir.

Cilt reaksiyonları

Cilt reaksiyonları hastaların % 80'inden fazlasında görülebilir ve temel olarak akne benzeri döküntü ve/veya daha seyrek olarak kaşıntı, cilt kuruması, deskuamasyon, hipertrikoz veya tırnak bozuklukları (paronişi gibi) olarak görülürler. Tek başına oluşan cilt nekrozu vakaları gibi, cilt reaksiyonlarının % 15'i şiddetli olabilir. Cilt reaksiyonlarının büyük bir kısmı tedavinin ilk üç haftası içerisinde gelişir. Bu reaksiyonlar genellikle, tavsiye edilen doz ayarlaması yapılırsa (bakınız bölüm 4.4), tedavinin kesilmesinin ardından sekel kalmadan ortadan kalkar.

Cetuximabın sebep olduğu cilt lezyonları, süperenfeksiyonlara (örneğin S. *aureus* ile) yatkınlığa neden olabilir. Bunlarda selülit, erizipel veya ölümcül sonuçlar doğurabilen stafilokokal soyulmuş deri sendromu, nekrotizan fasiit veya sepsis gibi komplikasyonlara sebep olabilirler.

Kombinasyon Tedavisi

Cetuximab kemoterapötik ilaçlarla birlikte kullanıldığında, diğer ürüne ait ürün bilgilerine de bakılmalıdır.

Platin bazlı kemoterapi ile birlikte tedavide; şiddetli lökopeni veya şiddetli nötropeni sıklığı artabilir, ve bu da sadece platin bazlı kemoterapi tedavisiyle karşılaştırıldığında febril nötropeni, pnömoni ve sepsis gibi enfeksiyon komplikasyonları oranında artışa neden olabilir. (bakınız bölüm 4.4)

Floropirimidin infüzyonu ile birlikte kullanıldığında, tek başına floropirimidin infüzyonuna göre, konjestif kalp yetmezliği ve miyokard enfarktüsü gibi kardiyak iskemi sıklığı ve el-ayak sendromu (palmar-plantar eritrodizestezi) sıklığı artmıştır.

Baş-boyun bölgesinde lokal radyasyon tedavisi ile birlikte kullanıldığında, ek olarak radyasyon tedavisinin tipik istenmeyen etkileri (mukozit, radyasyon dermatiti, disfaji veya genellikle lenfositopeni şeklinde görülen lökopeni) görülebilir. 424 hastanın dahil edildiği, randomize, kontrollü bir klinik çalışmada, tek başına radyasyon tedavisi alan gruba göre, radyasyon tedavisi ile beraber cetuximab alan grupta, şiddetli akut radyasyon dermatiti ve mukoziti ile birlikte radyasyon tedavisine bağlı geç dönem advers olayların rapor edilme oranlarında az da olsa artış görülmüştür.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı

Bugüne kadar, tek doz 400 mg/m^2 vücut yüzey alanı üzerinde veya haftalık 250 mg/m^2 vücut yüzey alanı üzerinde doz uygulamalarına ait deneyimler sınırlıdır. 2 haftada bir 700 mg/m^2'ye kadar olan dozlarla yapılan klinik çalışmalardaki güvenlilik profili, bölüm 4.8'de tanımlananlar ile uyumludur.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar, ATC kodu: L01FE01

Etki mekanizması

Cetuximab özellikle epidermal büyüme faktör reseptörünü (EGFR) hedefleyen bir kimerik monoklonal IgG_1 antikorudur.

EGFR sinyal yolları, hücrenin canlı kalmasının kontrol edilmesinde, hücre döngüsünün devamlılığı, anjiyogenez, hücre göçü ve hücresel invazyon/metastazın kontrolünde rol almaktadır.

Cetuximab, EGFR'ye endojen ligandlarına göre 5 ila 10 kat daha yüksek affinite ile bağlanma eğilimi gösterir. Cetuximab endojen EGFR ligandlarının bağlanmasını engeller ve bu da reseptörün fonksiyon göstermesini önler. Cetuximab ayrıca EGFR'nin internalizasyonunu indükleyerek EGFR'de down regülasyon sağlayabilir. Cetuximab aynı zamanda sitotoksik immün efektör hücrelerini, EGFR (eksprese eden) bulunduran tümör hücrelerine (antikora bağlı hücresel sitotoksisite (ADCC) yönlendirir.

Cetuximab HER ailesinden olan diğer reseptörlere bağlanmaz.

Proto-onkojen RAS'ın (rat sarkoma) protein ürünü, EGFR'nin sinyal iletim yolunda (down-stream) üstlendiği dönüştürücü etki ile kilit rol oynar. Tümörlerde, RAS'ın EGFR tarafından aktive edilmesi, EGFR aracılığıyla kontrol edilen proliferasyon, sağkalım ve pro-anjiyojenik faktörlerin üretiminde artışa neden olur.

