

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erbitux 5 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 5 mg tsetuksimabi.

Üks 20 ml viaal sisaldab 100 mg tsetuksimabi.

Üks 100 ml viaal sisaldab 500 mg tsetuksimabi.

Tsetuksimab on kimäärne monoklonaalne IgG₁ antikeha, mis on toodetud imetaja rakuliini (Sp2/0) baasil rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Erbitux on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (*epidermal growth factor receptor* - EGFR) ekspressiooniga, metsikut tüüpi RAS-geeniga metastaatilise kolorektaalvähi raviks

- kombinatsioonis irinotekaani sisaldava kemoterapiaga,
- esmavaliku ravina kombinatsioonis FOLFOX-iga,
- üksikravimina patsientidel, kellel oksaliplatiin- ja irinotekaanravi ei ole andnud tulemusi ning kes ei talu irinotekaani.

Üksikasju vt lõik 5.1.

Erbitux on näidustatud pea ja kaela lamerakulist vähki põdevate patsientide raviks

- kombinatsioonis kiiritusraviga lokaalselt levinud haiguse korral,
- kombinatsioonis platiinat sisaldava kemoterapiaga korduva ja/või metastaatilise haiguse korral.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Erbitux'i peab manustama kasvujavastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelevalve all. Infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast infusiooni lõppu on vajalik hoolikas jälgimine. Elustamisvahendid peavad olema käepärast.

Annustamine

Enne esimest infusiooni peab premedikatsiooniks manustama antihistamiinikumi ja kortikosteroidi vähemalt 1 tund enne tsetuksimabi manustamist. See premedikatsioon on soovitatav ka enne iga järgnevat infusiooni.

Kõikide näidustuste korral manustatakse Erbitux'i üks kord nädalas. Kõige esimene annus tsetuksimabi on 400 mg/m² kehapinna kohta. Kõik järgnevad nädalaannused on 250 mg tsetuksimabi iga m² kohta.

Kolorektaalne vähk

Metastaatilise kolorektaalse vähi raviks kasutatakse tsetuksimabi kombinatsioonis kemoterapiaga või üksikravimina (vt lõik 5.1). Enne ravi alustamist Erbitux'iga on nõutav metsikut tüüpi RAS-i (KRAS ja NRAS) tõendatus. Mutatsiooni esinemist peab määrama kogemustega laboratoorium, kasutades KRAS-i ja NRAS-i (2., 3. ja 4. eksoni) mutatsioonide määramiseks valideeritud uurimismeetodit (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Samaaegselt kasutatavate kemoterapeutiliste ravimite annustamiseks või soovitatavaks annuste korrigeerimiseks tuleb tutvuda nende ravimite omaduste kokkuvõtetega. Neid ei tohi manustada enne 1 tunni möödumist tsetuksimabi infusiooni lõpust.

Tsetuksimabravi on soovitatav jätkata kuni põhihaiguse progresseerumiseni.

Pea ja kaela lamerakuline vähk

Pea ja kaela lokaalselt levinud lamerakulise vähi raviks kasutatakse tsetuksimabi koos kaasneva kiiritusraviga. Tsetuksimabravi on soovitatav alustada üks nädal enne kiiritusraviga alustamist ja jätkata tsetuksimabravi kuni kiiritusraviperioodi lõpuni.

Pea ja kaela korduvat ja/või metastaatilist lamerakulist vähki põdevatel patsientidel kasutatakse tsetuksimabi kombinatsioonis platiini sisaldava kemoterapiaga, millele järgneb säilitusravi tsetuksimabiga kuni haiguse progresseerumiseni (vt lõik 5.1). Kemoterapiat ei tohi manustada enne 1 tunni möödumist tsetuksimabi infusiooni lõpust.

Patsientide erigrupid

Seni on uuritud ainult piisava neeru- ja maksafunktsiooniga patsiente (vt lõik 4.4).

Tsetuksimabi kasutamist ei ole uuritud olemasolevate vereloomehäiretega patsientidel (vt lõik 4.4).

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida, ent 75-aastaste ja vanemate patsientidega on ravikogemus piiratud.

Lapsed

Puudub tsetuksimabi asjakohane kasutus lastel heakskiidetud näidustustel.

Manustamisviis

Erbitux 5 mg/ml manustatakse intravenoosselt infusioonipumba, tilguti või perfuusori abil (käsitsemisjuhend vt lõik 6.6).

Algannus tuleb manustada aeglaselt ja infusioonikiirus ei tohi ületada 5 mg/min (vt lõik 4.4). Soovitatav infusiooniaeg on 120 minutit. Järgnevate nädalaannuste manustamisel on soovitatav infusiooniaeg 60 minutit. Infusioonikiirus ei tohi ületada 10 mg/min.

4.3 Vastunäidustused

Erbitux on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb teadaolev raske (aste 3 või 4) ülitundlikkus tsetuksimabi suhtes.

Erbitux kombinatsioonis oksaliplatiini sisaldava kemoterapiaga on vastunäidustatud mutantse RAS-geeniga metastaatilise kolorektaalse vähiga (ingl k *metastatic colorectal cancer* – mCRC) patsientidel või kui RAS mCRC-staatus on teadmata (vt ka lõik 4.4).

Enne kombineeritud ravi alustamist tuleb võtta arvesse vastunäidustusi samaaegselt kasutatavate kemoterapeutiliste ravimite ja kiiritusravi suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Infusiooniga seotud, sh anafülaktilised reaktsioonid

Sageli võivad ilmneda rasked infusiooniga seotud reaktsioonid, sh anafülaktilised reaktsioonid, harvadel juhtudel fataalse lõpuga. Rasked infusiooniga seotud reaktsioonid vajavad tsetuksimabravi otsekohest ja püsivat lõpetamist ning võivad vajada erakorralist ravi. Mõned nendest reaktsioonidest võivad olla anafülaktilist või anafülaktoidset laadi või olla põhjustatud tsütokiini vabastamise sündroomist (CRS). Sümptomid võivad ilmneda esimese infusiooni ajal ja kuni mitu tundi hiljem või pärast järgnevat infusiooni. Patsiente on soovitatav hoiatada nende reaktsioonide võimalikust hilisest tekkest ning et nad võtaksid infusiooniga seotud reaktsioonide või nähtude ilmnemisel ühendust oma arstiga. Sümptomite hulka võivad kuuluda bronhospasm, urtikaaria, vererõhu tõus või langus, teadvusekaotus või šokk. Harvadel juhtudel on täheldatud rinnaangiini, müokardiinfarkti või südameseiskust.

