

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erbitux 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 5 mg setuksimabia.

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg setuksimabia.

Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg setuksimabia.

Setuksimabi on kimeerinen monoklonaalinen IgG₁-vasta-aine, joka on tuotettu nisäkässolulinjassa (Sp2/0) yhdistelmä-DNA-tekniikan avulla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos.

Väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erbitux-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, joilla on epidermaalisen kasvutekijän reseptoreita (EGFR) ilmentävä, RAS-villityypin metastasoitunut kolorektaalisyöpä

- yhdessä irinotekaanipohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa
- ensilinjan hoitona yhdessä FOLFOX:n kanssa
- ainoana lääkkeenä potilailla, joilla oksaliplatiini- ja irinotekaanipohjainen hoito on epäonnistunut ja jotka eivät siedä irinotekaaia.

Lisätietoa, ks. kohta 5.1.

Erbitux-valmistetta käytetään sellaisten potilaiden hoitoon, jotka sairastavat pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää

- yhdessä sädehoidon kanssa paikallisesti edenneessä sairaudessa
- yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa uusiutuneessa ja/tai levinneessä sairaudessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Erbitux tulee annostella antineoplastisten lääkevalmisteiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa. Potilasta on seurattava tarkoin infuusion aikana ja vähintään tunti infuusion lopettamisen jälkeen. Elvytykseen käytettävä välineistö on oltava saatavilla.

Annostus

Ennen ensimmäistä infuusiota potilaalle tulee antaa antihistamiinia ja kortikosteroidia esilääkityksenä vähintään 1 tunti ennen setuksimabin antoa. Vastaavaa esilääkitystä suositellaan ennen jokaista seuraavaa infuusiota.

Erbitux annostellaan kerran viikossa kaikissa käyttöaiheissa. Setuksimabin aloitusannos on 400 mg/m² kehon pinta-alaa. Kaikki seuraavat setuksimabin viikoittaiset annokset ovat kukin 250 mg/m².

Kolorektaalisyöpä

Levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla setuksimabia käytetään yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai ainoana lääkkeenä (ks. kohta 5.1). RAS-villityypistatus (KRAS ja NRAS) on osoitettava ennen Erbitux-hoidon aloittamista. Mutaation tila on määritettävä kokemusta omaavassa laboratoriossa KRAS- ja NRAS-geenin (eksonien 2, 3 ja 4) mutaatioiden validoiduilla testimeteodeilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Samanaikaisesti käytettävien solunsalpaajien annostus tai suositeltavat annosmuutokset tulee tarkistaa ko. valmisteiden valmisteyhteenvetoista. Niitä saa annostella aikaisintaan tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion lopettamisen jälkeen.

Setuksimabihoitoa suositellaan jatkettavaksi niin kauan, kunnes sairaus etenee.

Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä

Setuksimabia käytetään samanaikaisesti sädehoidon kanssa paikallisesti edennyttä pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastavilla potilailla. Setuksimabihoito suositellaan aloitettavaksi viikkoa ennen sädehoitoa ja jatkettavaksi sädehoitojakson päättymiseen asti.

Uusiutunutta ja/tai levinnyttä pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastavilla potilailla setuksimabia käytetään yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa, minkä jälkeen setuksimabia annetaan ylläpitohoitona niin kauan, kunnes sairaus etenee (ks. kohta 5.1). Solunsalpaajia saa annostella aikaisintaan tunnin kuluttua setuksimabi-infuusion lopettamisen jälkeen.

Erityisryhmät

Toistaiseksi on tutkittu vain potilaita, joilla maksan ja munuaisten toiminta on ollut riittävä (ks. kohta 4.4).

Setuksimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on aikaisempia hematologisia sairauksia (ks. kohta 4.4).

Annosta ei tarvitse säätää erikseen vanhuksille, mutta kokemusta valmisteiden käytöstä 75-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille on rajoitetusti.

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää setuksimabia pediatrialle potilaille hyväksytyjen käyttöaiheiden hoitoon.

Antotapa

Erbitux 5 mg/ml annostellaan laskimonsisäisesti infuusiopumpulla, tippainfuusiona tai ruiskupumpulla (käsittelyohjeet, ks. kohta 6.6).

Aloitussuositus on annettava hitaasti eikä infuusionopeus saa olla yli 5 mg/min (ks. kohta 4.4). Suositeltu infuusioaika on 120 minuuttia. Suositeltu seuraavien viikoittaisten annosten infuusioaika on 60 minuuttia. Infuusionopeus ei saa olla yli 10 mg/min.

4.3 Vasta-aiheet

Erbitux-valmisteiden käyttö on vasta-aiheista, jos tiedetään, että potilas on saanut vakavan (luokka 3 tai 4) yliherkkyyssreaktion setuksimabista.

Erbitux-valmisteiden antaminen yhdessä oksaliplatiinia sisältävän solunsalpaajahoidon kanssa on vasta-aiheista potilaille, joilla on mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä metastasoitunut kolorektaalisyöpä

(*mCRC, metastatic colorectal cancer*) tai joilla kolorektaalisyövän RAS-statusta ei tunneta (ks. myös kohta 4.4).

Ennen yhdistelmähoidon aloittamista on harkittava samanaikaisesti käytettyjen solunsalpaajien tai sädehoidon vasta-aiheita.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Infuusioon liittyvät, mukaan lukien anafylaktiset, reaktiot

Vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, anafylaktiset reaktiot mukaan lukien, voi esiintyä yleisesti, ja joissakin tapauksissa ne voivat johtaa kuolemaan. Vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden esiintyminen vaatii välitöntä ja pysyvää setuksimabihoidon lopettamista. Ensiaputoimet voivat olla tarpeen. Joidenkin reaktioiden syy voi olla anafylaktinen tai anafylaktoidinen tai edustaa sytokiinioireyhtymää (CRS). Oireita saattaa ilmaantua ensimmäisen infuusion aikana ja vielä useita tunteja infuusion jälkeen tai myöhempien infusioiden yhteydessä. Suositellaan, että potilaita varoitetaan reaktion myöhäisestä puhkeamismahdollisuudesta ja heitä neuvotaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli oireita tai merkkejä infuusioon liittyvistä reaktioista esiintyy. Oireita voivat olla bronkospasmi, nokkosihottuma, verenpaineen nousu tai lasku, tajunnanmenetykset tai shokki. Harvinaisissa tapauksissa on esiintynyt angina pectorista, sydäninfarktia tai sydämenpysähdyksiä.

Anafylaktisia reaktioita voi ilmetä jo muutaman minuutin kuluessa ensimmäisen infuusion aikana, esim. koska jo ennalta muodostuneet IgE-vasta-aineet reagoivat ristiin setuksimabin kanssa. Näihin reaktioihin liittyy yleisesti bronkospasmi ja nokkosihottumaa. Niitä voi esiintyä esilääkityksen käytöstä huolimatta.

Anafylaktisten reaktioiden riski on suuresti lisääntynyt potilailla, joilla on anamneesissa allergiaa punaiselle lihalle, puutiaisen pistoille tai positiivisia tuloksia testeissä, joissa on tutkittu setuksimabin IgE-vasta-aineita (α -1-3-galaktoosi). Setuksimabia saa antaa näille potilaille vain huolellisen hyöty/riski-arvioinnin jälkeen, mukaan lukien vaihtoehtoisten hoitojen arviointi, ja vain hyvin koulutetun henkilökunnan tarkassa valvonnassa siten, että elvytyslaitteisto on valmiina.

Ensimmäinen annos on annettava hitaasti eikä infuusionopeus saa olla yli 5 mg/min, ja samalla kaikkia vitaalitoimintoja seurataan tarkasti vähintään kahden tunnin ajan. Jos ensimmäisen infuusion aikana esiintyy infuusioon liittyvä reaktio ensimmäisten 15 minuutin kuluessa, infuusio on lopetettava. On syytä arvioida huolellisesti hyödyt ja riskit, mukaan lukien sen arviointi, voiko potilaalle muodostua ennalta IgE-vasta-aineita, ennen kuin seuraava infuusio annetaan.

Jos jokin infuusioon liittyvä reaktio kehittyy myöhemmin infuusion aikana tai seuraavan infuusion yhteydessä, jatkohoito riippuu reaktion vakavuudesta:

- a) Aste 1: jatka hidasta infuusiota tarkassa valvonnassa
- b) Aste 2: jatka hidasta infuusiota ja hoida oireita välittömästi
- c) Asteet 3 ja 4: lopeta infuusio välittömästi, hoida oireita tehokkaasti äläkä käytä setuksimabia enää sen vasta-aiheisuuden vuoksi

Sytokiinioireyhtymä (CRS) esiintyy tyypillisesti yhden tunnin kuluessa infusiosta ja siihen liittyy harvemmin bronkospasmi ja nokkosihottumaa. Sytokiinioireyhtymä (CRS) on tavallisesti vaikeasteisin ensimmäisen infuusion yhteydessä.

Lievät tai kohtalaiset infuusioon liittyvät reaktiot ovat hyvin yleisiä käsittäen oireita kuten kuume, vilunväristykset, huimaus tai hengenahdistus, joita esiintyy pääasiassa läheisessä ajallisessa suhteessa ensimmäiseen setuksimabi-infuusioon. Jos potilaalla esiintyy lieviä tai kohtalaisia infuusioon liittyviä reaktioita, voidaan infuusionopeutta alentaa. Tällaisessa tapauksessa on suositeltavaa, että seuraavienkin annosten infuusionopeus on tavallista alhaisempi.

Potilaita on seurattava tarkoin erityisesti ensimmäisen infuusion aikana. Erityistä huomiota suositellaan kiinnitettäväksi potilaisiin, joilla on alentunut suorituskyky ja joilla on aikaisempi kardiopulmonaarinen sairaus.

Hengityselinhäiriöt

Interstitiaalisia keuhkosairaustapauksia (ILD), mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu ja suurin osa sairastuneista potilaista on ollut japanilaisia.