RAS, insanlardaki kanserlerde en sık aktive edilen onkogen ailesinden birisidir. RAS genlerinin belirli bölgelerinde (2, 3 ve 4 eksonlar) gelişen mutasyonlar, EGFR sinyallerinden bağımsız olarak RAS proteininin aktive olmasıyla sonuçlanır.

Farmakodinamik etkiler

Hem *in vitro* hem de *in vivo* testlerde, cetuximab proliferasyonu engeller ve EGFR bulunduran insan tümör hücrelerinin apopitozunu başlatır. *In vitro* cetuximab, tümör hücreleri tarafından anjiyojenik faktörlerin üretimini engeller ve endotelyal hücre göçünü bloke eder. *In vivo* cetuximab, tümör hücreleri tarafından anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunu engeller ve tümör hücrelerindeki neo-vaskülarizasyonun ve metastazın azalmasına sebep olur.

İmmünojenisite

İnsan antikimerik antikorlarının (HACA) gelişimi, monoklonal kimerik antikorların sınıf etkisidir. HACA'nın gelişimi üzerine bugünkü veriler sınırlıdır. Genel olarak, endikasyon çalışmalarında yer alan hastaların %3,4'ünde, %0-%9,6 arasında değişen insidansla ölçülebilir düzeylerde HACA varlığı tespit edilmiştir. Bugüne kadar HACA'nın cetuximabın etkisini nötralize ettiğini kanıtlayan bir veri bulunmamaktadır. HACA'nın tespit edilmesinin hipersensitivite reaksiyonlarının oluşması veya cetuximaba bağlı başka istenmeyen bir etkisiyle ilişkisi kurulmamıştır.

Kolorektal Kanser

Tümör materyali içerisinde EGFR'nin immünhistokimyasal tespiti için bir tanı testi (EGFR pharmDx) kullanılmıştır. Tek bir hücresi bile boyanmış olarak tespit edilen tümör, EGFR eksprese eden tümör olarak kabul edilir. Klinik çalışmalar için değerlendirilen metastatik kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %75'inde EGFR eksprese eden (+) tümör bulunmaktadır

ve bu nedenle bu hastalar cetuximab tedavisi için uygun olarak değerlendirilir. Cetuximabın etkililik ve güvenliliği EGFR saptanmamış hastalar için belgelenmemiştir.

Çalışma verileri, metastatik kolorektal kanserli ve aktive edici RAS mutasyonları olan hastaların cetuximab veya kemoterapi ile birlikte cetuximab tedavisinden yarar görme olasılığının daha düşük olduğunu göstermektedir ve okzaliplatin + sürekli 5-FU/FA infüzyonuna ek tedavi olarak, progresyonsuz sağkalım (PFS) süresi üzerinde belirgin bir negatif etki gösterilmiştir.

Cetuximabın tek başına veya kemoterapi ile birlikte kullanımı, 5 randomize kontrollü klinik çalışmada ve çok sayıda destekleyici çalışma ile araştırılmıştır. 5 randomize kontrollü çalışmada, EGFR ekspresyonu tespit edilebilen ve ECOG performans düzeyi ≤2 olan toplam 3734 metastatik kolorektal kanserli hasta incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunda ECOG performans düzeyi ≤1 idi. Tüm çalışmalarda, cetuximab bölüm 4.2'de tanımlandığı şekilde kullanılmıştır.

Randomize çalışmaların 4'ünde KRAS ekson 2 mutasyon varlığının cetuximab ile tedavi yanıtı için prediktif bir faktör olduğu gösterilmiştir. Hastaların 2072'sinde KRAS mutasyonuna ait bilgi mevcuttur. EMR 62 202-013, EMR 62 202-047 çalışmaları için yapılan sonraki post-hoc analizlerde, KRAS ekson 2'den başka RAS genleri (NRAS ve KRAS) üzerinde başka mutasyonlar da saptanmıştır. Sadece çalışma EMR 62 202-007'de post-hoc analiz mümkün olmamıştır.

Bu çalışmaların yanısıra, bir araştırmacı tarafından başlatılan randomize kontrollu faz III çalışmada cetuximab kemoterapi ile kombinasyonda incelenmiştir (COIN, sürekli kemoterapi + cetuximab ya da aralıklı kemoterapi). Bu çalışmada EGFR varlığının bir dahil etme kriteri olmadığı bu çalışmada yaklaşık % 81 hastadan tümör numunesi KRAS tanımlanması için retrospektif olarak analiz edilmişti.