Anafülaktilised reaktsioonid võivad tekkida juba esimese infusiooni esimestel minutitel, nt eelnevalt tekkinud IgE antikehade ristreaktsiooni tõttu tsetuksimabiga. Need reaktsioonid on sageli seotud bronhospasmi ja urtikaariaga. Reaktsioonid võivad tekkida vaatamata premedikatsiooni kasutamisele. Anafülaktiliste reaktsioonide tekkerisk on oluliselt suurem patsientidel, kellel on anamneesis allergia punasele lihale või puugihammustusele, või kui tsetuksimabivastaste IgE antikehade (α -1-3-galaktoos) analüüsi tulemused on positiivsed. Neile patsientidele võib tsetuksimabi manustada ainult pärast põhjalikku kasu/riski hindamist, sh alternatiivravi võimaluste hindamist ning hea väljaõppega personali hoolika järelevalve all. Elustamisvahendid peavad olema kasutamiseks valmis.

Esimene annus tuleb manustada aeglaselt ja infusioonikiirus ei tohi ületada 5 mg/min; vähemalt kahe tunni jooksul tuleb hoolikalt jälgida elulisi tunnuseid. Kui esimese infusiooni esimese 15 minuti jooksul tekib infusiooniga seotud reaktsioon, tuleb infundeerimine peatada. Enne järgmise infusiooni manustamist tuleb läbi viia põhjalik kasu/riski hindamine, sh kaaluda patsiendil eelnevalt moodustunud IgE antikehade võimalust.

Kui infusiooniga seotud reaktsioon tekib hiljem infundeerimise käigus või järgmiste infusioonide ajal, sõltub edasine ravi reaktsiooni raskusest.

- a) 1. aste: infusiooni võib hoolika järelevalve all aeglaselt jätkata
- b) 2. aste: infusiooni võib aeglaselt jätkata ja rakendada viivitamatult sümptomaatilist ravi
- c) 3. ja 4. aste: infusioon tuleb viivitamatult peatada, sümptomite ravi peab olema jõuline ning edasine tsetuksimabi kasutamine on vastunäidustatud

Tsütokiini vabastamise sündroom (CRS) ilmneb tavaliselt ühe tunni jooksul pärast infusiooni ja on harvem seotud bronhospasmi ning urtikaariaga. CRS on tavaliselt kõige raskekujulisem seoses esimese infusiooniga.

Infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega reaktsioonid on väga sageli esinevad, hõlmates sümptomeid nagu palavik, külmavärinad, pearinglus või düspnoe, mis ilmnevad lühikest aega peamiselt pärast esimest tsetuksimabi infusiooni. Kui patsientidel tekib infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega reaktsioon, võib infusioonikiirust vähendada. Järgnevate infusioonide puhul soovitatakse jätkata selle väiksema infusioonikiirusega.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimese manustamise ajal. Erilist tähelepanu soovitatakse pöörata patsientidele, kellel on vähenenud teovõime ja kellel on olemasolev kardiopulmonaalne haigus.

Respiratoorsed häired

On teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhud, mis on esinenud peamiselt Jaapani populatsiooni patsientide hulgas.

Surmajuhtude korral esines tihti segavaid või soodustavaid tegureid, nt samaaegne kemoteraapia, mis on teadaolevalt seotud interstitsiaalse kopsuhaigusega, ning olemasolev pulmonaalne haigus. Selliseid patsiente tuleb hoolikalt jälgida. Sümptomite (nt düspnoe, köha, palavik) tekkimisel või interstitsiaalsele kopsuhaigusele viitavate radiograafiliste leidude korral tuleb kohe alustada diagnostiliste uuringutega.

Kui diagnoositakse interstitsiaalne kopsuhaigus, tuleb tsetuksimabravi katkestada ja patsienti tuleb ravida kohasel viisil.

Nahareaktsioonid

Tsetuksimabi peamiseks kõrvaltoimeteks on nahareaktsioonid, mis võivad muutuda raskeks eriti kombinatsioonis kemoteraapiaga. Sekundaarsete infektsioonide (peamiselt bakteriaalsed) oht on suurem ja teatatud on mõnedel juhtudel surmaga lõppenud stafülokokse põlenud naha sündroomi, nekrotiseeruva fastsiidi ja sepsise juhtudest (vt lõik 4.8).

Nahareaktsioonid on väga sagedad, mistõttu võib osutada vajalikuks ravi katkestada või lõpetada. Vastavalt kliinilise praktika suunistele võib profülaktiliselt kasutada suukaudseid tetratsükliine (6 - 8 nädalat) ja paikset 1% hüdrokortisoonkreemi koos niisutava ainega. Nahareaktsioonide raviks on kasutatud keskmise tugevusega või tugevaid paikseid kortikosteroide või suukaudseid tetratsükliine.

Kui patsiendil tekib talumatu või raske nahareaktsioon (\geq aste 3; *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), tuleb tsetuksimabravi katkestada. Ravi võib uuesti alustada ainult siis, kui reaktsiooni raskus on taandunud astmeni 2.

Kui raske nahareaktsioon ilmnes esmakordselt, võib ravi taas alustada ilma annust muutmata.

Raskete nahareaktsioonide ilmnemisel teist või kolmandat korda tuleb tsetuksimabravi taas katkestada. Ravi võib uuesti alustada ainult väiksema annusega (200 mg/m² pärast teist ja 150 mg/m² pärast kolmandat korda), kui reaktsiooni raskus on vähenenud astmeni 2.

Kui rasked nahareaktsioonid ilmnevad neljandat korda või ei taandunud ravi katkestamisel astmeni 2, tuleb tsetuksimabravi püsivalt lõpetada.

