

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
(медичного імунобіологічного препарату)
ЕРБІТУКС
(ERBITUX®)

Склад:

діюча речовина: цетуксимаб;

1 мл розчину містить 5 мг цетуксимабу;

допоміжні речовини: натрію хлорид, гліцин, полісорбат 80, кислоти лимонної моногідрат, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: розчин практично вільний від видимих часток.

Фармакотерапевтична група. Моноклональні антитіла, цетуксимаб.

Код АТХ L01X C06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Цетуксимаб – це химерне моноклональне антитіло класу IgG1, специфічна дія якого спрямована на рецептори епідермального фактора росту (EGFR).

EGFR залучений до сигнального каскаду, який регулює життєздатність клітин, клітинний цикл, ангиогенез, процеси міграції клітин та клітинні інвазії/метастазування.

Афінність зв'язування цетуксимабу з EGFR приблизно в 5-10 разів вища за афінність зв'язування з ендogenousними лігандами. Цетуксимаб блокує зв'язування ендogenousних лігандів з EGFR, що призводить до інгібування функціонування рецепторів. Далі він індукує інтерналізацію EGFR, що може призводити до негативної регуляції EGFR. Цетуксимаб також сенсibiliзує цитотоксичні імунні ефекторні клітини по відношенню до EGFR-експресуючих пухлинних клітин (антитіло-залежна клітинно-опосередкована цитотоксичність, ADCC).

Цетуксимаб не зв'язується з іншими рецепторами, що належать до сімейства HER.

Білковий продукт протоонкогену RAS (саркома щурів) є центральним низхідним трансдуктором сигналу від EGFR. У пухлинах активація RAS за участю EGFR сприяє EGFR-опосередкованому зростанню проліферації, життєздатності та продукуванню проангіогенних факторів.

RAS належить до сімейства онкогенів, які найчастіше активуються у людини при захворюванні на рак. Мутації генів RAS на певних чутливих до змін екзонах 2, 3 та 4 призводять до суттєвої активації білків RAS незалежно від сигнального каскаду EGFR.

Фармакодинамічні ефекти

У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* цетуксимаб інгібує проліферацію та індукує апоптоз пухлинних клітин людини, які експресують EGFR. *In vitro* цетуксимаб інгібує вироблення ангиогенних факторів клітинами пухлин та блокує міграцію ендотеліальних клітин. *In vivo* цетуксимаб інгібує експресію ангиогенних факторів пухлинними клітинами та спричиняє зменшення неоваскуляризації та метастазування пухлин.

Імуногенні властивості

Розвиток людських анти-химерних антитіл (НАСА) – це ефект, притаманний класу моноклональних химерних антитіл. Сучасні дані щодо розвитку НАСА обмежені. Загалом придатні для вимірювання титри НАСА були знайдені у 3,4 % пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, причому у дослідженнях за основними показаннями частота розвитку цих антитіл знаходилась у межах від 0 % до 9,6 %. Дотепер не було зроблено висновку щодо нейтралізуючого ефекту НАСА по відношенню до дії цетуксимабу. Наявність НАСА не корелювала з розвитком реакцій гіперчутливості або будь-якими іншими побічними реакціями на цетуксимаб.

Колоректальний рак

Для імуногістохімічного виявлення експресії EGFR в зразках пухлин використовувався діагностичний тест (EGFR pharmDx). Пухлина вважалася EGFR-експресуючою, якщо можна було ідентифікувати одну забарвлену клітину. Приблизно 75 % пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, які були обстежені для участі у клінічних дослідженнях, мали EGFR-експресуючі пухлини і, таким чином, вважались придатними для лікування цетуксимабом. Ефективність та безпека застосування цетуксимабу для лікування пацієнтів з пухлинами, в яких не були виявлені EGFR, не були встановлені.

Дані клінічних досліджень показують, що пацієнти з метастатичним колоректальним раком та активуючими мутаціями генів RAS з високою ймовірністю не отримуватимуть переваг від лікування цетуксимабом або комбінацією цетуксимабу з хіміотерапією, і що додавання цетуксимабу до терапії оксаліплатином та тривалими інфузіями 5-фторурацилу/фолінової кислоти (FOLFOX4) спричиняє суттєвий негативний вплив на період виживання без прогресування захворювання (PFS).

Застосування цетуксимабу в якості монотерапії або в комбінації з хіміотерапією вивчалось в 5 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях і в кількох додаткових дослідженнях. У 5 рандомізованих дослідженнях брали участь загалом 3734 пацієнти з метастатичним колоректальним раком, у яких була виявлена експресія EGFR і які мали загальний статус за шкалою ECOG (Східної Об'єднаної Групи з Онкології) ≤ 2 . Більшість пацієнтів, які брали участь у дослідженнях, мали загальний статус за шкалою ECOG ≤ 1 .

В усіх дослідженнях цетуксимаб призначався згідно до рекомендацій, наведених у розділі «Спосіб застосування та дози».

У 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 та CA225025) статус екзону 2 гена KRAS був визнаний прогностичним фактором для лікування цетуксимабом. Статус KRAS був визначений для 2072 пацієнтів. Для результатів досліджень EMR 62 202-013 та EMR 62 202-047 був проведений подальший ретроспективний аналіз, в якому були визначені також інші мутації генів RAS (NRAS та KRAS), додатково до мутацій екзона 2 гена KRAS. Проведення ретроспективного аналізу було неможливе лише у дослідженні EMR 62 202-007.