Araştırıcı sponsorlu bir klinik faz III çalışma olan FIRE-3 çalışmasında, KRAS ekson 2 doğal tip mKRK'li hastaların birinci basamak tedavisinde cetuximab veya bevasizumab ile kombinasyon halinde FOLFIRI tedavisi karşılaştırılmıştır. KRAS ekson 2 dışındaki RAS genlerinde görülen mutasyonlarla ilgili olarak daha ileri post-hoc analizler değerlendirilmiştir.

<u>Kemoterapi ile birlikte cetuximab</u>

- EMR 62 202–013: Bu randomize çalışmada, daha önce metastatik hastalık için tedavi görmemiş metastatik kolorektal kanserli hastalarda, cetuximab ile birlikte irinotekan ve 5-florourasil/folinik asit (FOLFIRI) infüzyonu (599 hasta) ile aynı kemoterapinin tek başına kullanımı (599 hasta) karşılaştırılmıştır. KRAS durumunun değerlendirilebildiği hasta grubunun, %63'ünde mutasyona uğramamış KRAS (doğal-tip) tümör tespit edilmiştir. RAS durumunun değerlendirilmesi için, KRAS doğal tip popülasyonu içerisindeki tüm değerlendirilebilir tümör numuneleri üzerinde KRAS geninin ekson 2 bölgesinde görülenler dışındaki mutasyonlar incelenmiştir (%65). RAS mutasyonu görülen popülasyon, KRAS ekson 2 mutasyonu olduğu bilinen ve ayrıca RAS mutasyonları tanımlanmış hastalardan oluşmaktadır.

Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Değişken/istatistik	RAS doğal tip popülasyon		RAS mutant popülasyon	
	Cetuximab+ FOLFIRI	FOLFIRI	Cetuximab + FOLFIRI	FOLFIRI
	(N=178)	(N=189)	(N=246)	(N=214)
OS				
Aylar, ortalama	28,4	20,2	16,4	17,7
(%95 GA)	(24,7; 31,6)	(17; 24,5)	(14,9; 18,4)	(15,4; 19,6)
Risk oranı (%95GA)	0,691 (0,543; 0,879)		1,049 (0,860; 1,281)	
p-değeri	0,0024		0,6355	
PFS				
Aylar, ortalama	11,4	8,4	7,4	7,5
(%95 GA)	(10; 14,6)	(7,4; 9,4)	(6,4; 8)	(7,2; 8,5)
Risk oranı (%95GA)	0, 556 (0,406; 0,761)		1,098 (0,852; 1,415)	
p-değeri	0,0002		0,4696	
ORR				
%	66,3	38,6	31,7	36
(%95 GA)	(58,8; 73,2)	(31,7; 46)	(25,9; 37,9)	(29,6; 42,8)
Odds oranı (%95 GA)	3, 1145 (2,0279; 4,7835)		0, 8478 (0,5767; 1,2462)	
p-değeri	<0,0001		0,3970	

GA= Güvenlik Aralığı; FOLFIRI= irinotekan + 5-FU/FA infüzyonu; ORR= objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt veren hastalar); PFS= progresyonsuz sağkalım süresi, OS =genel sağkalım süresi

EMR 62 202–047: Bu randomize çalışmada, daha önce metastatik hastalık için tedavi görmemiş metastatik kolorektal kanserli hastalarda cetuximab ile birlikte okzaliplatin ve 5-florourasil/folinik asit (5-FU/FA) infüzyonu (169 hasta) ile aynı kemoterapinin tek başına kullanımı (168 hasta) karşılaştırılmıştır. KRAS durumunun değerlendirilebildiği hasta grubunun, %57'sinde KRAS doğal-tip tümörü olan hasta tespit edilmiştir. RAS durumunun değerlendirilmesi için, KRAS geninin ekson 2'den başka diğer mutasyonları, KRAS doğal tip popülasyon içinde tüm değerlendirilebilir tümor numunelerinden saptanmıştır. RAS mutant popülasyon bilinen KRAS mutasyonlu hastalar ile ilaveten tanımlı RAS mutasyonlu hastaları içerir.

Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Değişken/istatistik	RAS doğal tip popülasyon		RAS mutant popülasyon	
	Ceuximab + FOLFOX4	FOLFOX4	Cetuximab + FOLFOX4	FOLFOX4
	(N=38)	(N=49)	(N=92)	(N=75)
OS				
Aylar, ortalama	19,8	17,8	13;5	17;8
(%95 GA)	(16,6; 25,4)	(13,8; 23,9)	(12;1, 17;7)	(15;9, 23;6)
Risk oranı (%95GA)	0,937 (0,563; 1,558)		1,291 (0,905; 1,842)	
p-değeri	0,8002		0,1573	
PFS				
Aylar, ortalama	12	5,8	5,6	7,8
(%95 GA)	(5,8; NE)	(4,7; 7,9)	(4,4; 7,5)	(6,7; 9,3)
Risk oranı (%95GA)	0,533 (0,272; 1,042)		1,541 (1,037; 2,289)	
p-değeri	0,0615		0,0309	
ORR				
%	57,9	28,6	37;0	50;7
(%95 GA)	(40,8; 73,7)	(16,6; 43,3)	(27;1; 47;7)	(38;9; 62;4)
Odds oranı (%95 GA)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-değeri	0,0084		0,0865	

GA= Güvenlik Aralığı; FOLFOX4 = okzaplatin + 5-FU/FA infüzyonu; ORR= objektif yanıt oranı (tam veya kısmi yanıt veren hastalar); OS =genel sağkalım süresi, PFS= progresyonsuz sağkalım süresi

Özellikle cetuximabın negatif etkisi RAS mutant popülasyonda gözlenmiştir.

- COIN: Bu çalışma, metastatik hastalık için daha önceden tedavi edilmemiş lokorejyonel kolorektal kanserli yada opere edilmemiş metastatik 2445 hastada, aynı kemoterapi rejiminde yalnızca cetuximab ile birlikte okzaliplatine ek fluoropyrimidin kullanan [OxMdG] yada kapesitabin [XELOX] kombinasyonunu karşılaştıran açık etiketli, 3 kollu, randomize çalışmadır. Üçüncü deney kolu aralıklı olarak OxMdg yada XELOX tedavisini cetuximab olmadan kullanmıştır. XELOX tedavisi ve üçüncü deney kolu için datalar sunulmamıştır.

  Hastaların yaklaşık %81'inden alınmış tümör numuneleri KRAS expresyonu için retrospektif olarak bunlardan %55'i de KRAS doğal tip için analiz edilmiştir. Bu hastalardan 362 tanesi cetuximabı, okzaliplatin ve fluoropyrimidin kombinasyonu ile birlikte kullanmış (117 hasta OxMdG ve 245 hasta XELOX), 367 hastada yalnızca okzaliplatin ve fluoropyrimidin kullanılmıştır (127 hasta OxMdG ve 240 hasta XELOX). KRAS mutant popülasyonda, 297 hasta cetuximabı, okzaliplatin ve fluoropyrimidin kombinasyonu ile birlikte kullanmış (101 hasta OxMdG ve 196 hasta XELOX) ve 268 hastada yalnızca okzaliplatin ve fluoropyrimidin (78 hasta OxMdG ve 190 hasta XELOX) kullanılmıştır.

Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Değişken/istatistik	KRAS doğal tip popülasyon		KRAS mutant popülasyon	
	Cetuximab + OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab + OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
Aylar, ortalama	16,3	18,2	13,1	14,6
(%95 GA)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8; 23,9)	(9,5; 22)
Risk oranı (%95GA)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-değeri	0,617		0,931	
PFS				
Aylar, ortalama	9	9,2	6,8	8,5
(%95 GA)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5; 10,7)	(3,4; 10,8)
Risk oranı (%95GA)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-değeri	0,056		0,78	
ORR				
%	68	59	47	51
(%95 GA)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Odds oranı (%95 GA)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-değeri	0,171		0,529	

GA= Güvenlik Aralığı; OxMdG = okzaplatin + 5-FU/FA infüzyonu; OS =genel sağkalım süresi, PFS= progresyonsuz sağkalım süresi

Cetuximabı XELOX rejimi ile kombinasyonda alan hastalarda, zamana bağımlı sonlanım noktalarında klinik faydaya işaret eden eğilim gösterilmemiştir.

Cetuximab tedavi kolunda genelde daha yüksek sıklıkta diyare görülmesinden dolayı önemli oranda doz azaltılması ve kapesitabin veya okzaliplatin uygulamasında gecikme görülmüştür. Ek olarak, cetuximabla tedavi edilen önemli sayıda daha az hastaya ikinci basamak tedavi uygulanmıştır.

FIRE 3 (FOLFIRI ile cetuximabın birinci basamak kombinasyonu): FIRE-3 araştırması, KRAS ekson 2 doğal tip metastatik kolorektal kanserli (mKRK) hastalarda cetuximab veya bevasizumab ile kombine edilmiş 5-FU, folinik asit ve irinotekanı (FOLFIRI) birebir karşılaştırmalı olarak araştıran çok merkezli randomize bir faz III araştırmadır. KRAS ekson 2 doğal tip özellik gösteren 407 hastanın tümör numunelerinde RAS durumu değerlendirilebilir bulunmuş olup bu genel KRAS ekson 2 doğal tip popülasyonunun (592 hasta) %69'unu yansıtmaktadır. Bu hastaların 342'si RAS doğal tip tümör özelliği sergilerken 65 hastada RAS mutasyonu saptanmıştır. RAS mutasyonu görülen popülasyon, bu 65 hasta ile beraber KRAS ekson 2 doğal tip mKRK'li hastalar ile kısıtlanmış çalışmaya kaydedilmeden önce tedavi edilmiş KRAS ekson 2 mutant tümör görülen 113 hastayı içermektedir.