Elektrolüütide tasakaalu häired

Sageli esineb magneesiumi tasemete progressiivset vähenemist seerumis, mis võib põhjustada tõsist hüpomagneeseemiat. Hüpomagneeseemia möödub pärast tsetuksimabravi lõpetamist. Kõhulahtisuse tõttu võib lisaks tekkida hüpokaleemia. Samuti võib tekkida hüpokaltseemia; eelkõige kombinatsioonis plaatinat sisaldava kemoteraapiaga võib raske hüpokaltseemia esinemissagedus suurened.

Elektrolüütide taset seerumis on soovitatav määrata enne tsetuksimabravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal. Vajadusel on soovitatav manustada elektrolüüte.

Neutropeenia ja sellega seotud infektsioossed tüsistused

Patsientidel, kellele manustatakse tsetuksimabi kombinatsioonis plaatinat sisaldava kemoteraapiaga, suureneb raskekujulise neutropeenia tekkimise risk, mis võib viia infektsioossete tüsistuste, näiteks febrilise neutropeenia, pneumoonia või sepsise tekkeni. Neid patsiente on soovitatav hoolikalt jälgida, eelkõige, kui neil esineb nahakahjustusi, limaskestapõletikku või kõhulahtisust, mis võib infektsioonide tekkimist soodustada (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed häired

Mitteväikerakk-kopsuvähi, pea ja kaela lamerakk-kartsinoomi ja kolorektaalkartsinoomi ravis on täheldatud raskete ja mõnikord surmaga lõppenud kardiovaskulaarsete nähtude ning raviga seotud surmajuhtude sagenemist. Mõnes uuringus on täheldatud seost vanusega ≥ 65 aastat või teovõimega. Tsetuksimabi määramisel tuleb võtta arvesse patsiendi südame ja veresoonkonna seisundit, teovõimet ja kardiotoksiliste ühendite, näiteks fluoropürimidiinide samaaegset manustamist.

Silma kahjustused

Patsiendid, kellel ilmnevad ägedale või halvenevale keratiidile viitavad nähud ja sümptomid, nagu silmapõletik, pisaravool, valgustundlikkus, ähmastunud nägemine, silmavalu ja/või silmapunetus, peavad pöörduma kiiresti silmaarsti poole.

Kui haavandilise keratiidi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi tsetuksimabiga katkestada või peatada. Keratiidi diagnoosimise järel tuleb ravi jätkamise eeliseid ja riske hoolikalt kaaluda.

Tsetuksimabi tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on olnud keratiit, haavandiline keratiit või raskekujuline silmade kuivus. Kontaktläätsede kasutamine on samuti keratiidi ja haavandumise riskiteguriks.

RAS-mutatsiooniga kolorektaalvähiga patsiendid

Tsetuksimabi ei tohi kasutada kolorektaalvähiga patsientide raviks, kelle kasvaja on RAS-mutatsioon või kelle kasvaja RAS-mutatsiooni olemasolu on teadmata. Kliiniliste uuringute tulemused näitavad RAS-mutatsiooniga kasvaja puhul negatiivset kasu ja riski suhet. Negatiivsed toimed haiguse progresseerumiseni kuluva ajale (PFS) ja üldisele elulemusele (OS) avaldusid nendel patsientidel eriti tsetuksimabi lisamisel FOLFOX4-le (vt lõik 5.1).

Sarnastest leidudest teatati ka tsetuksimabi lisamisel XELOX-ile kombinatsioonis bevatsizumabiga (CAIRO2). Siiski ei täheldatud ka selles uuringus metsikut tüüpi KRAS-kasvajaga patsientidel positiivseid toimeid PFS-ile ega OS-ile.

Patsientide erigrupid

Seni on uuritud ainult piisava neeru- ja maksafunktsiooniga patsiente (seerumi kreatiniinisaldus $\leq 1,5$ korda, transaminaaside sisaldus ≤ 5 korda ja bilirubiinisaldus $\leq 1,5$ korda kõrgem normivahemiku ülempiirist).

Tsetuksimabi kasutamist ei ole uuritud patsientidel ühe või enama järgneva laboratoorse näitajaga:

- hemoglobiin < 9 g/dl
- leukotsüütide arv $< 3000/\text{mm}^3$
- neutrofiilide absoluutarv $< 1500/\text{mm}^3$
- trombotsüütide arv $< 100000/\text{mm}^3$

Tsetuksimabi kasutamise kohta kolorektaalse vähi ravis kombinatsioonis kiiritusraviga on kogemus piiratud.

Lapsed

Tsetuksimabi efektiivsus lastel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. I faasi uuringutest saadud tulemused ei avaldanud siiani teadmata ohutusmärke.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsioonis platiinat sisaldava kemoteeraapiaga võib suurenda raske leukotsütopeenia või raske neutropeenia esinemissagedus, mis võib viia infektsioosete tüsistuste, näiteks febrilse neutropeenia, pneumoonia ja sepsise sagenemiseni, võrreldes ainult platiinat sisaldava kemoteeraapia kasutamisega (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonis fluoropürimidiinidega võib südameisheemia, sh müokardiinfarkti ja südame paispuudulikkuse esinemissagedus ning ka käe-jala sündroomi (palmaarne-plantaarne erütrodüsesteesia) esinemissagedus suurenda, võrreldes sellega, kui kasutatakse ainult fluoropürimidiine.

Kombinatsioonis kapetsitabiiniga ja oksaliplatiiniga (XELOX) võib raske kõhulahtisuse esinemissagedus suurenda.

Spetsiaalsest koostoimeuuringust ilmnes, et tsetuksimabi farmakokineetilised omadused jäävad muutumatuks pärast irinotekaani ühekordse annuse (350 mg/m² kehapiinna kohta) samaaegset manustamist. Sarnaselt ei muutunud irinotekaani farmakokineetika tsetuksimabi samaaegsel manustamisel.

Inimestel ei ole tsetuksimabiga muid spetsiaalseid koostoimeuuringuid läbi viidud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

EGFR osaleb loote arengus. Piiratud loomuuringud osutavad tsetuksimabi tungimisele platsentasse ning on leitud, et teised IgG₁ antikehad läbivad platsentaarbarjääri. Loomkatsetest saadud andmed ei ole näidanud teratogeensust. Siiski täheldati annusest sõltuvat abordijuhtude arvu suurenemist (vt lõiku 5.3). Piisavaid andmeid rasedate või imetavate naiste kohta ei ole.