Цетуксимаб у комбінації з хіміотерапією

- Дослідження EMR 62 202-013 – це рандомізоване дослідження, в якому брали участь пацієнти з попередньо нелікованим метастатичним колоректальним раком. У дослідженні порівнювали комбінацію цетуксимабу, іринотекану та інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти (FOLFIRI) з однією хіміотерапією. Частка пацієнтів з пухлинами KRAS дикого типу серед пацієнтів, які підлягали оцінці на статус KRAS, становила 63 %. Для оцінки статусу RAS для усіх оцінюваних зразків, отриманих у пацієнтів із пухлинами KRAS дикого типу, були визначені інші мутації додатково до

мутацій екзону 2 гена KRAS. Група пацієнтів із мутаціями генів RAS складається із пацієнтів з відомими мутаціями екзону 2 гена KRAS, а також із пацієнтів з додатково виявленими мутаціями генів RAS.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	Популяція пацієнтів з RAS дикого типу		Популяція пацієнтів з мутаціями RAS	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
р-значення	0,0024		0,6355	
PFS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
р-значення	0,0002		0,4696	
ORR, % (95% ДІ)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Співвідношення шансів (95 % ДІ)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
р-значення	< 0,0001		0,3970	

ДІ – довірчий інтервал, FOLFIRI – іринотекан плюс інфузії 5-фторурацилу/фолінової кислоти, OS – загальний період виживання, ORR – об’єктивний коефіцієнт відповіді (пацієнти з повною або частковою відповіддю), PFS – період виживання без прогресування захворювання.

- Дослідження EMR 62 202-047 – це рандомізоване дослідження, в якому брали участь пацієнти з попередньо нелікованим метастатичним колоректальним раком. У дослідженні порівнювали комбінацію цетуксимабу, оксаліплатину та тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти (FOLFOX4) з однією хіміотерапією. Частка пацієнтів з пухлинами KRAS дикого типу серед пацієнтів, які підлягали оцінці на статус KRAS, становила 57 %. Для оцінки статусу RAS для усіх оцінюваних зразків, отриманих у пацієнтів із пухлинами KRAS дикого типу, були визначені інші мутації додатково до мутацій екзону 2 гена KRAS. Група пацієнтів з мутаціями генів RAS складається із пацієнтів з відомими мутаціями екзону 2 гена KRAS, а також із пацієнтів з додатково виявленими мутаціями генів RAS.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	Популяція пацієнтів з RAS дикого типу		Популяція пацієнтів з мутаціями RAS	
	Цетуксимаб плюс FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Цетуксимаб плюс FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	

р-значення	0,8002		0,1573	
PFS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	12,0 (5,8; -)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
р-значення	0,0615		0,0309	
ORR, % (95% ДІ)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Співвідношення шансів (95 % ДІ)	3,302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
р-значення	0,0084		0,0865	

ДІ – довірчий інтервал, FOLFOX4 – оксаліплатин плюс тривалі інфузії 5-фторурацилу/фолінової кислоти, ORR – об’єктивний коефіцієнт відповіді (пацієнти з повною або частковою відповіддю), OS – загальний період виживання, PFS - період виживання без прогресування захворювання, «-» – не піддається оцінці.

Зокрема при лікуванні пацієнтів з мутаціями генів RAS спостерігався негативний вплив додавання цетуксимабу.

- Дослідження FIRE-3 – це багатоцентрове рандомізоване дослідження, в якому брали участь пацієнти з метастатичним колоректальним раком з диким типом екзону 2 гена KRAS. У дослідженні порівнювали комбінації іринотекану та інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти (FOLFIRI) з цетуксимабом або бевацизумабом. Оцінка статусу генів RAS була проведена для зразків пухлин з диким типом екзону 2 гена KRAS, отриманих у 407 пацієнтів, що становило 69 % загальної групи (592 пацієнти). У цій групі 342 пацієнти мали пухлини з RAS дикого типу, тоді як мутації генів RAS були виявлені у 65 пацієнтів.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	Популяція пацієнтів з RAS дикого типу		Популяція пацієнтів з мутаціями RAS	
	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=171)	Бевацизумаб плюс FOLFIRI (N=171)	Цетуксимаб плюс FOLFIRI (N=92)	Бевацизумаб плюс FOLFIRI (N=86)
OS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	33,1 (24,5; 39,4)	25,6 (22,7; 28,6)	20,3 (16,4; 23,4)	20,6 (17,0; 26,7)
Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
р-значення	0,011		0,60	
PFS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	10,4 (9,5; 12,2)	10,2 (9,3; 11,5)	7,5 (6,1; 9,0)	10,1 (8,9; 12,2)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,98; 1,78)	
р-значення	0,54		0,085	
ORR, % (95% ДІ)	65,5 (57,9; 72,6)	59,6 (51,9; 67,1)	38,0 (28,1; 48,8)	51,2 (40,1; 62,1)
Співвідношення шансів (95 % ДІ)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
р-значення	0,32		0,097	

ДІ – довірчий інтервал, FOLFIRI – іринотекан плюс інфузії 5-фторурацилу/фолінової кислоти, OS – загальний період виживання, ORR – об’єктивний коефіцієнт відповіді (пацієнти з повною або частковою відповіддю), PFS – період виживання без прогресування захворювання.

Плоскоклітинний рак голови та шиї

Імуногістохімічне визначення експресії EGFR не проводилось, оскільки більше ніж 90 % пацієнтів з плоскоклітинним раком голови та шиї мають EGFR-експресуючі пухлини.