Bu çalışmada elde edilen etkililik verileri, aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Değişken/istatistik	RAS doğal tip popülasyon		RAS mutant popülasyon	
	Cetuximab + FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab + FOLFIRI (N=171)	Cetuximab + FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab + FOLFIRI (N=86)
OS				
Aylar, ortalama	33,1	25,6	20,3	20,6
(%95 GA)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Risk oranı (%95GA)	0,7 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
PFS				
Aylar, ortalama	10,4	10,2	7,5	10,1
(%95 GA)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9)	(8,9; 12,2)
Risk oranı (%95GA)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,98; 1,78)	
ORR				
%	65,5	59,6	38	51,2
(%95 GA)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28.1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Odds oranı (%95 GA)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-değeri	0,32		0,097	

GA= Güvenlik Aralığı; FOLFIRI=irinotekan+ 5-FU/FA infüzyonu; ORR=objektif yanıt oranı (tam ya da kısmi yanıtlı hastalar) OS=genel sağkalım süresi, PFS= progresyonsuz sağkalım süresi

CALGB/SWOG 80405 çalışmasının (n=1137) KRAS doğal tip popülasyonunda cetuximab+ kemoterapinin, bevasizumab + kemoterapiye üstünlüğü bir interim analizde gösterilmemiştir. RAS doğal tip popülasyondaki analizlerin bu veriyi uygun şekilde değerlendirmesi gerekmektedir.

- CA 225006: Bu randomize çalışmada, daha önce metastatik hastalık için okzaliplatin ve floropirimidin kombine tedavisi almış metastatik kolorektal kanserli hastalarda, cetuximab ile birlikte irinotekan (648 hasta) ile tek başına irinotekan (650 hasta) karşılaştırılmıştır. Hastalığın ilerlemesini takiben EGFR-hedefli ajanlarla tedavi, tek başına irinotekan içeren koldaki hastaların %50'sinde başlatılmıştır.

  KRAS durumundan bağımsız olarak genel popülasyonda cetuximab ile birlikte irinotekan (648 hasta) ve tek başına irinotekan (650 hasta) için bildirilen bulgular şöyle olmuştur: medyan genel sağkalım süresi (OS) 10,71 ve 9,99 ay (HR 0,98), medyan progresyonsuz sağkalım süresi (PFS) 4 ve 2,6 ay (HR 0,69) ve objektif yanıt oranı (ORR) %16,4 ve %4,2.

  KRAS durumu ile ilgili olarak, tümör numuneleri hastaların yalnızca %23'ünden (300/1298) elde edilmiştir. KRAS değerlendirmesi yapılan popülasyonda, hastaların %64'ü (192) KRAS doğal-tip tümörlere ve 108'i KRAS mutasyonlarına sahiptir. Bu veriler temelinde ve bağımsız bir komite tarafından görüntüleme bilgileri değerlendirilmediğinden, mutasyon durumu ile ilgili sonuçlar yorumlanmaya uygun kabul edilmemektedir.

- EMR 62 202–007: Bu randomize çalışmada, çalışma öncesinde metastatik hastalık için en son tedavi olarak aldıkları irinotekan içeren tedaviden sonuç alamamış metastatik kolorektal kanserli hastalarda, irinotekan ile birlikte cetuximab (218 hasta) ile tek-başına cetuximab (111 hasta) karşılaştırılmıştır.

Cetuximab ile birlikte irinotekan alanlar ile tek başına cetuximab alanlar karşılaştırıldığında, hastalık progresyonunun genel riski %46 azalmış ve objektif yanıt oranı anlamlı ölçüde artmıştır. Randomize çalışmada, genel sağkalım süresinde düzelme istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır; bununla birlikte, takip tedavisinde tek-başına cetuximab alan hastaların yaklaşık %50'sinin hastalık progresyonu görülmesini takiben cetuximab ile birlikte irinotekan almaya başlamış olmaları, genel sağkalım süresini etkilemiş olabilir.

Skuamöz hücreli baş boyun kanseri

Skuamöz hücreli baş boyun kanseri olan hastaların %90'ından fazlasında EGFR(+) tümör olduğundan, immünohistokimyasal olarak EGFR tespiti yapılmamıştır.