On äärmiselt soovitatav, et Erbitux'i määratakse raseduse ajal või nendele naistele, kes ei tarvita piisavaid rasestusmivastaseid vahendeid vaid juhul, kui oodatav kasu emale õigustab võimalikku ohtu lootele.

Imetamine

Erbitux-ravi ajal ja 2 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist ei soovitata last rinnaga toita, kuna ei ole teada, kas tsetuksimab eritub rinnapiima.

Fertiilsus

Tsetuksimabi toime kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad. Toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole hinnatud ametlike loomkatsete raames (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui patsiendil tekivad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust, ei soovitata tal kuni nende nähtude taandumiseni autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Tsetuksimabi kasutamisel tekivad kõrvaltoimetena peamiselt nahareaktsioonid, mida esineb rohkem kui 80%-l patsientidest, hüpomagneseemia, mida esineb rohkem kui 10%-l patsientidest, ja infusiooniga seotud reaktsioonid, mida esineb kerge või mõõduka raskusega sümptomitega rohkem kui 10%-l patsientidest ja raskekujuliste sümptomitega rohkem kui 1%-l patsientidest.

Alljärgnevalt kasutatud esinemissageduse terminoloogias kasutatakse järgnevaid määratlusi:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\ 000$)

Esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Tärn (*) näitab, et lisateave vastava kõrvaltoime kohta on toodud tabeli all.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: hüpomagneseemia (vt lõik 4.4).
Sage: dehüdratsioon, eelkõige sekundaarselt kõhulahtisusele või limaskestapõletikule; hüpokaltseemia (vt lõik 4.4); anoreksia, mis võib põhjustada kehakaalu vähenemise.

Närvisüsteemi häired

Sage: peavalu.
Esinemissagedus teadmata: aseptiline meningiit.

Silma kahjustused

Sage: konjunktiviit.
Aeg-ajalt: blefariit; keratiit.

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: süvaveenide tromboos.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: kopsuemboolia; interstitsiaalne kopsuhaigus, mis võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus; iiveldus; oksendamine.

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: maksaensüümide (ASAT, ALAT, AP) taseme tõus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: nahareaktsioonid*.
Väga harv: Stevens-Johnsoni sündroom/toksiline epidermaalnekrolüüs.
Esinemissagedus teadmata: nahakahjustuste superinfektsioonid*.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage: kerge või mõõduka raskusega infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4); limaskestapõletik, mõnedel juhtudel tõsine.
Limaskestapõletik võib põhjustada ninaverejooksu.

Sage: raskekujulised infusiooniga seotud reaktsioonid, mõnedel juhtudel fataalse lõpuga (vt lõik 4.4); väsimus.

Lisateave

Üldjuhul ei täheldatud sugudevahelisi kliiniliselt olulisi erinevusi.

Nahareaktsioonid

Nahareaktsioonid võivad tekkida enam kui 80% patsientidest ja põhiliselt on tegemist aknetaolise lööbega ja/või harvem naha sügelemisega, kuiva nahaga, ketendusega, liigkarvasusega või küünte kahjustusega (nt paronühhia). Umbes 15% nahareaktsioonidest on raskekujulised, kaasa arvatud nahane kroosi üksikjuhud. Enamik nahareaktsioone ilmneb esimese kolme ravinädala jooksul. Need taanduvad üldjuhul ilma tagajärgedeta aja jooksul pärast ravi lõpetamist, kui järgitakse raviskeemis soovitatud annuse korrigeerimise juhiseid (vt lõik 4.4).

Tsetuksimabi poolt tekitatud nahakahjustused võivad muuta patsiendid vastuvõtlikuks superinfektsioonidele (nt *S. aureus*'ega), mis võivad järgnevalt viia tüsistusteni, nt tselluliit, erüsiipel, või ka fataalse lõpuni, stafülokokse põletatud naha sündroomini, nekrotiseeruva fastsiidi või sepsiseni.

Kombineeritud ravi

Kui tsetuksimabi kasutatakse koos kemoterapeutiliste ravimitega, lugege ka vastavaid ravimite omaduste kokkuvõtteid.

Kombinatsioonis platinat sisaldava kemoteeraapiaga võib suureneda raske leukotsütopeenia või raske neutropeenia esinemissagedus, mis võib viia infektsioosete tüsistuste, näiteks febrilise neutropeenia, pneumoonia ja sepsise sagenemiseni, võrreldes ainult platinat sisaldava kemoteeraapia kasutamisega (vt lõik 4.4).

Kombinatsioonis fluoropürimidiinidega võib südameisheemia, sh müokardiinfarkti ja südame paispuudulikkuse esinemissagedus ning ka käe-jala sündroomi (palmaarne-plantaarne erütrodüsesteesia) esinemissagedus suurened, võrreldes sellega, kui kasutatakse ainult fluoropürimidiine.

Kombinatsioonis pea ja kaela lokaalse kiiritusraviga olid muud kõrvaltoimed kiiritusravile tüüpilised (näiteks limaskestapõletik, kiiritusdermatiit ja neelamishäired või leukotsütopeenia, peamiselt lümfotsütopeenia kujul). 424 patsiendi hulgas läbi viidud randomiseeritud, kontrollitud kliinilises uuringus kirjeldatud tõsise ägeda kiiritusdermatiidi ja limaskestapõletiku, samuti kiiritusraviga seotud hiliste nähtude määr oli tsetuksimabiga kombineeritud kiiritusravi saavatel patsientidel natuke kõrgem kui ainult kiiritusravi saavatel patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Seni on piiratud andmed 400 mg/m² kehapinna kohta ületavate ühekordsete annuste või iganädalaselt 250 mg/m² kehapinna kohta ületavate annuste manustamiskogemuse kohta. Kliinilistes uuringutes, mille käigus manustati iga kahe nädala järel annus 700 mg/m² oli ohutusprofiil sama, nagu on kirjeldatud lõigus 4.8.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad, ATC-kood: L01FE01

Toimemehhanism

Tsetuksimab on kimäärne monoklonaalne IgG₁ antikeha, mille toime on spetsiifiliselt suunatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) vastu.