Цетуксимаб у комбінації з променевою терапією для лікування локально-поширеного захворювання

- Дослідження EMR 62 202-006 – у цьому рандомізованому дослідженні порівнювали комбінацію цетуксимабу та променевої терапії з однією променевою терапією при лікуванні пацієнтів з локально-поширеним плоскоклітинним раком голови та шиї. Терапія цетуксимабом у дозах, рекомендованих у розділі «Спосіб застосування та дози», починалась за один тиждень до початку променевої терапії та продовжувалась до кінця терміну променевої терапії.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	Променева терапія + цетуксимаб (N=211)		Променева терапія (N=213)	
Локорегіональний контроль місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Коефіцієнт ризику (95 % ДІ)		0,68 (0,52; 0,89)		
p-значення		0,005		
OS				
місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)		0,73 (0,56; 0,95)		
p-значення		0,018		

ДІ – довірчий інтервал, OS – загальний період виживання, "+" – означає, що верхня межа не була досягнута.

При додаванні цетуксимабу до променевої терапії більш виражені переваги отримували пацієнти з оптимістичним прогнозом, зробленим на підставі оцінки стадії пухлини, індексу загального стану Карновського (KPS) та віку пацієнта. Для пацієнтів з KPS \leq 80 та віком від 65 років та старше клінічних переваг при застосуванні цієї комбінації не було продемонстровано. Застосування цетуксимабу в комбінації з хіміорадіотерапією до цього часу достатньо не досліджувалося, і тому співвідношення переваг та ризиків такого застосування ще не встановлено.

Цетуксимаб у комбінації з хіміотерапією із застосуванням сполук платини при рецидивуючому та/або метастатичному перебігу захворювання

- Дослідження EMR 62 202-002 – це рандомізоване дослідження лікування пацієнтів з рецидивуючим та/або метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, які раніше не проходили курсів хіміотерапії. У дослідженні порівнювали комбінацію цетуксимабу, цисплатину або карбоплатину та інфузій 5-фторурацилу з однією хіміотерапією. Лікування в групі цетуксимабу налічувало до 6 циклів хіміотерапії із застосуванням сполук платини в комбінації з цетуксимабом, після чого до початку прогресування захворювання проводилась підтримуюча терапія із застосуванням цетуксимабу.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	Цетуксимаб + СТХ (N=222)	СТХ (N=220)
OS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,797 (0,644; 0,986)	
р-значення	0,0362	
PFS, місяців, медіанне значення (95 % ДІ)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Коефіцієнт ризику (95% ДІ)	0,538 (0,431; 0,672)	
р-значення	<0,0001	
ORR, % (95% ДІ)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
р-значення	0,0001	

ДІ – довірчий інтервал, СТХ – хіміотерапія на основі сполук платини, ORR – об’єктивний коефіцієнт відповіді, OS – загальний період виживання, PFS – період виживання без прогресування захворювання.

При додаванні цетуксимабу до хіміотерапії із застосуванням сполук платини більш виражені переваги отримували пацієнти з оптимістичним прогнозом, зробленим на підставі оцінки стадії пухлини, індексу загального стану Карновського (KPS) та віку пацієнта. На відміну від періоду виживання без прогресування захворювання, у пацієнтів з KPS \leq 80 і віком від 65 років та старше не було продемонстровано клінічних переваг для загального періоду виживання.

Цетуксимаб у вигляді монотерапії рецидивуючого та/або метастатичного захворювання у випадку неефективної попередньої хіміотерапії

- Дослідження EMR 62 202-016 – це відкрите дослідження застосування цетуксимабу для лікування пацієнтів з рецидивуючим або метастатичним плоскоклітинним раком голови та шиї, у яких попередній курс хіміотерапії першої лінії виявився неефективним. Дослідження проводилось за участю однієї групи пацієнтів у складі 103 осіб.

Дані ефективності, отримані в цьому дослідженні, узагальнені в таблиці нижче.

Досліджувані параметри / статистика	n (%)	95 % ДІ
ORR, об’єктивний коефіцієнт відповіді	13 (12,6)	6,9; 20,6
DCR, коефіцієнт контролю захворювання	47 (45,6)	35,8; 55,7
	Медіанне значення, місяців	95 % ДІ
TTP, період до початку прогресування захворювання	2,3	1,6; 3,1
OS, загальний період виживання	5,8	4,9; 7,1

ДІ – довірчий інтервал, DCR – пацієнти з повною відповіддю, частковою відповіддю або стабільним станом впродовж щонайменше 6 тижнів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні властивості цетуксимабу вивчали у клінічних дослідженнях при його застосуванні у вигляді монотерапії або в комбінації з хіміотерапією чи з променевою терапією. При внутрішньовенному введенні щотижневих інфузій в дозах від 5 до 500 мг/м² площі поверхні тіла цетуксимабу притаманна дозозалежна фармакокінетика.

При введенні початкової дози 400 мг/м² площі поверхні тіла середній об’єм розподілу цетуксимабу приблизно еквівалентний судинному простору (2,9 л/м² з діапазоном від 1,5 до 6,2 л/м²). Середнє значення C_{max} (\pm стандартне відхилення) становить 185 \pm 55 мкг/мл. Середній кліренс на м² площі поверхні тіла становить 0,022 л/годину. При введенні

рекомендованих доз цетуксимаб має тривалий період напіввиведення з діапазоном від 70 до 100 годин.

Сироваткові концентрації цетуксимабу сягають рівноважних значень через три тижні після початку монотерапії. Середні максимальні концентрації цетуксимабу становлять 155,8 мкг/мл на 3-му тижні та 151,6 мкг/мл на 8-му тижні лікування, тоді як відповідні середні мінімальні концентрації становлять 41,3 та 55,4 мкг/мл, відповідно. У дослідженні комбінованої терапії з іринотеканом середні мінімальні концентрації цетуксимабу становили відповідно 50 мкг/мл на 12-му тижні та 49,4 мкг/мл – на 36-му тижні.