Sekoittavat tai myötävaikuttavat tekijät, kuten esimerkiksi samanaikainen solunsalpaajahoido, jonka tiedetään liittyvän ILD:iin, sekä aikaisemmat keuhkosairaudet olivat yleisiä kuolemaan johtaneissa tapauksissa. Näitä potilaita on seurattava tarkasti. Jos ilmenee oireita (kuten esimerkiksi hengenahdistus, yskä, kuume) tai ILD:iin viittaavia röntgenlöydöksiä, on viivyttämättä tehtävä diagnostinen tutkimus.

Jos interstitiaalinen keuhkosairaus todetaan, setuksimabin käyttö on lopetettava ja potilasta on hoidettava asianmukaisesti.

Ihoreaktiot

Setuksimabin päähaittavaikutuksia ovat ihoreaktiot, jotka saattavat ilmetä vakavina etenkin käytettäessä lääkettä yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa. Sekundääristen (lähinnä bakteri-) infektioiden riski on kohonnut ja joissakin tapauksissa kuolemaan johtavaa stafylokokin toksiinin aiheuttamaa hilseilevää ihotulehdusta, nekrotisoivaa faskiittia ja verenmyrkytystä on raportoitu (ks. kohta 4.8).

Ihoreaktiot ovat hyvin yleisiä ja hoito on ehkä keskeytettävä tai lopetettava niiden vuoksi. Hoitosuosituksiin perustuen on harkittava oraalisten tetrasykliinien ennaltaehkäisevää käyttöä (6–8 viikkoa) ja paikallishoitoa 1-prosenttista hydrokortisonia sisältävällä kosteusvoiteella. Voimakkuudeltaan keskivahvoja tai voimakkaita, paikallisesti käytettäviä kortikosteroideja tai oraalisia tetrasykliinejä on käytetty ihoreaktioiden hoitoon.

Jos potilaalla ilmenee sietämätön tai vakava ihoreaktio (\geq luokka 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), setuksimabihoito tulee keskeyttää. Hoitoa voidaan jatkaa vasta sen jälkeen, kun reaktio on rauhoittunut luokkaan 2.

Jos vakava ihoreaktio ilmenee ensimmäisen kerran, hoito voidaan aloittaa uudelleen annostusta muuttamatta.

Kun vakava ihoreaktio ilmenee toisen tai kolmannen kerran, pitää setuksimabihoito keskeyttää uudelleen. Hoitoa saa ainoastaan jatkaa alemmalla annoksella (200 mg/m² toisen ihoreaktion jälkeen ja 150 mg/m² kolmannen ihoreaktion jälkeen), mikäli ihoreaktio on rauhoittunut luokkaan 2.

Jos vakava ihoreaktio ilmenee neljännen kerran tai jos se ei parane luokkaan 2 hoitotauon jälkeen, pitää setuksimabihoito lopettaa pysyvästi.

Elektrolyyttihäiriöt

Seerumin progressiivisesti pieneneviä magnesiumpitoisuuksia esiintyy usein, mikä voi johtaa vakavaan hypomagnesemiaan. Hypomagnesemia korjautuu setuksimabin käytön lopettamisen jälkeen. Lisäksi hypokalemiaa voi kehittyä ripulin seurauksena. Myös hypokalsemiaa voi esiintyä; erityisesti yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa vaikean hypokalsemian esiintyvyys voi lisääntyä.

Seerumin elektrolyyttipitoisuuden määrittämistä suositellaan ennen setuksimabihoitoa ja säännöllisesti sen aikana. Tarvittaessa suositellaan elektrolyyttien korvaamista.

Neutropenia ja muut infektioiden aiheuttamat komplikaatiot

Setuksimabia yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa saavilla potilailla on suurempi riski saada vaikea neutropenia, joka voi johtaa samanaikaisiin infektioiden aiheuttamiin komplikaatioihin, kuten kuumeiseen neutropeniaan, keuhkokuumeeseen tai verenmyrkytykseen. Tällaisille potilaille suositellaan tarkkaa seurantaa erityisesti silloin, kun potilailla esiintyy iholeesioita, limakalvotulehdus tai ripulia, joka saattavat edistää infektioiden esiintymistä (ks. kohta 4.8).

Kardiovaskulaariset häiriöt

Vakavien ja joskus kuolemaan johtavien kardiovaskulaaristen tapahtumien ja hoidonaikeisten kuolemien lisääntymistä on todettu ei-pienisoluisen keuhkosityövän, pään ja kaulan alueen levyepiteelisyövän ja kolorektaalisen karsinooman hoidossa. Joissakin tutkimuksissa on todettu yhteys ≥ 65 vuoden ikään tai suorituskykyyn. Setuksimabin lääkemääräyksen yhteydessä tulee huomioida potilaiden kardiovaskulaarinen tila ja suorituskyky sekä kardiotoksisten aineiden, kuten fluoropyrimidiinien samanaikainen antaminen.

Silmäoireet

Potilas on lähetettävä heti silmälääkärin tutkimuksiin, jos hänellä on sarveiskalvotulehdukseen viittaavia akuutteja tai pahenevia oireita: silmätulehdus, kyynelvuotoa, valoherkkyyttä, näön hämärtymistä, silmäkipua ja/tai silmän punoitusta.

Jos diagnosoiksi varmistuu haavainen sarveiskalvotulehdus, setuksimabihoito on keskeytettävä tai lopetettava. Jos diagnoosi on sarveiskalvotulehdus, hoidon jatkamisen hyötyä ja riskejä on punnittava tarkoin.

Setuksimabin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on aikaisemmin ollut sarveiskalvotulehdus, haavainen sarveiskalvotulehdus tai vaikeaa kuivasilmäisyyttä. Myös piilolasien käyttö on sarveiskalvotulehduksen ja sarveiskalvon haavaumien riskitekijä.

Kolorektaalisyöpää sairastavat potilaat, joilla on mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentäviä kasvaimia

Setuksimabia ei tule käyttää sellaisten kolorektaalisyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, joiden kasvaimissa on mutatoitunutta RAS-geeniä tai joiden kasvainten RAS-statusta ei tunneta. Kliinisten tutkimusten tuloksissa on osoitettu epäsuotuisa hyöty haittasuhde mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävissä kasvaimissa. Erityisesti näillä potilailla havaittiin epäsuotuisa vaikutus aikaan elossa ilman taudin etenemistä (progression-free survival time, PFS) sekä kokonaiselossaoloaikaan (overall survival, OS) kun setuksimabi liitettiin FOLFOX4-hoitoon (ks. kohta 5.1).

Vastaavia havaintoja on raportoitu myös tutkimuksesta, jossa setuksimabi liitettiin XELOX:in ja bevasitumabin yhdistelmähoitoon (CAIRO2). Tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan havaittu suotuisia vaikutuksia PFS:ään tai OS:ään niilläkään potilailla, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä.

Erityisryhmät

Toistaiseksi on tutkittu vain potilaita, joilla maksan ja munuaisten toiminta on ollut riittävä (seerumin kreatiniini $\leq 1,5$ -kertainen, transaminaasit ≤ 5 -kertainen ja bilirubiini $\leq 1,5$ -kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna).

Setuksimabia ei ole tutkittu potilailla, joilla on yksi tai useampi seuraavista laboratorioarvoista:

- hemoglobiini < 9 g/dl (< 90 g/l)
- leukosyytit $< 3\ 000/\text{mm}^3$ ($< 3 \times 10^9/\text{l}$)
- neutrofiilit $< 1\ 500/\text{mm}^3$ ($< 1,5 \times 10^9/\text{l}$)
- trombosyytit $< 100\ 000/\text{mm}^3$ ($< 100 \times 10^9/\text{l}$)

Kokemusta on rajoitetusti setuksimabin käytöstä yhdistettynä sädehoitoon kolorektaalisyövän hoidossa.

Pediatriset potilaat

Setuksimabin tehoa alle 18-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Faasin I tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuussignaaleja lapsipotilailla.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa annettuna vaikean leukopenian tai vaikean neutroopenian esiintyvyys voi lisääntyä ja voi sen vuoksi johtaa infektioiden aiheuttamien komplikaatioiden kuten kuumeisen neutroopenian, keuhkokuumeen tai verenmyrkytyksen lisääntymiseen verrattuna pelkkään platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (ks. kohta 4.4).

Yhdessä fluoropyrimidiinien kanssa annettuna sydäniskemian esiintymistiheys, mukaan lukien sydäninfarkti ja sydämen vajaatoiminta, samoin kuin kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymän (palmoplantaarisen erytrodysestesian) esiintymistiheys lisääntyivät verrattuna pelkkään fluoropyrimidiinihoitoon.

Yhdessä kapesitabiiniin ja oksaliplatiiniin (XELOX) kanssa annettuna vakavan ripulin esiintymistiheys saattaa lisääntyä.

Varsinainen interaktiotutkimus on osoittanut, että setuksimabin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muuttuneet annettaessa samanaikaisesti irinotekaa kerta-annoksena (350 mg/m²). Vastaavasti, irinotekaanin farmakokineettiset ominaisuudet eivät muuttuneet annettaessa samanaikaisesti setuksimabia.

Setuksimabilla ei ole tehty muita varsinaisia interaktiotutkimuksia ihmisillä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

EGFR on osallisena sikiön kehityksessä. Eläimillä tehdyt rajalliset havainnot viittaavat siihen, että setuksimabi siirtyy istukkaan, ja muiden IgG₁-vasta-aineiden on todettu läpäisevän istukan. Eläinkokeista saaduista tiedoista ei ilmennyt näyttöä teratogeenisuudesta. Annoksesta riippuen havaittiin kuitenkin lisääntynyttä keskenmenojen esiintyvyyttä (ks. kohta 5.3). Riittävää tietoa valmisteen käytöstä raskauden ja imetyksen aikana ei ole saatavilla.

Vahva suositus on, että Erbitux-valmistetta annetaan raskauden aikana tai naiselle, joka ei käytä riittävää ehkäisyä vain, jos saavutettava hyöty äidille on suurempi kuin mahdolliset haitat sikiölle.