Lokal ileri hastalıkta radyasyon tedavisi ile kombinasyon halinde Cetuximab

- EMR 62 202-006: Bu randomize çalışma, lokal olarak ileri evre skuamöz hücreli baş ve boyun kanserli hastalarda tek başına radyasyon tedavisi (213 hasta) ile cetuximab ve radyasyon tedavisi kombinasyonunu (211 hasta) karşılaştırmıştır. Cetuximab, radyasyon tedavisinden bir hafta önce başlatılmıştır ve radyasyon tedavisi döneminin sonuna kadar Bölüm 4.2'de tanımlanan dozlarda uygulanmıştır.

  Bu çalışmada üretilen etkililik verileri, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir:

Değişken/istatistik	**Radyasyon tedavisi + cetuximab (N=211)**		**Tek başına radyasyon tedavisi (N=213)**	
Lokorejyonel kontrol				
ay, medyan (%95 GA)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Tehlike Oranı (%95 GA)	0,68 (0,52; 0,89)			
p-değeri	0,005			
OS				
ay, medyan (%95 GA)	49	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Tehlike Oranı (%95 GA)	0,73 (0,56; 0,95)			
p-değeri	0,018			
medyan takip, ay	60		60,1	
1-yıllık OS oranı, % (%95 GA)	77,6 (71,4, 82,7)		73,8 (67,3, 79,2)	
2-yıllık OS oranı, % (%95 GA)	62,2 (55,2, 68,4)		55,2 (48,2, 61,7)	
3-yıllık OS oranı, % (%95 GA)	54,7 (47,7, 61,2)		45,2 (38,3, 51,9)	
5-yıllık OS oranı, % (%95 GA)	45,6 (38,5, 52,4)		36,4 (29,7, 43,1)	

GA = güven aralığı, OS = genel sağ kalım süresi, '+' veri kesim tarihinde üst sınıra ulaşılmamış olduğunu ifade eder.

Cetuximab radyasyon tedavisine eklendiğinde, tümör evresi, Karnofsky performans durumu (KPS) ve yaş ile belirtildiği üzere iyi prognozlu hastaların elde ettiği fayda daha belirgin olmuştur. KPS değerleri 80 veya altında olan ve yaşları 65 yıl ve üzeri hastalarda hiçbir klinik fayda görülmemiştir.

Cetuximabın kemo-radyoterapi ile kombinasyon halinde kullanımı, bugüne kadar yeterli bir şekilde araştırılmamıştır. Bu nedenle, bu kombinasyonun fayda-risk oranı, henüz belirlenmemiştir.

Nüks ve/veya metastatik hastalıkta platin-içeren kemoterapiler ile birlikte cetuximab

- EMR 62 202-002: Bu randomize çalışmada, daha önce bu hastalık için kemoterapi almamış, nüks ve/veya metastatik skuamöz hücreli baş boyun kanseri olan hastalarda sisplatin veya karboplatin ve 5-florourasil infüzyonu ile birlikte cetuximab (222 hasta) ve tek başına bu kemoterapiyi alanlar (220 hasta) karşılaştırılmıştır. Cetuximab kolundaki tedavide 6 küre kadar platin içeren kemoterapi ile birlikte cetuximabı takiben, idame tedavisi olarak cetuximab hastalık progresyonuna kadar kullanılmıştır.

  Bu çalışmadan elde edilen etkililik verileri aşağıdaki tabloda özetlenmektedir:

Değişken/istatistik	**Cetuximab + CTX (N=222)**	**CTX (N=220)**
OS		
Aylar; medyan (%95 GA)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Risk oranı (%95 GA)	0,797 (0,644; 0,986)	
p-değeri	0,0362	
PFS		
Aylar; medyan (%95 GA)	5,6 (5; 6)	3,3 (2,9; 4,3)
Risk oranı (%95 GA)	0,538 (0,431; 0,672)	
p-değeri	<0,0001	
ORR		
% (%95 GA)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-değeri	0,0001	

GA= Güvenlik Aralığı; CTX= platin içeren kemoterapi; ORR= objektif yanıt oranı; OS= Genel sağkalım süresi; PFS= progresyonsuz sağkalım süresi

Tümör evresi açısından iyi prognoza sahip hastalar platin içeren kemoterapi tedavisine cetuximab eklendiği zaman Karnofsky performans durumları (KPS) ve yaşlarına göre daha iyi bir yarar sağlamaktadır. Progresyonsuz sağkalım sürelerine karşın, KPS değeri ≤ 80 olan 65 yaş ve üzeri hastalarda klinik yarar gösterilememiştir.