Описано кілька можливих шляхів метаболізму антитіл. До усіх цих шляхів залучені процеси біодеградації антитіл до менших молекул, тобто низькомолекулярних пептидів або амінокислот.

Фармакокінетика в окремих групах пацієнтів

Об'єднаний аналіз даних усіх клінічних досліджень показав, що фармакокінетичні характеристики цетуксимабу не залежать від раси, статі, віку та стану нирок і печінки пацієнтів.

Дотепер у дослідженнях приймали участь лише пацієнти з адекватними нирковою та печінковою функціями (сироватковий креатинін \leq в 1,5 рази, трансамінази \leq в 5 разів та білірубін \leq в 1,5 рази вище верхньої межі норми).

Пацієнти педіатричної групи

У дослідженні фази I, яке проводилось за участю пацієнтів педіатричної групи (віком від 1 до 18 років), які страждали на солідні пухлини, що важко піддаються хіміотерапії, цетуксимаб призначався у комбінації з іринотеканом. Фармакокінетичні результати, одержані у цьому дослідженні, були подібні до результатів, одержаних у дорослих.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування пацієнтів з метастатичним колоректальним раком з RAS дикого типу та експресією рецепторів епідермального фактора росту EGFR:

- у комбінації з хіміотерапією на основі іринотекану або тривалих інфузій 5-фторурацилу/фолінової кислоти та оксаліплатину як перша лінія терапії;
- у вигляді монотерапії у випадку неефективної попередньої хіміотерапії на основі оксаліплатину або іринотекану, а також при непереносимості іринотекану.

Лікування пацієнтів із плоскоклітинним раком голови та шиї:

- у комбінації з променевою терапією для лікування локально-поширених форм як перша лінія терапії;
- у комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини для лікування рецидивуючих та/або метастатичних пухлин;
- у вигляді монотерапії рецидивуючих та/або метастатичних пухлин у випадку неефективної попередньої хіміотерапії.

Противоказання.

Ербітукс протипоказаний пацієнтам з відомими тяжкими реакціями гіперчутливості на цетуксимаб (3 або 4 ступінь за критеріями СТСАЕ (Загальні термінологічні критерії побічних реакцій, Національний Інститут Раку США)).

Комбінація Ербітуксу з хіміотерапією із застосуванням оксаліплатину протипоказана пацієнтам з мутаціями або невідомим статусом генів RAS (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед тим, як розпочати комбіновану терапію, слід також врахувати протипоказання для застосування супутніх хіміотерапевтичних засобів або променевої терапії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Забороняється змішувати Ербітукс з іншими лікарськими препаратами, за винятком наведених у розділі «Інструкції щодо приготування та введення інфузій».

При проведенні комбінованої терапії з препаратами платини може зростати частота випадків тяжкої лейкопенії або тяжкої нейтропенії, що може призвести до зростання частоти розвитку інфекційних ускладнень, таких як фебрильна нейтропенія, пневмонія або сепсис, порівняно з самою хіміотерапією із застосуванням сполук платини.

При проведенні комбінованої терапії з фторпіримідинами спостерігалось зростання частоти випадків ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда та застійну серцеву недостатність, а також випадків долонно-підшовного синдрому (долонно-підшовної кератодермії), порівняно з терапією із застосуванням фторпіримідинів.

При проведенні комбінованої терапії з капецитабіном та оксаліплатином (XELOX) може зростати частота випадків тяжкої діареї.

В офіційному дослідженні лікарських взаємодій було показано, що фармакокінетичні характеристики цетуксимабу не змінюються при одночасному введенні з разовою дозою іринотекану (350 мг/м² площі поверхні тіла). Аналогічно, при одночасному введенні з цетуксимабом не змінюються фармакокінетичні характеристики іринотекану.

Інших офіційних досліджень лікарських взаємодій цетуксимабу не проводилось.

Особливості застосування.

Інфузійні реакції, включаючи анафілактичні реакції

Під час лікування часто можуть спостерігатися тяжкі інфузійні реакції, включаючи анафілактичні реакції, але до летальних наслідків вони призводять у поодиноких випадках. Деякі з цих реакцій можуть бути анафілактоїдними чи анафілактичними реакціями за своєю природою або пов'язаними із синдромом вивільнення цитокінів (CRS). У разі розвитку тяжких інфузійних реакцій необхідно негайно та остаточно припинити терапію Ербітуксом та розпочати невідкладне лікування у разі необхідності.

Симптоми інфузійних реакцій можуть розвиватися під час першої інфузії або через кілька годин після її завершення, а також під час введення наступних інфузій.

Пацієнтів слід попередити про можливість розвитку відстрочених реакцій та проінструктувати їх звертатись до лікаря при появі симптомів або ознак інфузійних реакцій. Симптоми можуть включати бронхоспазм, кропив'янку, зниження або підвищення артеріального тиску, втрату свідомості або шок. У поодиноких випадках спостерігались стенокардія, інфаркт міокарда або зупинка серця.

Анафілактичні реакції, наприклад, зумовлені перехресною взаємодією попередньо вироблених IgE антитіл з цетуксимабом, можуть розвинутиися вже впродовж кількох хвилин після початку введення першої інфузії. Такі реакції зазвичай призводять до бронхоспазму або кропив'янки і можуть розвиватися незважаючи на проведену премедикацію. Ризик розвитку анафілактичних реакцій суттєво зростає у пацієнтів з алергією на червону їжу або укуси кліщів в анамнезі або з позитивними результатами визначення IgE антитіл до цетуксимабу (α -1-3-галактоза). Таким пацієнтам цетуксимаб можна вводити лише після ретельної оцінки переваг та ризиків застосування з розглядом альтернативних методів лікування, і лише під ретельним наглядом кваліфікованих медичних працівників із забезпеченням доступу до реанімаційного обладнання.