EGFRi signaale edastavad rajad osalevad raku eluea, rakutsükli kulu, angiogeneesi, rakkude migratsiooni ja tsellulaarse invasiooni/metastaaside kontrollis.

Tsetuksimab seondub EGFRiga, tema afiinsus retseptori suhtes on umbes 5...10 korda suurem kui endogeensetel ligandidel. Tsetuksimab blokeerib endogeensete EGFR ligandide seandumise, mille tulemuseks on retseptori funktsiooni inhibeerimine. Lisaks kutsub ta esile EGFRi sidumise raku poolt, mis võib viia EGFRi alaregulatsioonini. Tsetuksimab suunab ka tsütotoksilised immuunsed efektorrakud EGFRiga kasvjarakkude vastu (antikehast sõltuv rakkude poolt vahendatud tsütotoksilisus, *antibody dependent cell-mediated cytotoxicity* – ADCC).

Tsetuksimab ei seonu teiste inimese epidermaalsete kasvufaktorite perekonda kuuluvate retseptoritega.

RAS proto-onkogeeni valguline produkt (roti sarkoom) on EGFRi keskse signaali ülekandja signaali rajal. RASi aktiveerimine tuumorites EGFRi poolt soodustab EGFRi vahendusel toimuvat proliferatsiooni kasvu, elulemust ja pro-angiogeensete faktorite produktsiooni.

RAS on inimestel vähi korral üks sagedamini aktiveeruvaid onkogeenide perekondi. RAS-geenide mutatsioonide tulemusena teatavates kriitilistes kohtades 2., 3. ja 4. eksonis aktiveeruvad RAS-valgud konstitutiivselt olenemata EGFRi signaalidest.

Farmakodünaamilised toimed

Nii *in vitro* kui ka *in vivo* testides inhibeerib tsetuksimab EGFRiga inimese kasvjarakkude proliferatsiooni ja kutsub esile apoptoosi. *In vitro* inhibeerib tsetuksimab angiogeensete faktorite tootmist kasvjarakkude poolt ja blokeerib endoteelirakkude migratsiooni. *In vivo* inhibeerib tsetuksimab angiogeensete faktorite ekspressiooni kasvjarakkude poolt ning põhjustab tuumori neovaskularisatsiooni ja metastaaside vähenemist.

Immunogeensus

Inimese antikimäärsete antikehade (*human anti-chimeric antibodies* – HACA) teke on monoklonaalsete kimäärsete antikehade klassitoime. HACA tekkimise kohta on hetkel andmed piiratud. Üldiselt märgati mõõdetavaid HACA tiitreid 3,4% uuritud patsientidest esinemisdimensiooniga 0%...9,6% sihtnäidustustega uuringutes. Seni puuduvad lõplikud andmed inimese antikimäärsete antikehade tsetuksimabi neutraliseeriva toime kohta. HACA teke ei olnud korrelatsioonis ülitundlikkusreaktsioonide või teiste tsetuksimabi kõrvaltoimete esinemisega.

Kolorektaalne vähk

EGFR ekspressiooni immunohistokeemiliseks määramiseks tuumori materjalis kasutati diagnostilist testi (EGFR pharmDx). Tuumorit peeti EGFRi ekspresseerivaks, kui suudeti identifitseerida üks värvitud rakk. Umbes 75%–1 kliinilistes uuringutes osalenud metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidest oli EGFRi ekspresseeriv tuumor, mistõttu nad loeti tsetuksimabraviks sobivateks. Tsetuksimabi efektiivsust ja ohutust ei ole dokumenteeritud tuumoriga patsientidel, kui EGFRi ei tuvastatud.

Uringuandmed näitavad, et metastaatilise kolorektaalse vähiga ja aktiveerivate RAS-i mutatsioonidega patsientide puhul on väga ebatõenäoline, et nad võiksid saada oluliselt rohkem kasu tsetuksimabi või tsetuksimabi ja kemoterapia kombinatsioonist ning FOLFOX4 lisamisel ilmnes oluline negatiivne mõju haiguse progresseerumiseni kuluvale ajale (PFS).

Tsetuksimabi uuriti üksikravimina või kombinatsioonis kemoterapiaga viies randomiseeritud kontrollrühmaga kliinilises uuringus ja mitmes toetavas uuringus. Viies randomiseeritud uuringus uuriti kokku 3734 metastaatilise kolorektaalse vähiga patsienti, kellel oli tuvastatav EGFRi ekspressioon ja kellel oli ECOG-indeks ≤ 2 . Suuremal osal osalevatest patsientidest oli ECOG-indeks ≤ 1 . Kõikides uuringutes manustati tsetuksimabi nii, nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.

KRAS-i 2. eksoni staatus tunnistati tsetuksimabiga ravi prognoosifaktoriks 4 randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 ja CA225025). KRAS mutatsiooni staatus oli kättesaadav 2072 patsiendi kohta. Uuringutes EMR 62 202-013 ja EMR 62 202-047 tehti täiendavad *post-hoc* analüüsid, millega määrati ka RAS-geenide (NRAS ja KRAS) teised mutatsioonid peale KRAS-i 2. eksonis paiknevate. Ainult uuringus EMR 62 202-007 ei olnud *post-hoc* analüüs võimalik.

Lisaks uuriti tsetuksimabi kombinatsioonis kemoterapiaga uurijate poolt algatatud randomiseeritud ja kontrollitud III faasi uuringus (ingl *COntinuous chemotherapy plus cetuximab or INtermittent chemotherapy (COIN)*), pidev kemoterapia koos tsetuksimabiga või vahelduv kemoterapia). Selles uuringus ei olnud EGFRi ekspressioon kaasamiskriteeriumiks. KRAS ekspressiooni suhtes uuriti tagasiulatuvalt ligikaudu 81% patsientide kasvaja proove.