5.2 Farmakokinetik Özellikler

Genel Özellikler:
Klinik çalışmalarda cetuximab farmakokinetiği, cetuximabın tek başına veya kemoterapi veya radyasyon tedavisi ile birlikte kombine olarak uygulanması sırasında incelenmiştir. Haftalık 5-500 mg/m^2 doz aralığında cetuximab infüzyon solüsyonu doza bağlı farmakokinetik özellik sergilemektedir.

Emilim:
Geçerli değil.

Dağılım:
Cetuximabın ilk doz olarak 400 mg/m^2 olarak uygulanmasında, ortalama dağılım hacmi yaklaşık olarak vasküler alana eşittir (1,5 ila 6,2 L/m^2 aralığı ile 2,9 L/m^2). Ortalama C_{max} (± standart sapma) değeri 185 ± 55 mikrogram/mL'dir. Üç haftalık cetuximab monoterapisinin ardından, cetuximab serum konsantrasyonu kararlı seviyeye ulaşır. Cetuximab ortalama pik konsantrasyonları 3'üncü haftada 155,8 mikrogram/mL ve 8'inci haftada 151,6

mikrogram/mL'dir, bu değerlere karşılık gelen ortalama en düşük konsantrasyonlar, sırasıyla 41,3 ve 55,4 mikrogram/mL'dir. Cetuximabın irinotekan ile kombine edilerek uygulandığı bir çalışmada, ortalama en düşük cetuximab konsantrasyonları 12. haftada 50 mikrogram/mL ve 36. haftada 49,4 mikrogram/mL'dir.

Biyotransformasyon:
Antikorların metabolizmasına katkıda bulunan birçok yol tanımlanmıştır. Tanımlanan yolların hepsi, antikorların küçük peptidler veya amino asitler gibi daha küçük moleküllere biyodegredasyonunu gerçekleştirmektedir.

Eliminasyon:
Ortalama klirens vücut yüzey alanının her metrekaresi için 0,022 L/ saat'dir. Cetuximabın hedef dozda 70 ila 100 saat arasında değişen değerlerde uzun bir eliminasyon yarı ömrü vardır.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:
Geçerli değil.

Özel popülasyonlardaki farmakokinetik özellikler
Tüm klinik çalışmaları içeren analiz, cetuximabın farmakokinetik karakteristiklerinin ırk, yaş, cinsiyet, renal ve hepatik durumdan etkilenmediğini göstermiştir.

Bugüne kadar sadece uygun renal ve hepatik fonksiyonu olan hastalar üzerinde araştırma yapılmıştır (serum kreatinin ≤ 1,5 kat, transaminaz ≤ 5 kat ve bilirübin ≤ 1,5 kat normalin en üst sınırı).

Pediyatrik popülasyon
Refrakter solid tümörlü pediyatrik hastalarda (1-18 yaş) yapılan faz I çalışmada, cetuximab irinotekan ile birlikte uygulanmıştır. Farmakokinetik bulgular, yetişkinlerde elde edilen bulgulara benzer olmuştur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsanlarda kullanılan eşdeğer doz seviyelerinde, doza bağlı cilt değişikliklerinin temel bulguları, Sinomolgus maymunlarla yapılan toksisite çalışmalarında gözlemlenmiştir (kronik tekrarlayan doz toksisite çalışması ve embriyo-fötal gelişim çalışması).

Sinomolgus maymunlarında yapılan embriyo-fötal toksisite çalışmasında herhangi bir teratojenisite artışına rastlanmamıştır. Buna rağmen, doza bağlı olarak, düşük insidansında artış gözlemlenmiştir.

İnfüzyondan başka bir yolla kazara yapılan bir uygulamanın sonrasındaki verileri de içeren, genotoksisite ve lokal tolerans üzerindeki klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlikenin olmadığını göstermiştir.

Cetuximabın karsinojenik potansiyelini saptamak veya dişi ve erkek fertilitesi üzerindeki etkilerini belirlemek için hiçbir resmi hayvan çalışması yapılmamıştır.

Cetuximab ve kemoterapi ajanlarının birlikte uygulanmasıyla ilgili klinik öncesi toksisite çalışmaları yapılmamıştır.

Bugüne kadar cetuximabın yara iyileştirme üzerindeki etkilerini inceleyen hiçbir klinik öncesi bilgi bulunmamaktadır. Fakat klinik öncesi yara iyileştirme modelinde, EGFR seçici tirozin kinaz inhibitörlerinin yara iyileşmesini geciktirdiği gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Glisin
Polisorbat 80
Sitrik asit monohidrat
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu ilaç bölüm 6.6'da bahsedilenden başka bir ilaç ile karıştırılmamalıdır.
Ayrı bir infüzyon hattı kullanılmalıdır.