Imetys

Suosittelaa, että äidit eivät imettäisi lasta Erbitux-hoidon aikana eivätkä kahteen kuukauteen viimeisestä annoksesta, koska ei tiedetä, erittykö Erbitux rintamaitoon.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja setuksimabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Vaikutuksia miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole arvioitu varsinaisissa eläinkokeissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilas havaitsee hoitoon liittyviä oireita, jotka vaikuttavat keskittymiskykyyn ja reaktioaikaan, ei ole suositeltavaa ajaa autoa tai käyttää koneita niin kauan, kuin vaikutuksia havaitaan.

4.8 Haittavaikutukset

Setuksimabin päähaittavaikutuksia ovat ihoreaktiot, joita esiintyy yli 80 %:lla potilaista, hypomagnesemia, jota esiintyy yli 10 %:lla potilaista, ja infuusioon liittyvät reaktiot, joita esiintyy lievin tai kohtalaisin oirein yli 10 %:lla potilaista ja vakavin oirein yli 1 %:lla potilaista.

Raportoidut haittavaikutukset on esitetty seuraavan esiintyvyyden mukaan:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Esiintyvyyds tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Tähti (*) osoittaa, että lisätietoja kyseisestä haittavaikutuksesta löytyy taulukon alla.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen:

Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4).

Yleinen:

Dehydraatio, erityisesti ripulin tai limakalvotulehduksen jälkeen; hypokalsemia (ks. kohta 4.4); ruokahaluttomuus, joka voi johtaa painonlaskuun.

Hermosto

Yleinen:

Päänsärky.

Esiintyvyyds tuntematon:

Aseptinen meningiitti.

Silmät

Yleinen:

Konjunktiviitti.

Melko harvinainen:

Luomitulehdus; sarveiskalvotulehdus.

Verisuonisto

Melko harvinainen:

Syvä laskimotromboosi.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen:

Keuhkoembolia; interstitiaalinen keuhkosairaus, mahdollisesti kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistö

Yleinen:

Ripuli; pahoinvointi; oksentelu.

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen:

Maksaentsyymien pitoisuuksien (ASAT, ALAT, AFOS) kohoaminen.

Iho ja ihonalainen kudος

Hyvin yleinen:

Ihoreaktiot*.

Hyvin harvinainen:

Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Esiintyvyys tuntematon: Iholeesioiden superinfektiot*.

Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: Lievät tai kohtalaiset infuusioon liittyvät reaktiot (ks. kohta 4.4); limakalvotulehdus, joissakin tapauksissa vaikea-asteinen. Limakalvotulehdus voi johtaa nenäverenvuotoon.

Yleinen: Vakavat infuusioon liittyvät reaktiot, jotka joissakin tapauksissa voivat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4); väsymys.

Lisätietoja

Yleisesti ottaen sukupuoleen liittyviä kliinisesti merkitseviä eroja ei havaittu.

Ihoreaktiot

Yli 80 %:lla potilaista voi esiintyä ihoreaktioita, jotka ovat yleensä akne-tyyppistä ihottumaa ja/tai harvemmin kutinaa, ihon kuivumista, hilseilyä, runsaskarvaisuutta tai kynsiin liittyviä häiriöitä (esim. kynsivallintulehdus). Noin 15 % ihoreaktioista on vakavia, mukana on ollut myös ihonekroosin yksittäistapauksia. Suurin osa ihoreaktioista kehittyy hoidon kolmen ensimmäisen viikon aikana. Ne yleensä paranevat ilman jälkiseurauksia hoidon päättymisen jälkeen, jos annosta on säädetty suositusten mukaisesti (ks. kohta 4.4).

Setuksimabin indusoimat iholeesiot voivat altistaa potilaita superinfektioille (esim. *S. aureus* -infektioille), mikä voi johtaa myöhempiin komplikaatioihin, kuten selluliittiin, erysipelakseen tai mahdollisesti kuolemaan johtavaan stafylokokin toksiniin aiheuttamaan hilseilevään ihotulehdukseen, nekrotisoivaan faskiittiin tai verenmyrkytykseen.

Yhdistelmähoito

Kun setuksimabia käytetään yhdessä solunsalpaajien kanssa, katso myös näiden lääkkeiden valmisteyhteenvedot.

Yhdessä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa annettuna vaikean leukopenian tai vaikean neutropenian esiintyvyys voi lisääntyä ja voi sen vuoksi johtaa infektioiden aiheuttamien komplikaatioiden kuten kuumeisen neutropenian, keuhkokuumeen tai verenmyrkytyksen lisääntymiseen verrattuna pelkkään platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon (ks. kohta 4.4).

Yhdessä fluoropyrimidiinin kanssa annettuna sydäniskemian esiintymistiheys, mukaan lukien sydäninfarkti ja sydämen vajaatoiminta, samoin kuin kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymän (palmoplantaarisen erytrodysesian) esiintymistiheys lisääntyivät verrattuna pelkkään fluoropyrimidiinihoitoon.

Käytettäessä yhdessä pään ja kaulan alueen sädehoidon kanssa lisähaittavaikutukset olivat sädehoidolle tyypillisiä (kuten esimerkiksi limakalvotulehdukset, säteilyihottuma, nielemishäiriöt tai leukopenia, lähinnä lymfositopenian muodossa). 424 potilaalla tehdyssä satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa vaikean akuutin säteilyihottuman ja limakalvotulehdusten, sekä sädehoitoon liittyvien myöhäisen vaiheen tapahtumien raportoitu määrä oli hieman korkeampi potilailla, jotka saivat sädehoidon ja setuksimabin yhdistelmähoitoa kuin potilailla, jotka saivat ainoastaan sädehoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Toistaiseksi on rajallisesti kokemusta yli 400 mg/m² kerta-annoksesta tai viikoittaisesta yli 250 mg/m² annosten antamisesta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin korkeintaan 700 mg/m² annoksia joka 2. viikko, turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kohdassa 4.8 kuvatun kanssa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset lääkeaineet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC06

Vaikutusmekanismi

Setuksimabi on kimeerinen monoklonaalinen IgG₁-vasta-aine spesifisesti epidermaalista kasvutekijän reseptoria (EGFR) vastaan.

Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin lähettämien signaalien välitysreitti on osallisena solujen elinajan säätelyssä, solukierron etenemisessä, angiogeneesissä, solujen migraatiossa ja sellulaarisissa invaasioissa/metastaaseissa.

Setuksimabi sitoutuu EGFR:ään, sen affiniteetti on noin 5-10 kertaa korkeampi kuin endogeenisten ligandien. Setuksimabi estää endogeenisten EGFR-ligandien sitoutumisen, jonka seurauksena reseptorin toiminta estyy. Lisäksi setuksimabi indusoi EGFR:n internalisaatiota, joka voi johtaa EGFR:n vaimentamiseen. Setuksimabi kohdentaa myös sytotoksisten immuuniefektorisolujen vaikutusta EGFR:ää ilmentäviä tuumorisoluja vastaan (vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus, ADCC).

Setuksimabi ei sitoudu muihin HER-ryhmään kuuluviin reseptoreihin.

Proto-onkogeeni RAS (*rat sarcoma*) tuottaa proteiinia, joka on keskeinen suora EGFR:n signaalinvälittäjä. Kasvaimissa EGFR:n aikaansaama RAS-geenin aktivoituminen stimuloi EGFR:n välittämää solujen proliferaatiota ja eloonjäämistä sekä angiogeneesiä lisäävien tekijöiden tuotantoa.

RAS on yksi useimmin aktivoituvista onkogeenin perheistä ihmisen syövissä. RAS-geenin mutaatiot tietyissä eksonien 2, 3 ja 4 kohdissa johtavat RAS-proteiinien konstitutiiviseen aktivoitumiseen EGFR:n signaaleista riippumatta.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sekä *in vitro*- että *in vivo* -kokeissa setuksimabi estää proliferaatiota ja indusoi apoptoosia EGFR:ää ilmentävissä humaanituumorisoluihin. *In vitro* setuksimabi estää angiogeenisten tekijöiden tuotantoa tuumorisoluihin ja endoteelisolujen migraatiota. *In vivo* setuksimabi estää angiogeenisten tekijöiden ilmentymistä tuumorisoluihin ja johtaa tuumorin neovaskularisaation ja metastaasien vähenemiseen.

Immunogeenisuus

Monoklonaalisten kimeeristen vasta-aineiden ryhmään kuuluvat vasta-aineet voivat aikaansaada antikimeeristen vasta-aineiden (HACA) muodostumista ihmisissä. HACA-tittereiden kehittymisestä on vain rajallisesti tietoa. Kaiken kaikkiaan mitattavissa olevia HACA-tittereitä todettiin 3,4 %:lla tutkituista potilaista. Ilmaantuvuus vaihteli välillä 0 - 9,6 % indikaatioon tähtäävissä tutkimuksissa. Varmaa tietoa HACA:n setuksimabia neutraloivasta vaikutuksesta ei toistaiseksi ole saatavilla. HACA:n esiintyminen ei korreloi yliherkkyysoireiden esiintyvyyteen eikä muiden setuksimabin haittavaikutusten esiintyvyyteen.

Kolorektaalisyöpä

EGFR:n esiintyvyyden immunohistokemialliseen mittaamiseen kasvainkudoksessa käytettiin diagnostista menetelmää (EGFR pharmDx). Kasvaimen katsottiin olevan EGFR:ää ilmentävä, mikäli yksi värjätty solu pystyttiin tunnistamaan. Noin 75 %:lla tutkimukseen osallistuneista kolorektaalisyöpäpotilaista oli EGFR:ää ilmentävä kasvain ja setuksimabihoidon katsottiin siten soveltuvan heille. Setuksimabin tehoa ja turvallisuutta ei ole dokumentoitu potilailla, joiden kasvaimissa EGFR:ää ei havaittu.