Uurija sponsoreeritud kliinilises III faasi uuringus FIRE-3 võrreldi FOLFIRI-ravi kombinatsioonis tsetuksimabi või bevatsizumabiga metsikut tüüpi KRAS-i 2. eksoni mCRC-staatusiga patsientide esmavaliku ravis. Teisi RAS-geenide mutatsioone peale KRAS-i 2. eksonis paiknevate on hinnatud edasistes *post-hoc* analüüsid.

Tsetuksimab kombinatsioonis kemoterapiaga

- EMR 62 202-013. See randomiseeritud uuring metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidega, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse ravi, võrdles tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi, mille käigus manustati lisaks infusioonina 5-fluorouratsiili/foliinhapet (FOLFIRI) (599 patsienti), ainult kemoterapia kasutamisel saadavate tulemustega (599 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga tuumor oli 63%-l patsientidest, kellel oli võimalik hinnata KRAS staatus. RAS staatus hindamiseks määrati kõigis metsikut tüüpi KRAS-i 2. eksoni populatsioonist (65%) pärinevates kasvaja proovides teised mutatsioonid peale KRAS-geeni 2. eksonis paiknevate. Mutantse RAS-geeniga populatsioon koosneb nii teadaolevate KRAS-geeni 2. eksoni mutatsioonidega kui ka täiendavalt tuvastatud RAS-geenide mutatsioonidega patsientidest.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Metsikut tüüpi RAS-geeniga populatsioon		RAS-mutatsiooniga populatsioon	
	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
kuud, mediaanne (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)
Riskimäär (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-väärtus	0,0024		0,6355	
PFS				
kuud, mediaanne (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)
Riskimäär (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-väärtus	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)
Riskifaktor (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-väärtus	<0,0001		0,3970	

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, FOLFIRI = irinotekaan + infusiooni teel manustatav 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg.

- EMR 62 202-047. Selles randomiseeritud uuringus metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidega, kes ei olnud eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse ravi, võrreldi tsetuksimabi ja oksaliplatiini kombinatsioonravi, mille käigus manustati lisaks infusioonina pidevalt 5-fluorouratsiili/foliinhapet (FOLFOX4) (169 patsienti), ainult kemoterapia kasutamisel saadavate tulemustega (168 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga tuumor oli 57%-l patsientidest, kellel oli võimalik hinnata KRAS staatust. RAS-i hindamiseks määrati kõigis metsikut tüüpi KRAS-geeniga 2. eksoni populatsioonist pärinevates kasvajaaproovides teised mutatsioonid peale KRAS-geeni 2. eksonis paiknevate. Mutantse RAS-geeniga populatsioon koosneb nii teadaolevate KRAS 2. eksoni mutatsioonidega kui ka täiendavalt tuvastatud RAS-geenide mutatsioonidega patsientidest.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Metsikut tüüpi RAS-geeniga populatsioon		RAS-mutatsiooniga populatsioon	
	Tsetuksimab + FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Tsetuksimab + FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
kuud, mediaanne (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)
Riskimäär (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-väärtus	0,8002		0,1573	
PFS				
kuud, mediaanne (95% CI)	12,0 (5,8; NE)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
Riskimäär (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-väärtus	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)
Riskifaktor (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-väärtus	0,0084		0,0865	

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, FOLFOX4 = oksaliplatiin + pidevalt infusiooni teel manustatav 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg, NE (*not estimable*) = ei ole võimalik hinnata.

Eriti täheldati tsetuksimabi lisamisel negatiivset mõju RAS-mutatsioonidega populatsioonis.

- COIN: See oli avatud 3 raviühmaga randomiseeritud uuring, mis hõlmas opereerimatu metastaatilise või lokaalse kolorektaalse vähiga 2445 patsienti, kes ei olnud saanud varasemat metastaatilise haiguse ravi, ja kus võrreldi ravi oksaliplatiini pluss fluoropürimidiinidega (infusioonina manustatav 5-fluororatsiil/foliinhape) [OxMdG] või kapetsitabiiniga [XELOX] kombinatsioonis tsetuksimabiga ainult sama kemoterapiaga. Kolmandas katserühmas kasutati vahelduvalt OxMdG-d või XELOX-it ilma tsetuksimabita. Andmeid XELOX-i ja kolmanda katserühma kohta ei ole esitatud.

Ligikaudu 81% patsientide kasvajaaproove analüüsiti tagasiulatuvalt KRAS-i ekspressiooni suhtes, millest 55% oli metsikut tüüpi KRAS. Nendest 362 patsienti said tsetuksimabi ja oksaliplatiini pluss fluoropürimidiine (117 patsienti OxMdG-d ja 245 patsienti XELOX-i) ja 367 patsienti said ainult oksaliplatiini pluss fluoropürimidiine (127 patsienti OxMdG-d ja 240 patsienti XELOX-i). KRAS-mutatsioonidega populatsioonist said 297 patsienti tsetuksimabi ja oksaliplatiini pluss fluoropürimidiine (101 patsienti OxMdG-d ja 196 patsienti XELOX-i) ja 268 patsienti said ainult oksaliplatiini pluss fluoropürimidiine (78 patsienti OxMdG-d ja 190 patsienti XELOX-i).

Sellest uuringust saadud OxMdG efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/statistika	Metsikut tüüpi KRAS-geeniga populatsioon		KRAS-mutatsiooniga populatsioon	
	Tsetuksimab + OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Tsetuksimab + OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
kuud, mediaanne	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)
Riskimäär (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-väärtus	0,617		0,931	
PFS				
kuud, mediaanne	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)
Riskimäär (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-väärtus	0,056		0,78	
Parim üldise ravivastuse määr				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
Riskifaktor (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-väärtus	0,171		0,529	

CI = usaldusintervall, OxMdG = oksaliplatiin + infusioonina manustatav 5-FU/FA, OS = üldine elulemus, PFS = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg

Patsientidel, kes said tsetuksimabi kombinatsioonis XELOX-iga, ei täheldatud neis ajalistes lõpptulemustes kliinilisele kasule viitavaid trende.

Esines olulisi kapetsitabiini või oksaliplatiini annuse vähendamisi ja manustamisega viivitamisi eelkõige kõhulahtisuse suurema esinemissageduse tõttu tsetuksimabi rühmas. Lisaks sai oluliselt vähem tsetuksimabiga ravitud patsiente teisest ravi.