Першу дозу препарату слід вводити повільно зі швидкістю не більше 5 мг/хвилину, а ретельний моніторинг фізичного стану пацієнта проводити щонайменше впродовж 2 годин

після введення інфузії. Якщо під час першої інфузії впродовж перших 15 хвилин розвиваються інфузійні реакції, інфузію слід перервати і провести ретельну оцінку переваг та ризиків подальшого застосування препарату, включаючи аналіз того, чи можуть у пацієнта з'явитись IgE антитіла перед введенням наступної інфузії.

Якщо інфузійні реакції розвиваються під час першої інфузії пізніше або під час наступних інфузій, наступні дії залежать від ступеня їхньої тяжкості:

- 1-й ступінь: продовження інфузії з повільною швидкістю під ретельним наглядом;
- 2-й ступінь: продовження інфузії з повільною швидкістю та негайне лікування симптомів інфузійних реакцій;
- 3-й та 4-й ступінь: негайне припинення інфузії, невідкладне лікування симптомів та протипоказання до подальшого застосування цетуксимабу.

Синдром вивільнення цитокінів (CRS) розвивається у межах 1 години після завершення інфузії та менш часто призводить до розвитку бронхоспазму та кропив'янки. Загалом найтяжчі форми CRS спостерігаються після введення першої інфузії.

Легкі або помірні інфузійні реакції є дуже поширеними і проявляються такими симптомами як гарячка, озноб, запаморочення та задишка; вони переважно пов'язані з першою інфузією цетуксимабу. У разі розвитку легких або помірних інфузійних реакцій можна знизити швидкість інфузії. Усі подальші інфузії рекомендується вводити з такою зниженою швидкістю.

Пацієнти, особливо під час першої інфузії, повинні перебувати під ретельним медичним наглядом. Особливу увагу рекомендується приділяти пацієнтам з ослабленим загальним станом та існуючими серцево-легеневими захворюваннями.

Дихальні розлади

При застосуванні Ербітуксу повідомлялося про випадки інтерстиціальних захворювань легень у пацієнтів, більшість з яких належала до японської популяції. При виявленні інтерстиціальних захворювань легень необхідно припинити застосування Ербітуксу та розпочати відповідне лікування.

Шкірні реакції

Основними побічними реакціями на застосування цетуксимабу є шкірні реакції, які можуть набувати тяжкого перебігу, особливо при комбінації з хіміотерапією. Під час терапії зростає ризик розвитку вторинних інфекцій (переважно бактеріального походження). Повідомлялося про випадки стафілококового токсичного епідермального некролізу, некротизуючого фасціїту та сепсису, деякі з яких мали летальні наслідки (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі розвитку шкірних реакцій, які є дуже поширеними, може потребуватися переривання або припинення лікування. За клінічними протоколами лікування для профілактики шкірних реакцій передбачається застосування оральних препаратів тетрацикліну (6-8 тижнів) та місцевого застосування 1 % крему гідрокортизону зі зволожувачем. Для лікування шкірних реакцій застосовувались місцеві препарати кортикостероїдів помірної або сильної дії або пероральні препарати тетрацикліну.

У разі розвитку тяжких шкірних реакцій (≥ 3 ступеня за СТСАЕ) або при непереносимості застосування цетуксимабу необхідно перервати. Поновлення терапії можливе лише при зниженні тяжкості реакції до 2-го ступеня. Якщо тяжкі шкірні реакції розвиваються вперше, лікування може бути поновлено без зміни дозування.

Якщо тяжкі шкірні реакції розвиваються вдруге або втретє, застосування Ербітуксу слід перервати знову. Терапію можна поновити лише після зниження тяжкості реакції до 2-го ступеня із застосуванням нижчих доз (200 мг/м² площі поверхні тіла після другого випадку та 150 мг/м² площі поверхні тіла – після третього випадку).

Якщо тяжкі шкірні реакції розвиваються вчетверте або якщо під час переривання лікування їхня тяжкість не зменшується до 2-го ступеня, необхідно остаточно припинити терапію із застосуванням Ербітуксу.

Електролітний дисбаланс

Під час лікування часто спостерігається поступове зниження сироваткових рівнів магнію, що може призводити до тяжкої гіпомагніємії. Гіпомагніємія є оборотною при відміні Ербітуксу. Крім того, внаслідок діареї може розвинутися гіпокаліємія. Також може розвинутися гіпокальціємія; зокрема, при проведенні комбінованої хіміотерапії з препаратами платини частота випадків тяжкої форми гіпокальціємії може зростати.

Визначення сироваткового рівня електролітів рекомендується проводити до початку та періодично під час терапії Ербітуксом. За необхідності рекомендується проведення замісної терапії електролітами.

Нейтропенія та пов'язані з нею інфекційні ускладнення

При застосуванні Ербітуксу в комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини у пацієнтів підвищується ризик розвитку тяжкої нейтропенії, внаслідок якої можуть розвинутися інфекційні ускладнення, такі як фебрильна нейтропенія, пневмонія або сепсис. Такі пацієнти повинні перебувати під ретельним наглядом, особливо за наявності шкірних уражень, мукозиту або діареї, які можуть сприяти розвитку інфекцій (див. розділ «Побічні реакції»).