Tutkimustiedot osoittavat, että on erittäin epätodennäköistä että potilaat, joilla on metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja RAS-geenin aktivoivia mutaatioita, hyötyvät setuksimabihoidosta tai setuksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmästä, ja FOLFOX4-hoitoon liitettynä havaittiin merkittävä epäsuotuisa vaikutus aikaan elossa ilman taudin etenemistä (*progression-free survival time (PFS)*).

Viidessä satunnaistetussa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa ja useissa tukea antaneissa tutkimuksissa tutkittiin setuksimabia yksinään annettuna tai solunsalpaajahoitoon yhdistettynä. Viidessä satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin yhteensä 3 734 potilasta, jolla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä, ja joilla EGFR:n ilmentyminen oli havaittavissa ja ECOG-suorituskykyluokka oli ≤ 2 . Useimmilla potilailla ECOG-suorituskykyluokka oli ≤ 1 . Kaikissa tutkimuksissa setuksimabia annosteltiin kuten on kuvattu kohdassa 4.2.

KRAS-geenin eksoni 2 -status tunnistettiin setuksimabihoidon prediktiiviseksi tekijäksi neljässä satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 ja CA225025). KRAS-mutaation tilan tiedot saatiin 2 072 potilaalta. Tutkimusten EMR 62 202-013 ja EMR 62 202-047 puitteissa suoritettiin post hoc -lisäanalyysyjä, joissa määritettiin muitakin RAS-geenien (NRAS ja KRAS) mutaatioita kuin KRAS-geenin eksonin 2 mutaatio. Ainoastaan tutkimuksessa EMR 62 202-007 post hoc -analyysin tekeminen ei ollut mahdollista.

Lisäksi setuksimabia tutkittiin solunsalpaajahoitoon yhdistettynä tutkijälähtöisessä satunnaistetussa kontrolloidussa faasin III tutkimuksessa (*COIN, COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy*). Tässä tutkimuksessa EGFR:n ilmentyminen ei ollut sisäänottokriteeri. Kasvainnäytteiden KRAS-ilmentymä analysoitiin jälkikäteen noin 81 %:lta potilaista.

FIRE-3-tutkimuksessa, joka oli tutkijarahoitteinen kliininen faasin III tutkimus, vertailtiin FOLFIRI-setuksimabi-yhdistelmähoitoa ja FOLFIRI-bevasitsumabi-yhdistelmähoitoa ensilinjan hoitomuotoina potilailla, joilla on KRAS-geenin eksonin 2 villityypin mCRC. Muiden kuin KRAS-geenin eksonin 2 RAS-mutaatioille on tehty post hoc -lisäanalyysyjä.

Setuksimabi solunsalpaajahoitoon yhdistettynä

- EMR 62 202-013: Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä irinotekaaniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (FOLFIRI) (599 potilasta) sekä samaa solunsalpaajahoitoa yksinään (599 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastaattiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 63 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-status voitiin määrittää. RAS-statuksen arviointia varten muut kuin KRAS-geenin eksonin 2 mutaatiot määritettiin kaikista määritettävissä olleista kasvainnäytteistä villityypin KRAS-geenin eksonia 2 ilmentävässä ryhmässä (65 %). Mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä ryhmä koostuu potilaista, joilla on tunnettuja KRAS-geenin eksonin 2 mutaatioita sekä lisäksi tunnistettuja RAS-mutaatioita.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin RAS-geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 178)	FOLFIRI (N = 189)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 246)	FOLFIRI (N = 214)
OS				
kk, mediaani (95 % CI)	28,4 (24,7; 31,6)	20,2 (17,0; 24,5)	16,4 (14,9; 18,4)	17,7 (15,4; 19,6)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-arvo	0,0024		0,6355	
PFS				
kk, mediaani (95 % CI)	11,4 (10,0; 14,6)	8,4 (7,4; 9,4)	7,4 (6,4; 8,0)	7,5 (7,2; 8,5)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-arvo	0,0002		0,4696	
ORR				
% (95 % CI)	66,3 (58,8; 73,2)	38,6 (31,7; 46,0)	31,7 (25,9; 37,9)	36,0 (29,6; 42,8)
Ristitulosuhde (<i>Odds Ratio</i> ; 95 % CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-arvo	< 0,0001		0,3970	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen tai osittainen vaste), OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä

- EMR 62 202-047: Satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä oksaliplatiiniin ja jatkuvasti infusoitavaan 5-fluorourasiiliin/foliinihappoon (FOLFOX4) (169 potilasta) sekä samaa solunsalpaajahoitoa yksinään (168 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastoittaiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 57 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-status voitiin määrittää. RAS-statuksen arviointia varten muut kuin KRAS-geenin eksonin 2 mutaatiot määritettiin kaikista määritettävissä olleista kasvainnäytteistä villityypin KRAS-geenin eksonin 2 mutaatioita ilmentävässä ryhmässä. Mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä ryhmä koostuu potilaista, joilla on tunnettuja KRAS-geenin eksoni 2 -mutaatioita sekä lisäksi tunnistettuja RAS-mutaatioita.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin RAS-geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFOX4 (N = 38)	FOLFOX4 (N = 49)	Setuksimabi + FOLFOX4 (N = 92)	FOLFOX4 (N = 75)
OS				
kk, mediaani (95 % CI)	19,8 (16,6; 25,4)	17,8 (13,8; 23,9)	13,5 (12,1; 17,7)	17,8 (15,9; 23,6)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-arvo	0,8002		0,1573	
PFS				
kk, mediaani (95 % CI)	12,0 (5,8; EA)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-arvo	0,0615		0,0309	
ORR				
% (95 % CI)	57,9 (40,8; 73,7)	28,6 (16,6; 43,3)	37,0 (27,1; 47,7)	50,7 (38,9; 62,4)
Ristitulosuhde (<i>Odds Ratio</i> ; 95 % CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-arvo	0,0084		0,0865	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, FOLFOX4 = oksaliplatiini yhdessä jatkuvasti infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen tai osittainen vaste), OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä, EA = ei arvioitavissa

Erityinen havainto oli, että setuksimabin lisäämisellä oli epäsuotuisa vaikutus mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävässä ryhmässä.

- COIN: Tässä avoimessa, kolmihaaraisessa, satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä oksaliplatiiniin ja fluoropyrimidiineihin (infusoitava 5-fluorourasiili/foliinihappo [OxMdG] tai kapesitabiini [XELOX]) sekä samaa solunsalpaajahoitoa yksinään 2 445 potilaalla, joilla oli leikkaukseen soveltumaton metastasoitunut tai paikallinen kolorektaalisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisemmin hoitoa metastasoituneeseen sairauteen. Kolmannessa tutkimushaarassa käytettiin jaksoittaista OxMdG- tai XELOX-hoitoa ilman setuksimabia. Tuloksia XELOX-hoidosta ja kolmannesta tutkimushaarasta ei esitetä.

Kasvainnäytteiden KRAS-ilmentymä analysoitiin jälkikäteen noin 81 %:lta potilaista, ja 55 % ilmensi villityypin KRAS-geeniä. Näistä 362 potilasta sai setuksimabia yhdistettynä oksaliplatiiniin ja fluoropyrimidiineihin (117 potilasta OxMdG:tä ja 245 potilasta XELOXia) ja 367 potilasta sai ainoastaan oksaliplatiinia ja fluoropyrimidiinejä (127 potilasta OxMdG:tä ja 240 potilasta XELOXia). Mutatoitunutta KRAS-geeniä ilmentävästä ryhmästä 297 potilasta sai setuksimabia yhdistettynä oksaliplatiiniin ja fluoropyrimidiineihin (101 potilasta OxMdG:tä ja 196 potilasta XELOXia) ja 268 potilasta sai ainoastaan oksaliplatiinia ja fluoropyrimidiineja (78 potilasta OxMdG:tä ja 190 potilasta XELOXia).

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa OxMdG-hoidon tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + OxMdG (N = 117)	OxMdG (N = 127)	Setuksimabi + OxMdG (N = 101)	OxMdG (N = 78)
OS				
kk, mediaani	16,3	18,2	13,1	14,6
(95 % CI)	(10,3; 32,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-arvo	0,617		0,931	
PFS				
kk, mediaani	9,0	9,2	6,8	8,5
(95 % CI)	(5,8; 15,5)	(5,8; 12,7)	(5,0; 10,7)	(3,4; 10,8)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-arvo	0,056		0,78	
Paras kokonaisvaste				
%	68	59	47	51
(95 % CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Ristitulosuhde (<i>Odds Ratio</i> ; 95 % CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-arvo	0,171		0,529	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, OxMdG = oksaliplatiini yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä

Aikaan liittyvissä päätetapahtumissa ei pystytty osoittamaan viitteitä kliinisestä hyötystä potilailla, jotka saivat setuksimabia XELOX-hoitoon yhdistettynä.

Setuksimabia saaneiden tutkimushaarassa esiintyi kapesitabiinin tai oksaliplatiinin annosten merkittävää pienentämistä ja annosvälin pidentämistä pääasiassa ripulin suuremman esiintymistiheyden vuoksi. Lisäksi merkittävästi harvempi setuksimabilla hoidettu potilas sai toisen linjan hoitoa.