FIRE-3 (Esmavaliku ravina tsetuksimabi kombinatsioon FOLFIRI'ga): FIRE-3 uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi uuring, milles vaadeldi 5-FU, foliinhapet ja irinotekaani (FOLFIRI) kombineerituna kas tsetuksimabi või bevatsizumabiga metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) metastaatilise kolorektaalvähiga (mCRC) patsientidel. RAS staatus oli hinnatav 407 metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) patsiendi kasvajaaproovidel, mis moodustas 69% kogu metsikut tüüpi KRAS-iga (2. ekson) patsientide populatsioonist (592 patsienti). Nendest 342-l patsiendil olid metsikut tüüpi RAS-kasvajad, RAS-i mutatsioonid tuvastati aga

65-l patsiendil. RAS-mutatsioonidega populatsioon koosneb nendest 65-st patsiendist koos 113 KRAS-i 2. eksoni mutatsioonidega patsiendiga, kelle kasvaja raviti enne, kui uuringusse hakati kaasama ainult metsikut tüüpi KRAS-i 2. eksoniga mCRC-staatusel patsiente.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Metsikut tüüpi RAS-geeniga populatsioon		RAS-mutatsiooniga populatsioon	
	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=171)	Bevatsizumab + FOLFIRI (N=171)	Tsetuksimab + FOLFIRI (N=92)	Bevatsizumab + FOLFIRI (N=86)
OS				
kuud, mediaanne	33,1	25,6	20,3	20,6
(95% CI)	(24,5; 39,4)	(22,7; 28,6)	(16,4; 23,4)	(17,0; 26,7)
Riskimäär (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-väärtus	0,011		0,60	
PFS				
kuud, mediaanne	10,4	10,2	7,5	10,1
(95% CI)	(9,5; 12,2)	(9,3; 11,5)	(6,1; 9,0)	(8,9; 12,2)
Riskimäär (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-väärtus	0,54		0,085	
ORR				
%	65,5	59,6	38,0	51,2
(95% CI)	(57,9; 72,6)	(51,9; 67,1)	(28,1; 48,8)	(40,1; 62,1)
Riskifaktor (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-väärtus	0,32		0,097	

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, FOLFIRI = irinotekaan + infusiooni teel manustatav 5-FU/FA, ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg.

Uuringu CALGB/SWOG 80405 (n=1137) vaheanalüüsi tulemuste põhjal ei täheldatud metsikut tüüpi KRAS-ga populatsioonis tsetuksimabi pluss kemoterapiat paremust võrreldes bevatsizumab pluss kemoterapiaga. Nende andmete asjakohaseks hindamiseks tuleb analüüsida metsikut tüüpi RAS-kasvajatega populatsiooni.

- CA225006. See randomiseeritud uuring metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidega, kes olid eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse kombinatsioonravi oksaliplatiini ja fluoropürimidiiniga, võrdles tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi (648 patsienti) irinotekaan monoterapiaga (650 patsienti). Pärast haiguse progresseerumist alustati 50% patsientidest, kelle ravirühmas oli kasutatud ainult irinotekaan, ravi EGFRi vastaste ainetega.

Kogu populatsioonis, olenemata KRAS-i staatusest, olid tulemused tsetuksimabi pluss irinotekaan (648 patsienti) ravirühmas, võrrelduna ainult irinotekaan (650 patsienti) ravirühmaga, järgmised: üldise elulemuse (OS) mediaan 10,71 versus 9,99 kuud (HR 0,98), haiguse progresseerumiseni kuluva aja (PFS) mediaan 4,0 versus 2,6 kuud (HR 0,69) ja objektiivse ravivastuse määr (ORR) 16,4% versus 4,2%.

KRAS-i staatuse jaoks oli kasvaja proove võimalik saada vaid 23%-lt patsientidest (300-lt 1298-st). Hinnatud KRAS-i staatusega populatsioonist oli 64%-l patsientidest (192) metsikut tüüpi KRAS-geeniga kasvaja ja 108 patsiendil KRAS-i mutatsioonid. Nende andmete põhjal ja seetõttu, et andmete sõltumatut läbivaatamist ei toimunud, ei ole võimalik mutatsioonide staatusega seonduvaid tulemusi tõlgendada.

- EMR 62 202-007. Metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientide randomiseeritud uuring võrdles tsetuksimabi ja irinotekaan kombinatsioonravi (218 patsienti) irinotekaan monoterapiaga (111 patsienti). Selles uuringus osalesid patsiendid, kellel metastaasidega

kulgeva haiguse ravi irinotekaaniga (viimane ravi enne uuringusse kaasamist) ei andnud tulemusi.

Tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi võrreldes ainult tsetuksimabraviga vähendas haiguse progresseerumise koguriski 46% võrra ja suurendas märkimisväärselt objektiivset ravivastuse määra. Randomiseeritud uuringus ei jõudnud üldise elulemuse määra paranemine statistiliselt olulise näitajani, kuid järelravi käigus said peaaegu 50% ainult tsetuksimabi saavasse rühma kuuluvatest patsientidest tsetuksimabi ja irinotekaani kombinatsioonravi pärast haiguse progresseerumist ja see võis mõjutada üldist elulemust.

Tsetuksimab üksikravimina

- CA225025. See randomiseeritud uuring metastaatilise kolorektaalse vähiga patsientidega, kes olid eelnevalt saanud metastaasidega kulgeva haiguse ravi oksaliplatiini, irinotekaani ja fluoropürimidiiniga, võrdles tsetuksimabi üksikravimina lisamist parimale toetavale ravile (*best supportive care*, BSC) (287 patsienti) ainult parima toetava raviga (285 patsienti). Metsikut tüüpi KRAS geeniga tuumor oli 58%-l patsientidest, kellel oli võimalik hinnata KRAS staatust.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Metsikut tüüpi KRAS-geeniga populatsioon		KRAS-mutatsiooniga populatsioon	
	Tsetuksimab + BSC (N=117)	BSC (N=113)	Tsetuksimab + BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
kuud, mediaanne (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)
Riskimäär (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-väärtus	<0,0001		0,9522	
PFS				
kuud, mediaanne (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)
Riskimäär (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-väärtus	<0,0001		0,9895	
ORR				
% (95% CI)	12,8 (7,4; 20,3)	0 (-)	1,2 (0,0; 6,7)	0 (-)
p-väärtus	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = parim toetav ravi, CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, ORR (*objective response rate*) = objektiivse ravivastuse määr (täieliku või osalise ravivastusega patsiendid), OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg.