Серцево-судинні розлади

При лікуванні недрібноклітинного раку легень, плоскоклітинного раку голови та шиї і колоректального раку спостерігалось зростання частоти тяжких та іноді летальних серцево-судинних ускладнень та летальних наслідків їх лікування. У деяких дослідженнях спостерігався зв'язок таких випадків з віком (≥ 65 років) та станом хворих. При призначенні Ербітуксу слід враховувати загальний стан та стан серцево-судинної системи пацієнтів, а також супутнє лікування препаратами з кардіотоксичними властивостями, такими як фторпіримідини.

Розлади з боку органа зору

Пацієнти з ознаками та симптомами загострення або погіршення кератиту, такими як запалення ока, слезотеча, світлобоязнь, затуманення зору, біль в очах та/або почервоніння очей, повинні негайно звернутися до лікаря-офтальмолога.

При підтвердженні діагнозу виразкового кератиту, лікування Ербітуксом слід перервати або припинити. При діагностуванні кератиту слід ретельно зважити переваги та ризики подальшого лікування.

Ербітукс з обережністю слід призначати пацієнтам з кератитом, виразковим кератитом або тяжкою формою сухості очей в анамнезі. Носіння контактних лінз є додатковим фактором ризику розвитку кератиту та виразкового кератиту.

Колоректальний рак у пацієнтів з мутаціями генів RAS

Ербітукс не слід застосовувати для лікування пацієнтів, що страждають на колоректальний рак, пухлини яких мають мутації або невідомий статус генів RAS. Результати клінічних досліджень свідчать про негативне співвідношення переваг та ризиків застосування препарату за наявності у пухлин мутацій генів RAS. Зокрема, у таких пацієнтів при додаванні цетуксимабу до режиму FOLFOX4 спостерігався негативний вплив на період виживання без прогресування захворювання (PFS) та загальний період виживання (OS).

Досвід застосування Ербітуксу в комбінації з променевою терапією при лікуванні колоректального раку обмежений.

Окремі групи пацієнтів

Дотепер у клінічних дослідженнях препарату приймали участь лише пацієнти з адекватними нирковою та печінковою функціями (сироватковий креатинін \leq в 1,5 рази, трансамінази \leq в 5 разів і білірубін \leq в 1,5 рази вище верхньої межі норми).

Застосування Ербітуксу не досліджувалось у пацієнтів з одним або кількома наступними аномальними лабораторними параметрами: гемоглобін < 9 г/дл, кількість лейкоцитів $< 3000/\text{мм}^3$, абсолютна кількість нейтрофілів $< 1500/\text{мм}^3$, кількість тромбоцитів $< 100000/\text{мм}^3$.

Застосування Ербітуксу у пацієнтів з попередніми гематологічними розладами не вивчалось.

При лікуванні пацієнтів літнього віку не потрібно проводити коригування дози препарату, хоча досвід лікування пацієнтів віком від 75 років і старше обмежений.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Рецептори епідермального фактора росту (EGFR) залучені до процесів розвитку плода. Обмежені спостереження на тваринах свідчать про те, що цетуксимаб, як і інші IgG1 антитіла, перетинає плацентарний бар'єр. Дані, одержані у дослідженнях на тваринах, не виявили жодних доказів тератогенності цетуксимабу. Однак спостерігалось зростання частоти абортів, яке мало дозозалежний характер. Даних щодо застосування препарату у вагітних жінок або у жінок у період лактації недостатньо.

Тому жінкам у період вагітності або жінкам, які не застосовують адекватних засобів контрацепції, наполегливо рекомендується призначати Ербітукс лише у випадку, коли потенційні переваги для матері перевищують потенційний ризик для плода.

Оскільки невідомо, чи виділяється цетуксимаб у грудне молоко, жінкам не рекомендується годувати груддю під час лікування Ербітуксом і протягом 2 місяців після введення останньої дози препарату.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досліджень щодо впливу препарату на здатність пацієнта керувати автомобілем та працювати з технікою не проводилось. У разі розвитку побічних реакцій, які негативно впливають на швидкість реакції та здатність пацієнта сконцентруватися, рекомендується відмовитись від керування автомобілем та роботи з технікою до зникнення цих реакцій.

Спосіб застосування та дози.

Ербітукс можна застосовувати лише під наглядом лікаря, який має досвід застосування антинеопластичних лікарських препаратів. Під час інфузії та впродовж щонайменше 1 години після її завершення пацієнти мають перебувати під ретельним медичним наглядом із забезпеченням доступу до реанімаційного обладнання.

Щонайменше за 1 годину перед першою інфузією Ербітуксу пацієнтам слід провести премедикацію антигістамінними препаратами та кортикостероїдами. Рекомендується проводити таку премедикацію перед усіма наступними інфузіями.

За усіма показаннями Ербітукс вводять 1 раз на тиждень. Початкова доза становить 400 мг цетуксимабу на м^2 площі поверхні тіла. У подальшому вводять дози по 250 мг цетуксимабу/ м^2 площі поверхні тіла щотижнево.

Колоректальний рак

Для лікування метастатичного колоректального раку Ербітукс застосовують у комбінації з хіміотерапією, а також у вигляді монотерапії. Перед першим застосуванням Ербітуксу необхідно підтвердити дикий статус генів RAS (KRAS та NRAS). Наявність мутацій генів

KRAS та NRAS (екзони 2, 3, та 4) слід визначати за допомогою валідованих методів у кваліфікованій лабораторії.

Дозування та рекомендовані модифікації доз супутніх хіміотерапевтичних агентів наведені в інструкціях для застосування відповідних лікарських засобів. Супутні лікарські засоби не можна вводити раніше ніж через 1 годину після завершення інфузії Ербітуксу.

Рекомендується продовжувати лікування Ербітуksom до початку прогресування основного захворювання.