FIRE-3 (setuksimabin ja FOLFIRI:n ensilinjan yhdistelmähoito): FIRE-3-tutkimus oli satunnaistettu faasin III monikeskustutkimus, jossa tutkittiin keskinäisillä vertailuilla 5-FU:n, foliinihapon ja irinotekaanin (FOLFIRI) käyttöä yhdessä joko setuksimabin tai bevasitsumabin kanssa potilailla, joilla on villityypin KRAS-geenin eksonin 2 metastasoitunut kolorektaalisyöpä (mCRC). RAS-status voitiin arvioida kasvainnäytteistä 407 potilaalta, joilla oli villityypin KRAS-geenin eksoni 2, mikä vastasi 69 % koko villityypin KRAS-geenin eksonia 2 ilmentävästä potilasryhmästä (yhteensä 592 potilasta). Näistä 342:lla oli villityypin RAS-kasvaimia, ja RAS-mutaatioita havaittiin 65 potilaalla. RAS-mutaatioita ilmentävä potilasryhmä käsittää sekä nämä 65 potilasta että 113 KRAS-geenin eksonin 2 mutaatioita ilmentävää potilasta, joita hoidettiin ennen tutkimuksen rajoittamista potilaisiin, joilla on villityypin KRAS-geenin eksonin 2 mCRC.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin RAS-geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta RAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 171)	Bevasitsumabi + FOLFIRI (N = 171)	Setuksimabi + FOLFIRI (N = 92)	Bevasitsumabi + FOLFIRI (N = 86)
OS				
kk, mediaani (95 % CI)	33,1 (24,5; 39,4)	25,6 (22,7; 28,6)	20,3 (16,4; 23,4)	20,6 (17,0; 26,7)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-arvo	0,011		0,60	
PFS				
kk, mediaani (95 % CI)	10,4 (9,5; 12,2)	10,2 (9,3; 11,5)	7,5 (6,1; 9,0)	10,1 (8,9; 12,2)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-arvo	0,54		0,085	
ORR				
% (95 % CI)	65,5 (57,9; 72,6)	59,6 (51,9; 67,1)	38,0 (28,1; 48,8)	51,2 (40,1; 62,1)
Ristitulosuhde (<i>Odds Ratio</i> ; 95 % CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-arvo	0,32		0,097	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, FOLFIRI = irinotekaani yhdessä infusoitavan 5-FU/FA:n kanssa, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen tai osittainen vaste), OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä

Tutkimuksen CALGB/SWOG 80405 villityyppi KRAS -ryhmässä (n=1 137) setuksimabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa ei voitu välianalyysin perusteella osoittaa bevasitsumabin ja kemoterapian yhdistelmähoitoa paremmaksi. Näiden tietojen kunnollinen arviointi vaatii villityyppi RAS -ryhmän analyysia.

- CA225006: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitoa (648 potilasta) pelkkään irinotekaaniin (650 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja joiden metastaattista sairautta oli hoidettu aluksi oksaliplatiinin ja fluoropyrimidiinin yhdistelmällä. Sairauden etenemisen jälkeen aloitettiin hoito EGFR:ään vaikuttavilla aineilla 50 %:lle pelkkää irinotekaa saaneiden potilaiden tutkimushaarassa olleista.

Kokonaisryhmässä setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoidon (648 potilasta) ja pelkän irinotekaanihoidon (650 potilasta) tulokset olivat KRAS-statuksesta riippumatta seuraavat: mediaani elossaoloaika (OS) 10,71 kk ja 9,99 kk (hasardisuhde 0,98), aika elossa ilman taudin etenemistä (PFS) 4,0 kk ja 2,6 kk (hasardisuhde 0,69) sekä objektiivinen vaste (ORR) 16,4 % ja 4,2 %.

KRAS-statuksen osalta kasvainnäytteitä oli käytettävissä vain 23 %:lta potilaista (300/1 298). Ryhmässä, josta KRAS arvioitiin, 64 %:lla potilaista (192) oli villityypin KRAS-kasvaimia ja 108 potilaalla oli KRAS-mutaatioita. Näiden tietojen perusteella, ja koska riippumaton taho ei arvioinut kuvantamistuloksia, mutaatiotilaan liittyviä tuloksia ei pidetä tulkintakelpoisina.

- EMR 62 202-007: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja irinotekaaniin yhdistelmähoitoa (218 potilasta) pelkkään setuksimabiin (111 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä, sen jälkeen kun metastaattisen sairauden hoitoon käytetty irinotekaaniin pohjainen hoito oli epäonnistunut viimeisenä hoitona ennen tutkimukseen mukaan tuloa.

Yhdistelmähoito setuksimabilla ja irinotekaaniin verrattuna pelkkään setuksimabiin alensi sairauden etenemisen kokonaisriskiä 46 % ja nosti merkittävästi objektiivista vastetta. Satunnaistetussa tutkimuksessa elossaoloaikojen parantuminen ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä; jatkohoidossa lähes 50 % ainoastaan setuksimabia saaneiden potilaiden

tutkimushaarassa olleista sai kuitenkin sairauden etenemisen jälkeen setuksimabin ja irinotekaanin yhdistelmähoitoa, mikä on saattanut vaikuttaa elossaoloaikoihin.

Setuksimabi ainoana lääkkeenä

- CA225025: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia liitettyä ainoana lääkkeenä parhaaseen tukihoidon (*best supportive care, BSC*) (287 potilasta) ja parasta tukihoidoa (285 potilasta) potilailla, joilla oli metastasoitunut kolorektaalisyöpä ja jotka olivat saaneet aikaisemmin oksaliplatiini-, irinotekaani- ja fluoropyrimidiini-pohjaista hoitoa metastoittaiseen sairauteen. Niiden potilaiden, joiden kasvain ilmensi villityypin KRAS-geeniä, osuus oli 58 % siitä potilasryhmästä, jonka KRAS-status voitiin määrittää.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Villityypin KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä		Mutatoitunutta KRAS-geeniä ilmentävä ryhmä	
	Setuksimabi + BSC (N = 117)	BSC (N = 113)	Setuksimabi + BSC (N = 81)	BSC (N = 83)
OS				
kk, mediaani (95 % CI)	9,5 (7,7; 10,3)	4,8 (4,2; 5,5)	4,5 (3,8; 5,6)	4,6 (3,6; 5,5)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-arvo	< 0,0001		0,9522	
PFS				
kk, mediaani (95 % CI)	3,7 (3,1; 5,1)	1,9 (1,8; 2,0)	1,8 (1,7; 1,8)	1,8 (1,7; 1,8)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-arvo	< 0,0001		0,9895	
ORR				
% (95 % CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-arvo	< 0,001		0,314	

BSC = *best supportive care* eli paras tukihoido, CI = *confidence interval* eli luottamusväli, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste (potilaat, joilla oli täydellinen tai osittainen vaste), OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä

Pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä

EGFR:n esiintyvyyden immunohistokemiallista mittaamista ei suoritettu, koska yli 90 %:lla pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpää sairastavilla potilailla on EGFR:ää ilmentävä kasvain.

Setuksimabi sädehoitoon yhdistettynä paikallisesti edenneessä sairaudessa

- EMR 62 202-006: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabin ja sädehoidon yhdistelmähoitoa (211 potilasta) pelkkään sädehoitoon (213 potilasta) potilailla, joilla oli paikallisesti edennyt pään ja kaulan alueen levyepiteelisyöpä. Setuksimabihoito aloitettiin viikkoa ennen sädehoitoa ja sitä jatkettiin kohdassa 4.2 määritetyillä annoksilla sädehoidon päättymiseen asti.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Sädehoito + setuksimabi (N = 211)	Sädehoito (N = 213)
Paikallinen hoitovaste		
kk, mediaani (95 % CI)	24,4 (15,7; 45,1)	14,9 (11,8; 19,9)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,68 (0,52; 0,89)	
p-arvo	0,005	
OS		
kk, mediaani (95 % CI)	49,0 (32,8; 69,5+)	29,3 (20,6; 41,4)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,73 (0,56; 0,95)	
p-arvo	0,018	
seuranta-ajan mediaani, kk	60,0	60,1
1 vuoden OS-luku, % (95 % CI)	77,6 (71,4; 82,7)	73,8 (67,3; 79,2)
2 vuoden OS-luku, % (95 % CI)	62,2 (55,2; 68,4)	55,2 (48,2; 61,7)
3 vuoden OS-luku, % (95 % CI)	54,7 (47,7; 61,2)	45,2 (38,3; 51,9)
5 vuoden OS-luku, % (95 % CI)	45,6 (38,5; 52,4)	36,4 (29,7; 43,1)

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, '+' merkitsee, että ylempää rajaa ei saavutettu tutkimuksen päättymisajankohtaan mennessä

Potilaat, joiden ennuste oli hyvä kasvaimen vaiheesta, Karnofskyn suorituskykyluokasta (KPS) ja iästä johtuen, hyötyivät setuksimabin ja sädehoidon yhdistelmähoitosta. Potilailla, joiden KPS oli ≤ 80 ja jotka olivat 65-vuotiaita tai vanhempia, kliinistä etua ei havaittu.

Setuksimabin käyttöä yhdistelmähoitona kemosädehoidon kanssa ei ole tähän asti tutkittu tarpeeksi. Siksi tämän yhdistelmän vakiintunutta hyöty-haitta suhdetta ei vielä tunneta.

Setuksimabi platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon yhdistettynä uusiutuneessa ja/tai levinneessä sairauudessa

- EMR 62 202-002: Tässä satunnaistetussa tutkimuksessa verrattiin setuksimabia yhdistettynä sispлатiiniin tai karboplatiiniin ja infusoitavaan 5-fluorourasiiliin (222 potilasta) sekä samaa solunsalpaajahoitoa yksinään (220 potilasta) potilailla, joilla oli uusiutunut ja/tai levinnyt pään ja kaulan alueen leveyepiteelisyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aikaisempaa solunsalpaajahoitoa tähän sairauteen. Hoito setuksimabihaarassa koostui enintään kuudesta platinapohjaisesta solunsalpaajahoitajaksosta yhdessä setuksimabin kanssa, minkä jälkeen setuksimabia annettiin ylläpitohoitona sairauden etenemiseen saakka.