6.3 Raf ömrü

48 ay

Çözelti, bölüm 6.6'da açıklandığı şekilde hazırlandığı takdirde, ERBİTUX 5 mg/mL'nin kimyasal ve fiziksel geçerli stabilitesinin 25°C'de 48 saat olduğu gösterilmiştir.

ERBİTUX antimikrobiyal koruyucu veya bakteriyostatik ajan içermemektedir. Mikrobiyolojik açıdan baktığımızda, ürün açıldıktan sonra hemen kullanılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa, kullanım öncesi geçerli saklama zamanı ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve açılma kontrollü ve valide aseptik koşullar altında yapılmamış ise saklama zamanı normal olarak 2-8°C'de 24 saatten fazla olmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

2°C-8°C arasında buzdolabında saklanmalıdır.
Açıldıktan sonraki saklama koşulları için, bakınız bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

500 mg cetuximab içeren 100 mL solüsyon, halobütil kauçuk tıpalı ve (alüminyum/polipropilen) kapaklı 100 mL'lik Tip I cam flakonlarda satılmaktadır.

Her bir kutuda 100 mL solüsyon içeren 1 flakon bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller "Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

ERBİTUX, yerçekimi etkisiyle damlayarak, infüzyon pompasıyla ya da enjektör pompasıyla uygulanır. ERBİTUX infüzyonu için ayrı bir infüzyon yolu kullanılmalıdır ve infüzyon sonrasında infüzyon yolu enjeksiyonluk steril 9 mg/mL'lik (%0,9) sodyum klorür çözeltisiyle temizlenmelidir.

ERBİTUX 5 mg/mL aşağıdakilerle uyumludur;
- PE (polietilen), EVA (etil vinil asetat) veya PVC (polivinil klorür) torbalar
- PE, EVA, PVC, TP (polyolefin termoplastik) veya PUR (poliuretan) infüzyon setleri
- İnfüzyon pompası için kullanılan PP (polipropilen) şırınga

Çözelti hazırlanırken gerekli aseptik koşullar sağlanmalıdır.

ERBİTUX 5 mg/mL aşağıdaki gibi hazırlanmalıdır:

- İnfüzyon pompası veya yerçekimi ile damlatma ile uygulama (steril sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) ile seyreltilmiş): Uygun boyutta bir steril sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) IV mayi torbası alın. Gerekli ERBİTUX miktarını hesaplayın. Uygun iğne ile birlikte steril bir enjektör (min 50 mL) kullanarak, infüzyon torbasından uygun miktarda sodyum klorür çözeltisi alın. Uygun steril bir enjektör alın ve enjektöre uygun bir iğne takın. Flakondan gerekli hacimde ERBİTUX çekin. Bu alınan ERBİTUX'u hazırlanan infüzyon torbasına aktarın. Hesaplanan hacime ulaşılana kadar bu işleme devam edin. İnfüzyon yolunu bağlayın ve infüzyona başlamadan önce infüzyon yolunu seyreltilmiş ERBİTUX ile doldurun. Uygulama için yerçekimi ile damlatma veya infüzyon pompası kullanın. Hızı bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde ayarlayın ve kontrol edin.

- İnfüzyon pompası veya yerçekimi ile damlatma ile uygulama (seyreltilmemiş): Gerekli ERBİTUX miktarını hesaplayın. Uygun steril bir enjektör (min 50 mL) alın ve enjektöre uygun bir iğne takın. Flakondan gerekli hacimde ERBİTUX çekin. Bu alınan ERBİTUX'u boşaltılmış ve sterilize edilmiş bir şişe veya torbaya aktarın. Hesaplanan hacime ulaşılana kadar bu işleme devam edin. İnfüzyon yolu bağlayın ve infüzyona başlamadan önce ERBİTUX ile infüzyon yolunu doldurun. Hızı bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde ayarlayın ve kontrol edin.

- Enjektör pompası ile uygulama: Gerekli ERBİTUX miktarını hesaplayın. Uygun steril bir enjektör alın ve enjektöre uygun bir iğne takın. Flakondan gerekli hacimde ERBİTUX çekin. İğneyi çıkarın ve enjektörü enjektör pompası içine yerleştirin. İnfüzyon yolunu enjektöre bağlayın, bölüm 4.2'de açıklandığı şekilde hızı ayarlayın ve kontrol edin ve infüzyon yolunu ERBİTUX ya da steril sodyum klorür 9 mg/mL (% 0,9) çözeltisi ile doldurduktan sonra infüzyona başlayın. Gerekirse, bu işlemi hesaplanan hacim infüze edilene kadar tekrarlayın.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI
136/52

9. İLK RUHSAT TARİHİ
29/08/2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