Плоскоклітинний рак голови та шиї

Для лікування локально-поширеного плоскоклітинного раку голови та шиї Ербітукс застосовують у комбінації з променевою терапією. Рекомендується розпочинати терапію Ербітуksom за тиждень до початку променевої терапії та продовжувати її до кінця терміну променевої терапії.

Для лікування рецидивуючого та/або метастатичного плоскоклітинного раку голови та шиї Ербітукс застосовують у комбінації з хіміотерапією на основі сполук платини, після чого проводять підтримуючу монотерапію Ербітуksom до початку прогресування основного захворювання. Хіміотерапію не можна розпочинати раніше ніж через 1 годину після завершення інфузії Ербітуксу.

Спосіб введення

Ербітукс вводять внутрішньовенно за допомогою гравітаційної крапельниці, інфузійного або шприцевого насоса. Першу інфузію слід вводити повільно зі швидкістю не більше 5 мг/хвилину впродовж 120 хвилин. Наступні щотижневі інфузії рекомендується вводити впродовж 60 хвилин. Швидкість інфузії не повинна перевищувати 10 мг/хвилину.

Інструкції щодо приготування та введення інфузій

Для внутрішньовенних інфузій Ербітуксу, які можна вводити за допомогою гравітаційної крапельниці, інфузійного або шприцевого насоса, необхідно використовувати окрему інфузійну лінію, яку в кінці інфузії слід промити 0,9 % стерильним розчином натрію хлориду для ін'єкцій.

Препарат Ербітукс сумісний з:

- поліетиленовими, етилвінілацетатними або полівінілхлоридними контейнерами;
- поліетиленовими, поліуретановими, етилвінілацетатними, поліолефіновими термопластичними або полівінілхлоридними інфузійними наборами;
- поліпропіленовими шприцями для шприцевого насоса.

Інфузійний розчин Ербітуксу необхідно готувати в асептичних умовах наступним чином.

- Для введення за допомогою інфузійного насоса або гравітаційної крапельниці (після розведення 0,9 % стерильним розчином натрію хлориду)

Візьміть пакет для інфузій відповідного розміру з 0,9 % стерильним розчином натрію хлориду. Розрахуйте необхідний об'єм Ербітуксу. За допомогою відповідного стерильного шприца і придатної голки відберіть необхідний об'єм 0,9 % стерильного розчину натрію хлориду з пакета для інфузій. Візьміть відповідний стерильний шприц та приєднайте до нього придатну голку. Відберіть необхідний об'єм розчину Ербітуксу з флакона та перенесіть його в підготовлений пакет для інфузій. Повторюйте цю процедуру доти, поки не буде перенесений розрахований об'єм препарату. Приєднайте інфузійну лінію та перед початком інфузії заповніть її розведеним розчином Ербітуксу.

Для введення використовуйте гравітаційну крапельницю або інфузійний насос. Встановіть і контролюйте швидкість введення, як наведено вище.

- Для введення за допомогою інфузійного насоса або гравітаційної крапельниці (без попереднього розведення)
Розрахуйте необхідний об'єм Ербітуксу. Візьміть відповідний стерильний шприц (мінімальною ємністю 50 мл) і приєднайте до нього придатну голку. Відберіть необхідний об'єм розчину Ербітуксу з флакона та перенесіть його в стерильний вакуумований контейнер або пакет. Повторюйте цю процедуру доти, поки не буде перенесений розрахований об'єм препарату. Приєднайте інфузійну лінію та перед початком інфузії заповніть її Ербітуksom. Встановіть і контролюйте швидкість введення, як наведено вище.
- Для введення за допомогою шприцевого насоса
Розрахуйте необхідний об'єм Ербітуксу. Візьміть відповідний стерильний шприц і приєднайте до нього придатну голку. Відберіть необхідний об'єм розчину Ербітуксу з флакона. Зніміть голку і встановіть шприц у шприцевий насос. Приєднайте інфузійну лінію до шприца, встановіть і контролюйте швидкість введення, як наведено вище, і починайте інфузію після заповнення лінії Ербітуksom або 0,9 % стерильним розчином натрію хлориду. У разі необхідності повторюйте цю процедуру, поки не буде введений увесь розрахований об'єм препарату.

Якщо розчин приготовлений, як наведено вище, він зберігає фізико-хімічну стабільність впродовж 48 годин при зберіганні при температурі 25 °С.

Ербітукс не містить протимікробних консервантів або бактеріостатичних агентів. З мікробіологічної точки зору препарат слід використовувати негайно після відкриття флакона. Якщо препарат не був використаний відразу і якщо відкриття флакона з препаратом відбувалося не в контрольованих та валідованих асептичних умовах, відповідальність щодо терміну та умов зберігання несе споживач (за звичайних умов термін зберігання при температурі від 2 до 8 °С не повинен перевищувати 24 годин).

Діти.

Ефективність Ербітуксу при лікуванні педіатричної групи пацієнтів віком до 18 років не вивчалася. У дослідженні фази I, що проводилось за участю пацієнтів педіатричної групи, не було виявлено нових питань, пов'язаних з безпекою застосування препарату.

Передозування.

Досвід введення разових доз цетуксимабу вищих за 400 мг/м² площі поверхні тіла, або щотижневого застосування доз вищих за 250 мг/м² площі поверхні тіла на сьогодні обмежений. У клінічних дослідженнях введення доз до 700 мг цетуксимабу/м² площі поверхні тіла раз на два тижні не впливало на профіль безпеки препарату.

Побічні реакції.

Основними побічними реакціями на введення цетуксимабу є шкірні реакції (спостерігаються більше ніж у 80 % пацієнтів), гіпомагніємія (спостерігається більше ніж у 10 % пацієнтів) та

інфузійні реакції, які зазвичай проявляються легкими або помірними симптомами більше ніж у 10 % пацієнтів, а у тяжкій формі спостерігаються більше ніж у 1 % пацієнтів.