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto tässä tutkimuksessa tehon osalta saaduista tuloksista:

Muuttuja / tunnusluku	Setuksimabi + CTX (N = 222)	CTX (N = 220)
OS		
kk, mediaani (95 % CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,797 (0,644; 0,986)	
p-arvo	0,0362	
PFS		
kk, mediaani (95 % CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Hasardisuhde (<i>Hazard Ratio</i> ; 95 % CI)	0,538 (0,431; 0,672)	
p-arvo	< 0,0001	
ORR		
% (95 % CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-arvo	0,0001	

CI = *confidence interval* eli luottamusväli, CTX = platinapohjainen solunsalpaajahoito, ORR = *objective response rate* eli objektiivinen vaste, OS = *overall survival time* eli elossaoloaika, PFS = *progression-free survival time* eli aika elossa ilman taudin etenemistä

Potilaat, joiden ennuste oli hyvä kasvaimen vaiheesta, Karnofskyn suorituskykyluokasta (KPS) ja iästä johtuen, hyötyivät setuksimabin lisäämisestä platinapohjaiseen solunsalpaajahoitoon. Ajasta elossa ilman taudin etenemistä poiketen potilailla, joiden KPS oli ≤ 80 ja jotka olivat 65-vuotiaita tai vanhempia, ei havaittu etua elossaoloajassa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset setuksimabin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheissa koolonin ja peräsuolen adenokarsinoma sekä suunielun, kurkunpään tai nenän epiteelikarsinoma (pois lukien nenänielun karsinoma tai lymfoepiteliooma, ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Setuksimabin farmakokinetiikkaa tutkittiin kun setuksimabia annosteltiin kliinisissä tutkimuksissa joko yksinään tai yhdistettynä samanaikaiseen solunsalpaajahoitoon tai sädehoitoon. Setuksimabin farmakokinetiikka oli annosriippuvaista viikoittaisilla laskimonsisäisillä 5–500 mg/m² annoksilla.

Kun setuksimabia annosteltiin aloitusannoksella 400 mg/m², keskimääräinen jakaantumistilavuus vastasi suunnilleen vaskulaaritilaa (2,9 l/m², vaihdellen välillä 1,5–6,21/m²). Keskimääräinen lääkeaineen huippupitoisuus (C_{max}) (+ keskipoikkeama) oli 185 ± 55 mikrog/ml. Keskimääräinen puhdistuma oli 0,022 l/h/m². Setuksimabilla on pitkä eliminaation puoliintumisaika, 70–100 tuntia suositellulla annoksella.

Setuksimabin pitoisuus seerumissa saavuttaa vakaan tason kolmen viikon kuluttua setuksimabimonoterapian aloittamisen jälkeen. Keskimääräinen huippupitoisuus oli 155,8 mikrog/ml viikolla 3 ja 151,6 mikrog/ml viikolla 8, kun taas vastaavat alhaisimmat pitoisuudet olivat 41,3 mikrog/ml ja 55,4 mikrog/ml. Tutkimuksessa, jossa setuksimabia annosteltiin yhdistettynä irinotekaaniin, alhaisin setuksimabipitoisuus oli 50,0 mikrog/ml viikolla 12 ja 49,4 mikrog/ml viikolla 36.

Vasta-aineiden on kuvattu metaboloituvan useiden eri reittien kautta. Jokainen näistä reiteistä käsittää vasta-aineen biodegradaation pienemmiksi molekyyleiksi, kuten pieniksi peptideiksi tai aminohapoiksi.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Kaikkien kliinisten tutkimusten yhteisanalyysi osoitti, että rotu, ikä, sukupuoli tai maksan tai munuaisten toimintataso eivät vaikuta setuksimabin farmakokineettisiin ominaisuuksiin.

Toistaiseksi on tutkittu vain potilaita, joilla maksan ja munuaisten toiminta on ollut riittävä (seerumin kreatiniini ≤ 1,5-kertainen, transaminaasit ≤ 5-kertainen ja bilirubiini ≤ 1,5-kertainen normaaliarvojen ylärajaan verrattuna).

Pediatriset potilaat

Faasin I tutkimuksessa setuksimabia annettiin irinotekaaniin yhdistettynä lapsipotilaille (1–18-vuotiaat), joilla oli refraktorisia kiinteitä kasvaimia. Farmakokineettiset tulokset olivat verrattavissa aikuisilla saatuihin tuloksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Merkittävät löydökset Cynomolgus-apinoilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa (krooninen toistuvaisannostoksisuustutkimus ja embryofetaalinen kehitystutkimus) olivat annosriippuwaitset ihomuutokset, jotka alkoivat ihmisillä käytettyjä annoksia vastaavilla annostasoilla.

Embryofetaalisessa toksisuustutkimuksessa Cynomolgus-apinoilla ei ilmennyt merkkejä teratogeenisuudesta. Annoksesta riippuen havaittiin kuitenkin lisääntyntä keskenmenojen esiintyvyyttä.

Geenitoksisuutta ja paikallista sietokykyä koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille, eivät myöskään silloin kun lääkettä annettiin vahingossa muuta antoreittiä kuin suunniteltuna infuusiona.

Varsinaisia eläinkokeita ei ole tehty setuksimabin karsinogeenisten ominaisuuksien selvittämiseksi, eikä sen vaikutusten selvittämiseksi urosten ja naaraiden lisääntymiseen.

Toksisuustutkimuksia setuksimabin ja solunsalpaajien samanaikaisesta käytöstä ei ole tehty.

Toistaiseksi ei ole saatavilla tietoja setuksimabin vaikutuksista haavan paranemiseen. Prekliinisissä haavan paranemista kuvaavissa malleissa EGFR-selektiivisen tyrosiinikinaasin estäjän havaittiin hidastavan haavojen paranemista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Glysiini
Polysorbaatti 80
Sitruunahappomonohydraatti
Natriumhydroksidi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Erbitux 5 mg/ml -valmisteen on osoitettu olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 48 tuntia 25 °C:ssa, jos liuos on valmistettu kuten on kohdassa 6.6 on kuvattu.

Erbitux ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita eikä bakteriostaattisia aineosia. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulee käyttää välittömästi avaamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi avaamisen jälkeen, säilytysaika ja -olosuhteet ennen valmisteen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei saa ylittää 24 tuntia 2 °C - 8 °C:ssa, ellei pakkausta ole avattu valvotuissa validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C).

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml tai 100 ml nestettä injektio-pullossa (tyypin I lasia), jossa tulppa (halobutyylimikumi) ja sinetti (alumiinia/polypropyleeni).
Pakkauksessa yksi injektio-pullo.

Kaikkia injektio-pullokokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erbitux voidaan annostella tippainfuusiona, infuusiopumpulla tai ruiskupumpulla. Erillistä infuusiolinjaa pitää käyttää ja linja pitää huuhdella steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella infuusion lopuksi.

Erbitux 5 mg/ml on yhteensopiva

- Polyetyleeni (PE)-, etyylivinyliiasetaatti (EVA)- tai polyvinylikloridi (PVC) -pussien kanssa,
- Polyetyleeni (PE)-, polyuretaani (PUR)-, etyylivinyliiasetaatti (EVA)-, polyolefiinikestomuovi (TP)- tai polyvinylikloridi (PVC) -infuusiolaitteiden kanssa,
- polypropyleeni (PP) -ruiskujen kanssa ruiskupumppua varten.

Aseptiseen käsittelyyn pitää kiinnittää erityistä huomiota infuusiota valmistettaessa.

Erbitux 5 mg/ml pitää valmistaa seuraavasti:

- Annettaessa infuusiopumpulla tai tippainfuusiolla (laimennettuna steriilillä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuoksella): Ota sopiva infuusionestepussi, joka sisältää steriiliä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuosta. Laske tarvittava Erbitux-määrä. Poista infuusionestepussista tarvittava määrä natriumkloridiliuosta asianmukaisella steriilillä ruiskulla ja sopivalla neulalla. Ota asianmukainen steriili ruisku ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Siirrä Erbitux valmisteltuun infuusionestepussiin. Toista menettely kunnes tarvittava määrä on siirretty. Liitä infuusiolinja ja täytä linja laimennetulla Erbitux-valmisteella ennen infuusion aloittamista. Käytä annosteluun tippainfuusiota tai infuusiopumppua. Aseta ja säädä infuusionopeus kuten kohdassa 4.2 on mainittu ja seuraa nopeutta.
- Annettaessa infuusiopumpulla tai tippainfuusiolla (laimentamattomana): Laske tarvittava Erbitux-määrä. Ota asianmukainen steriili ruisku (vähintään 50 ml) ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Siirrä Erbitux steriiliin, tyhjennettyyn pakkaukseen tai pussiin. Toista menettely kunnes tarvittava määrä on siirretty. Liitä infuusiolinja ja täytä linja Erbitux-valmisteella ennen infuusion aloittamista. Aseta ja säädä infuusionopeus kuten kohdassa 4.2 on mainittu ja seuraa nopeutta.
- Annettaessa ruiskupumpulla: Laske tarvittava Erbitux-määrä. Ota sopiva steriili ruisku ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Poista neula ja laita ruisku ruiskupumppuun. Liitä infuusiolinja ruiskuun. Aseta ja säädä infuusionopeus kuten kohdassa 4.2 on mainittu ja seuraa nopeutta. Aloita infuusio sen jälkeen, kun linja on täytetty Erbitux-valmisteella tai steriilillä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuoksella. Toista menettely tarvittaessa, kunnes laskettu annos on infusoitu.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29/06/2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29/06/2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

KK/VVVV

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Saksa

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Myyntiluvan haltijan on toimitettava tätä valmistetta koskevat määräaikaiset turvallisuuskatsaukset niiden vaatimusten mukaisesti, jotka on esitetty unionin viitepäivien luettelossa (EURD-luettelo), josta säädetään direktiivin 2001/83/EY 107c artiklan 7 kohdassa ja joka julkaistaan Euroopan lääkealan verkkoportaalissa.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Jos määräaikaisen turvallisuuskatsauksen toimittaminen ja riskinhallintasuunnitelman päivitys osuvat samaan aikaan, ne voidaan toimittaa samanaikaisesti.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erbitux 5 mg/ml infuusioneste, liuos
setuksimabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg setuksimabia (5 mg/ml).
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg setuksimabia (5 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi,
injektionesteisiin käytettävä vesi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos
1 injektiopullo à 100 mg/20 ml
1 injektiopullo à 500 mg/100 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnusteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON MYYNTIPÄÄLLYSMERKINTÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Erbitux 5 mg/ml infuusioneste, liuos
setuksimabi
Laskimoon.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. MUUTA

Säilytä jääkaapissa.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Alankomaat

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Erbitux 5 mg/ml infuusioneste, liuos setuksimabi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Erbitux on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Erbituxia
3. Miten Erbituxia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Erbituxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Erbitux on ja mihin sitä käytetään

Mitä Erbitux on

Erbitux sisältää setuksimabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat tietyn antigeeniksi kutsutun proteiinin ja sitoutuvat siihen. Setuksimabi kiinnittyy epidermaaliseen kasvutekijäreseptoriin (EGFR), joka on tiettyjen syöpäsolujen pinnalla esiintyvä antigeeni. EGFR aktivoi RAS-nimisiä proteiineja. RAS-proteiineilla on tärkeä rooli EGFR:n välitysreitissä, joka on syövän kehittymiseen ja etenemiseen liittyvä monimutkainen viestejä eteenpäin välittävä tapahtumasarja. Setuksimabin kiinnittymisen seurauksena syöpäsolu ei enää pysty vastaanottamaan viestejä, joita se tarvitsee kasvaakseen, kehittyäkseen ja muodostaakseen etäpesäkkeitä.

Mihin Erbituxia käytetään

Erbituxia käytetään kahden erityyppisen syövän hoitoon:

- etäpesäkkeitä muodostanut paksusuolen syöpä. Näille potilaille Erbituxia käytetään yksinään tai yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa.
- tietyn tyyppinen pään ja kaulan alueen syöpä (levyepiteelisyöpä). Erbituxia annetaan näille potilaille yhdessä sädehoidon kanssa tai muiden syöpälääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Erbituxia

Älä käytä Erbituxia

Älä käytä Erbituxia, jos olet aiemmin saanut vakavan yliherkkyysoireyksen (allergisen reaktion) setuksimabista.

Ennen kuin lääkäri aloittaa etäpesäkkeitä muodostaneen paksusuolen syövän hoidon, hän tutkii syöpäsolujasi saadakseen selville, onko niissä normaali (villityypin) vai mutanttimuotoinen RAS-geeni. Jos syöpäsoluissasi on mutanttimuotoinen RAS, et voi saada Erbituxia yhdistelmässä muiden oksaliplatiinia sisältävien syöpälääkkeiden kanssa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Erbituxia, jos jokin seuraavista tiedoista on sinulle epäselvä.

Erbitux voi aiheuttaa infuusioon liittyviä haittavaikutuksia. Tällaiset reaktiot voivat johtua allergioista. Lue lisätietoja kohdasta ”Infuusioon liittyvät haittavaikutukset” kappaleesta 4, sillä näillä haittavaikutuksilla voi olla vakavia seurauksia sinulle, mukaan lukien hengenvaaralliset tilat. Nämä haittavaikutukset ilmenevät tavallisesti infuusion aikana, tunnin kuluessa infuusion lopettamisen jälkeen tai joskus myös myöhemmin. Tilaasi tarkkaillaan säännöllisesti jokaisen infuusion aikana sekä vähintään tunnin ajan Erbitux-infuusionannon lopettamisen jälkeen, jotta voitaisiin havaita allergisten reaktioiden ensioireet.

Saat todennäköisemmin vaikeita allergisia reaktioita, jos olet allerginen punaiselle lihalle, puutiaisen pistoille tai jos tiettyjen vasta-ainetestien tulokset ovat olleet positiivisia. Lääkäri keskustelee kanssasi sopivasta hoidosta.

Erbitux voi aiheuttaa ihoon vaikuttavia haittavaikutuksia. Lääkärisi keskustele kanssasi siitä, ovatko ennaltaehkäisevät toimenpiteet tai varhainen hoito mahdollisesti tarpeen. Lue myös tarkemmat tiedot kohdasta ”Ihoon vaikuttavat haittavaikutukset” kohdassa 4, koska joillakin haittavaikutuksilla voi olla sinulle vakavia seurauksia, mukaan lukien hengenvaaralliset reaktiot.

Jos sinulla on sydänsairaus, lääkärisi keskustele kanssasi siitä, voitko saada Erbituxia yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa, erityisesti jos olet 65-vuotias tai vanhempi.

Erbitux saattaa aiheuttaa silmiin liittyviä haittavaikutuksia. Kerro lääkärillesi, jos sinulla on akuutteja tai pahenevia silmiin liittyviä ongelmia, kuten näön hämärtymistä, silmäkipua, silmien punoitusta ja/tai vakavaa silmien kuivumista, jos sinulla on aiemmin ollut tällaisia ongelmia tai jos käytät piilolinssijä. Lääkärisi keskustele kanssasi siitä, onko sinun syytä mennä erikoislääkärin tutkimuksiin.

Jos saat Erbituxia yhdistelmänä syöpälääkkeiden kanssa mukaan lukien platina, on todennäköisempää, että valkosolujesi määrä voi vähentyä. Lääkärisi seuraa sen vuoksi veriarvojasi ja yleistä tilaasi infektion merkkien varalta (ks. myös ”Haittavaikutukset yhdistelmässä muiden syöpälääkkeiden kanssa” kohdassa 4).

Jos saat Erbituxia yhdistelmänä muiden syöpälääkkeiden kanssa mukaan lukien fluoropyrimidiinit, on todennäköisempää, että koet sydänsairauksia, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Lääkärisi keskustele kanssasi mahdollisesta erityisseurannan tarpeesta (katso myös ”Haittavaikutukset yhdistelmässä muiden syöpälääkkeiden kanssa” kohdassa 4).

Lapset ja nuoret

Ei ole asianmukaista käyttää Erbituxia lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Erbitux

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Raskaus

Ilmoita lääkärille, jos olet raskaana tai jos et käytä luotettavaa ehkäisyä (keskustele lääkärin kanssa ellei ole varma). Lääkärisi keskustele sen jälkeen kanssasi Erbitux-hoidon eduista ja haitoista näissä tilanteissa.

Imetys

Älä imetä lastasi Erbitux-hoidon aikana äläkä kahteen kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, äläkä käytä mitään työvälineitä tai koneita, jos havaitset hoitoon liittyviä oireita, jotka saattavat vaikuttaa keskittymiskykyysi tai reaktioaikaasi.

3. Miten Erbituxia käytetään

Syöpälääkkeisiin perehtynyt lääkäri valvoo Erbitux-hoitoasi. Tilaasi tarkkaillaan säännöllisesti jokaisen infuusion aikana sekä vähintään tunnin ajan infuusion annon lopettamisen jälkeen, jotta voitaisiin havaita infuusioon liittyvien haittavaikutusten ensioireet.

Esilääkitys

Ennen ensimmäistä annosta sinulle annetaan allergian oireita ehkäisevää lääkettä, jonka tarkoituksena on vähentää allergisen reaktion vaaraa. Lääkärisi päättää, onko tällainen esilääkitys tarpeen seuraavien annosten kohdalla.

Annostus ja antaminen

Erbituxia infusoidaan tavallisesti laskimoon (tiputuksena) kerran viikossa. Lääkärisi laskee oikean Erbitux-annoksen Sinulle, sillä annos riippuu kehosi pinta-alasta. Ensimmäinen annos (400 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin 2 tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 5 mg/min. Jokainen seuraava annos (250 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 10 mg/min.

Lääkärillesi tai hoitajallesi tarkoitetut yksityiskohtaiset ohjeet Erbitux-infuusion valmistamiseksi ovat tämän pakkausselosteen lopussa (katso ”Käsittelyohjeet”).

Hoidon kesto

Erbituxia infusoidaan tavallisesti kerran viikossa. Hoidon pituus vaihtelee sairaudesta sekä henkilöstä riippuen, ja sen vuoksi lääkärisi keskustelelee kanssasi, kuinka pitkään Erbitux-hoitosi kestää.

Yhdistäminen muiden syöpälääkkeiden kanssa

Jos saat Erbituxia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, saa näitä lääkkeitä annostella aikaisintaan tunnin kuluttua Erbitux-infuusion jälkeen.

Jos saat Erbituxia yhdessä sädehoidon kanssa, Erbitux-hoito aloitetaan tavallisesti viikkoa ennen sädehoitoa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Erbituxin pääasialliset haittavaikutukset ovat infuusioon liittyvät haittavaikutukset ja ihoon vaikuttavat haittavaikutukset.

Infuusioon liittyvät haittavaikutukset

Useammalla kuin 10 potilaalla 100:sta voi esiintyä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia; useammalla kuin 1 potilaalla 100:sta nämä haittavaikutukset voivat olla vakavia. Tällaiset reaktiot voivat johtua allergioista. Ne ilmenevät yleensä infuusion aikana, tunnin kuluessa infuusion lopettamisen jälkeen tai joskus myös myöhemmin.

Lieviin tai kohtalaisiin infuusioon liittyviin haittavaikutuksiin kuuluvat:

- kuume
- vilunväristykset
- huimaus
- hengitysvaikeudet

Jos havaitset näitä oireita, ilmoita lääkäriillesi mahdollisimman pian. Lääkärisi voi harkita Erbitux-infuusion infuusionopeuden alentamista oireiden hallitsemiseksi.

Vakaviin infuusioon liittyviin haittavaikutuksiin kuuluvat:

- vakavat hengitysvaikeudet, jotka etenevät nopeasti
- nokkosihottuma
- tajunnanmenetykset
- rintakipu (oire sydämeen aiheutuvista haittavaikutuksista)

Jos havaitset näitä oireita, keskustele lääkärisi kanssa välittömästi. Näillä haittavaikutuksilla voi olla vakavia seurauksia, joihin harvoissa tapauksissa voi liittyä hengenvaarallisia tiloja, ja ne vaativat välitöntä hoitoa. Erbitux-hoito pitää tällöin lopettaa.