Для визначення частоти побічних реакцій використовується наступна термінологія: дуже часті ($\geq 1/10$); часті (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); поодинокі (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); рідкісні ($< 1/10000$); частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних).

Знак виноски (*) вказує на те, що нижче наводиться додаткова інформація щодо зазначених побічних реакцій.

Розлади метаболізму та харчування

Дуже часті: гіпомагніємія (див. розділ «Особливості застосування»).

Часті: дегідратація, зокрема спричинена діареєю або мукозитом; гіпокальціємія (див. розділ «Особливості застосування»); анорексія, яка може призводити до зменшення маси тіла.

Розлади з боку нервової системи

Часті: головний біль.

Частота невідома: асептичний менінгіт.

Розлади з боку органа зору

Часті: кон'юнктивіт.

Нечасті: блефарит, кератит.

Судинні розлади

Нечасті: тромбоз глибоких вен.

Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Нечасті: емболія легеневої артерії, інтерстиціальні захворювання легень.

Шлунково-кишкові розлади

Часті: діарея, нудота, блювання.

Гепатобіліарні розлади

Дуже часті: підвищення рівня печінкових ферментів (АСТ, АЛТ, ЛФ).

Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Дуже часті: шкірні реакції*.

Рідкісні: синдром Стівенса-Джонсона/токсичний епідермальний некроліз.

Частота невідома: суперінфекція шкіри*.

Загальні розлади та розлади у місці введення

Дуже часті: легкі або помірні інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»); мукозит, у деяких випадках у тяжкій формі. Мукозит може призводити до епістаксису.

Часті: тяжкі інфузійні реакції, у деяких випадках – з летальними наслідками (див. розділ «Особливості застосування»), слабкість.

Додаткова інформація

Загалом клінічно значущої різниці у побічних реакціях за гендерною ознакою не спостерігалось.

Шкірні реакції

Шкірні реакції можуть розвинути більше ніж у 80 % пацієнтів, і переважно вони представлені вугроподібним висипанням та/або, менш часто, свербіжем, сухістю шкіри, десквамацією, гіпертрихозом або ураженням нігтів (наприклад, пароніхією). Майже 15 % шкірних реакцій є тяжкими, включаючи поодинокі випадки некрозу шкіри. Більшість шкірних реакцій розвивається у межах перших 3 тижнів терапії. Зазвичай вони минають без наслідків через деякий час після припинення лікування, якщо коригування дози проводилося відповідно до рекомендацій розділу «Особливості застосування».

Ураження шкіри, спричинені Ербітуksom, можуть спровокувати схильність до розвитку суперінфекцій (наприклад, спричинених *S. aureus*), що може призвести до наступних ускладнень, наприклад, до розвитку запалення підшкірної жирової клітковини, бешихового запалення, а також до патологій, що потенційно можуть мати летальні наслідки – стафілококового токсичного епідермального некролізу, некротизуючого фасціїту чи сепсису.

Комбіноване лікування

При проведенні комбінованої терапії з хіміотерапевтичними агентами слід враховувати інформацію, наведену у відповідних інструкціях для медичного застосування цих препаратів.

При проведенні комбінованої терапії з препаратами платини може зростати частота випадків тяжкої лейкопенії або тяжкої нейтропенії, що може призвести до зростання частоти розвитку інфекційних ускладнень, таких як фебрильна нейтропенія, пневмонія або сепсис, порівняно із самою хіміотерапією із застосуванням сполук платини.

При проведенні комбінованої терапії з фторпіримідинами спостерігалось зростання частоти випадків ішемічної хвороби серця, включаючи інфаркт міокарда та застійну серцеву недостатність, а також випадків долонно-підшовного синдрому (долонно-підшовної кератодермії), порівняно з терапією із застосуванням фторпіримідинів.

У комбінації з місцевою променевою терапією голови та шиї додатково спостерігались побічні ефекти, притаманні променевої терапії (такі як мукозит, променевий дерматит, дисфагія або лейкопенія, переважно у формі лімфоцитопенії). У рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, у якому брали участь 424 пацієнти, тяжкі форми гострого променевого дерматиту, мукозит та відстрочені побічні реакції, пов'язані з проведенням променевої терапії, спостерігались трохи частіше при комбінованому застосуванні променевої терапії з Ербітуksom, ніж при проведенні однієї променевої терапії.

Термін придатності. 4 роки.

При приготуванні розчину для інфузій відповідно до наведених вище інструкцій в умовах стаціонару розчин зберігає фізико-хімічну стабільність протягом 48 годин при зберіганні при температурі 25 °С.

Ербітукс не містить протимікробних консервантів або бактеріостатичних агентів. З мікробіологічної точки зору, препарат слід використовувати негайно після відкриття флакона. Якщо препарат не був використаний одразу і якщо відкриття флакону з препаратом відбувалось не в контрольованих та валідованих асептичних умовах, відповідальність щодо терміну та умов зберігання несе споживач (за звичайних умов термін зберігання при температурі від 2 до 8 °С не повинен перевищувати 24 годин).

Умови зберігання.

Зберігати при температурі від 2 до 8 °С (у холодильнику).

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 20 мл або 100 мл розчину для інфузій у скляному флаконі, закритому гумовою пробкою та запечатаному алюмінієвим обжимним кільцем з пластиковою кришкою; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Мерк КГаА / Merck KGaA

Місцезнаходження та адреси місця провадження діяльності.

Франкфуртер Штрассе 250, D-64293 Дармштадт, Німеччина / Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt, Germany.