Ihoon vaikuttavat haittavaikutukset

Yli 80 potilaalla 100:sta voi esiintyä ihoon liittyviä haittavaikutuksia. Noin 15 potilaalla 100:sta nämä ihoreaktiot voivat olla vakavia. Suurin osa näistä reaktioista kehittyy hoidon kolmen ensimmäisen viikon aikana. Ne yleensä paranevan ajan kuluessa Erbitux-hoidon päättymisen jälkeen.

Pääasiallisiin ihoon vaikuttaviin haittavaikutuksiin kuuluvat:

- akne-tyyppiset ihomuutokset
- kutina
- ihon kuivuminen
- hilseily
- runsaskarvaisuus
- kynsiin liittyvät häiriöt, esimerkiksi kynsivallin tai muun kynnenvieruskudoksen tulehdukset

Hyvin harvinaisissa tapauksissa (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 000 henkilöstä) potilailla voi ilmetä rakkuloita tai ihon hilseilyä, mikä voi olla merkki vaikeasta ihoreaktiosta nimeltä ”Stevens-Johnsonin oireyhtymä”. **Jos sinulla ilmenee näitä oireita, keskustele lääkärisi kanssa välittömästi,** koska näillä oireilla voi olla vakavia seuraamuksia, kuten hengenvaaralliset tilat.

Jos havaitset muita voimakkaita ihomuutoksia, ilmoita lääkäriillesi mahdollisimman pian, koska Erbituxin annosta tai infuusioiden välistä aikaa voi olla tarpeen muuttaa. Lääkärisi päättää, pitääkö hoito lopettaa, jos ihoreaktioita esiintyy uudelleen useista annoksen alentamisista huolimatta.

Jos havaitset ihomuutosten tilan pahenevan, keskustele lääkärisi kanssa välittömästi, ja erityisesti siinä tapauksessa, jos Sinulla esiintyy lisäksi yleisiä infektiioireita kuten kuumetta ja väsymystä. Nämä oireet voivat olla merkkejä ihotulehduksesta, joka voi johtaa vakaviin seurauksiin ja johon voi liittyä hengenvaarallisia tiloja.

Keuhkoihin liittyvät haittavaikutukset

Melko harvinaisissa tapauksissa (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä) potilailla saattaa esiintyä keuhkotulehdusta (interstitiaalinen keuhkosairaus), jolla saattaa olla vakavia seurauksia mukaan lukien hengenvaaralliset tilat.

Jos huomaat oireita kuten hengitysvaikeuksia tai niiden pahenemista, ota välittömästi yhteyttä lääkäriisi, erityisesti jos sinulla on myös yskää tai kuumetta. Lääkärisi päättää, onko hoito keskeytettävä.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa vaikuttaa useampaan kuin 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- suolen, suun ja nenän limakalvon (joissakin tapauksissa vaikea-asteinen) tulehdus, joka voi johtaa nenäverenvuotoon joillakin potilailla
- veren magnesiumpitoisuuden lasku
- tiettyjen maksaentsyymien pitoisuuksien kohoaminen veressä

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 10 henkilöstä)

- päänsärky
- väsymys
- sidekalvontulehdus
- ripuli
- kuivuminen, mikä voi johtua ripulista tai vähentyneestä nesteensaannista
- pahoinvointi
- oksentelu
- ruokahaluttomuus, joka johtaa painonlaskuun
- veren kalsiumpitoisuuden lasku

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa vaikuttaa enintään 1 henkilöön 100 henkilöstä)

- veritulpat jalan laskimoissa
- veritulpat keuhkoissa
- silmäluomen tai silmän etumaisen osan tulehdus

Haittavaikutukset, joiden esiintyvyys on tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- aivokalvontulehdus (aseptinen meningiitti)

Haittavaikutukset yhdistelmässä muiden syöpälääkkeiden kanssa

Jos saat Erbituxia yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, jotkut haittavaikutuksista saattavat liittyä tähän yhdistelmään tai yhdistelmän muihin lääkkeisiin. Lue tämän vuoksi myös näiden muiden lääkkeiden pakkausselosteet.

Jos saat Erbituxia syöpälääkkeiden kanssa mukaan lukien platina, on todennäköisempää, että valkosolujesi määrä voi vähentyä. Tämä saattaa johtaa infektioiden aiheuttamiin komplikaatioihin mukaan lukien hengenvaaralliset tilat, erityisesti, jos havaitset ihoreaktioita, suoliston ja suun limakalvojen tulehduksia tai ripulia. **Sen vuoksi keskustele lääkärisi kanssa välittömästi, jos Sinulla esiintyy yleisiä infektio-oireita kuten kuumetta ja väsymystä.**

Jos saat Erbituxia yhdessä sellaisen syöpälääkkeen kanssa, joka sisältää fluoropyrimidiineja, on todennäköisempää, että koet seuraavia tästä toisesta lääkkeestä johtuvia haittavaikutuksia:

- rintakipu
- sydäninfarkti
- sydämen vajaatoiminta
- kämmenten tai jalkapohjien punoitus ja turpoaminen, joka saattaa aiheuttaa ihon hilseilyä (kämmenten ja jalkapohjien oireyhtymä)

Jos saat Erbituxia yhdessä sädehoidon kanssa, jotkut haittavaikutuksista saattavat liittyä tähän yhdistelmähoitoon. Tällaisia haittavaikutuksia ovat:

- suoliston ja suun limakalvojen tulehdukset
- sädehoidolle tyypilliset ihoreaktiot
- nielemisvaikeudet

- veren valkosolujen väheneminen

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Erbituxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C). Erbitux on tarkoitettu käytettäväksi välittömästi pakkauksen avaamisen jälkeen.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Erbitux sisältää

- Vaikuttava aine on setuksimabi.
Yksi millilitra infuusionestettä sisältää 5 mg setuksimabia.
Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 100 mg setuksimabia.
Yksi 100 ml:n injektiopullo sisältää 500 mg setuksimabia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, glysiini, polysorbaatti 80, sitruunahappomonohydraatti, natriumhydroksidi ja injektioneisteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Erbitux 5 mg/ml infuusioneste, liuos on pakattu 20 ml:n tai 100 ml:n injektiopulloihin. Jokainen pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

Kaikkia injektiopullokokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK.VVVV.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Käsittelyohjeet

Erbitux voidaan annostella tippainfuusiona, infuusiopumpulla tai ruiskupumpulla. Koska Erbitux on yhteensopiva ainoastaan steriilin natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) injektionesteen kanssa, sitä ei saa sekoittaa muiden laskimoon annosteltavien lääkevalmisteiden kanssa. Erillistä infuusiolinjaa pitää käyttää ja linja pitää huuhdella steriilillä 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella infuusion lopuksi.

Erbitux 5 mg/ml on yhteensopiva

- Polyetyyleeni (PE)-, etyylivinyyliasettaati (EVA)- tai polyvinyylidikloridi (PVC) -pussien kanssa,
- Polyetyyleeni (PE)-, polyuretaani (PUR)-, etyylivinyyliasettaati (EVA)-, polyolefiinikestomuovi (TP)- tai polyvinyylidikloridi (PVC) -infuusiolaitteiden kanssa,
- polypropyleeni (PP) -ruiskujen kanssa ruiskupumppua varten.

Erbitux 5 mg/ml on kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 48 tuntia 25 °C:ssa, jos liuos on valmistettu kuten on kuvattu jäljessä. Koska se ei sisällä antimikrobisia säilytysaineita tai bakteriostaattisia aineosia, on se tarkoitettu käytettäväksi välittömästi. Aseptiseen käsittelyyn pitää kiinnittää erityistä huomiota infuusiota valmistettaessa. Erbitux 5 mg/ml pitää valmistaa seuraavasti:

- Annettaessa infuusiopumpulla tai tippainfuusiolla (laimennettuna steriilillä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuoksella): Ota sopiva infuusionestepussi, joka sisältää steriiliä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuosta. Laske tarvittava Erbitux-määrä. Poista infuusionestepussista tarvittava määrä natriumkloridiliuosta asianmukaisella steriilillä ruiskulla ja sopivalla neulalla. Ota asianmukainen steriili ruisku ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Siirrä Erbitux valmisteltuun infuusionestepussiin. Toista menettely kunnes tarvittava määrä on siirretty. Liitä infuusiolinja ja täytä linja laimennetulla Erbitux-valmisteella ennen infuusion aloittamista. Käytä annosteluun tippainfuusiota tai infuusiopumppua. Ensimmäinen annos (400 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin 2 tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 5 mg/min. Jokainen seuraava annos (250 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 10 mg/min.
- Annettaessa infuusiopumpulla tai tippainfuusiolla (laimentamattomana): Laske tarvittava Erbitux-määrä. Ota asianmukainen steriili ruisku (vähintään 50 ml) ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Siirrä Erbitux steriiliin, tyhjennettyyn pakkaukseen tai pussiin. Toista menettely kunnes tarvittava määrä on siirretty. Liitä infuusiolinja ja täytä linja Erbitux-valmisteella ennen infuusion aloittamista. Ensimmäinen annos (400 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin 2 tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 5 mg/min. Jokainen seuraava annos (250 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 10 mg/min.
- Annettaessa ruiskupumpulla: Laske tarvittava Erbitux-määrä. Ota sopiva steriili ruisku ja kiinnitä siihen sopiva neula. Vedä ruiskuun tarvittava määrä Erbitux-valmistetta injektiopullosta. Poista neula ja laita ruisku ruiskupumppuun. Liitä infuusiolinja ruiskuun ja aloita infuusio sen jälkeen, kun linja on täytetty Erbitux-valmisteella tai steriilillä natriumkloridin 9 mg/ml (0,9 %) liuoksella. Toista menettely, kunnes laskettu annos on infusoitu. Ensimmäinen annos

(400 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin 2 tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 5 mg/min. Jokainen seuraava annos (250 mg/m² kehon pinta-alaa) infusoidaan noin tunnin aikana infuusionopeuden ollessa korkeintaan 10 mg/min.