Pea ja kaela lamerakuline vähk

EGFR ekspressiooni immuunhistokeemilist määramist ei teostatud, sest enam kui 90%-l pea ja kaela lamerakulist vähki põdevatel patsientidel on EGFRi ekspresseerivad tuumorid.

Tsetuksimab kombinatsioonis kiiritusraviga lokaalselt levinud haiguse korral

- EMR 62 202-006. See randomiseeritud uuring pea ja kaela lokaalselt levinud lamerakulist vähki põdevate patsientide hulgas võrdles kombineeritud tsetuksimab- ja kiiritusravi (211 patsienti) ainult kiiritusraviga (213 patsienti). Tsetuksimabiga alustati üks nädal enne kiiritusravi alustamist ja manustati vastavalt lõigus 4.2 kirjeldatule kuni kiiritusraviperioodi lõpuni.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Kiiritusravi + tsetuksimab (N=211)		Ainult kiiritusravi (N=213)	
Lokaalne kontroll				
kuud, mediaanne (95% CI)	24,4	(15,7; 45,1)	14,9	(11,8; 19,9)
Riskimäär (95% CI)			0,68 (0,52; 0,89)	
p-väärtus			0,005	
OS				
kuud, mediaanne (95% CI)	49,0	(32,8; 69,5+)	29,3	(20,6; 41,4)
Riskimäär (95% CI)			0,73 (0,56; 0,95)	
p-väärtus			0,018	
mediaan järekontrollil, kuud		60,0		60,1
OS määr 1 aasta kohta (95% CI)		77,6 (71,4; 82,7)		73,8 (67,3; 79,2)
OS määr 2 aasta kohta (95% CI)		62,2 (55,2; 68,4)		55,2 (48,2; 61,7)
OS määr 3 aasta kohta (95% CI)		54,7 (47,7; 61,2)		45,2 (38,3; 51,9)
OS määr 5 aasta kohta (95% CI)		45,6 (38,5; 52,4)		36,4 (29,7; 43,1)

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall; OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, '+' märgib, et ülemist seondumispiiri lõpetamisel ei saavutatud.

Tuumori arengustaadiumi, Karnofsky indeksi (KPS) ja vanuse alusel hinnatud hea prognoosiga patsientidel ilmnes suurem kasu, kui kiiritusravile lisati tsetuksimabravi. Patsientidel, kellel oli KPS ≤ 80 ja kes olid 65 aastased või vanemad, ei tuvastatud mingit kliinilist kasu.

Tsetuksimabi kasutamist kombinatsioonis kemoterapia ja kiiritusraviga ei ole seni piisavalt uuritud. Seetõttu ei ole selle kombinatsiooni kasu ja riski suhe selge.

Tsetuksimab kombinatsioonis platiinat sisaldava kemoterapiaga korduva ja/või metastaatilise haiguse korral

- EMR 62 202-002. See randomiseeritud uuring pea ja kaela lamerakulist korduvat ja/või metastaatilist vähki põdevate patsientidega, kes ei olnud selle haiguse raviks eelnevalt saanud kemoterapiat, võrdles tsetuksimabi ja tsisplatiini või karboplatiini ja lisaks infusioonina manustatava 5-fluororatsiili kombinatsiooni (222 patsienti) ainult sama kemoterapiaga (220 patsienti). Ravi koosnes ainult tsetuksimabi saavas rühmas platiina sisaldavast kuni 6-tsüklilisest kemoterapiast kombinatsioonis tsetuksimabiga, millele järgnes säilitusravi tsetuksimabiga kuni haiguse progresseerumiseni.

Sellest uuringust saadud efektiivsusandmete kokkuvõte on toodud alljärgnevas tabelis.

Muutuja/ statistika	Tsetuksimab + CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
kuud, mediaanne (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
Riskimäär (95% CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-väärtus		0,0362
PFS		
kuud, mediaanne (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
Riskimäär (95% CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-väärtus		<0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-väärtus		0,0001

CI (*confidence interval*) = usaldusintervall, CTX = platiina sisaldav kemoterapia, ORR (*objective response rate*) = objektiivne ravivastuse määr, OS (*overall survival time*) = üldine elulemus, PFS (*progression-free survival time*) = haiguse progresseerumiseni kuluv aeg.

Tuumori arengustaadiumi, Karnofsky indeksi (KPS) ja vanuse alusel hinnatud hea prognoosiga patsientidel ilmnes suurem kasu, kui platiinat sisaldavale kemoterapiale lisati tsetuksimabravi. Patsientidel, kellel oli KPS ≤ 80 ja kes olid 65 aastased või vanemad, üldise elulemuse pikenedamist ei tuvastatud, kuigi haiguse progresseerumiseni kuluva aja suhtes see nii ei olnud.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama tsetuksimabiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta kolorektaalse ja orofarüingealse adenokartsinoomi, larüingealse või nina epiteelkoe kartsinoomi korral (välja arvatud nasofarüingealne kartsinoom või lümfoepiteeliom; teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kliinilistes uuringutes uuriti tsetuksimabi farmakokineetikat selle manustamisel monoteraapiana või kombinatsioonis samaaegse kemoteraapia või kiiritusraviga. Nädalaannuste 5...500 mg/m² kehapinna kohta manustamisel oli tsetuksimabi veeniinfusioonidel annusest sõltuv farmakokineetika.

Kui tsetuksimabi manustati algannuses 400 mg/m² kehapinna kohta, oli keskmine jaotusruumala ligikaudu võrdne vaskulaarruumiga (2,9 l/m² vahemikus 1,5...6,2 l/m²). Keskmine C_{max} (±standardhälve) oli 185±55 µg/ml. Keskmine kliirens oli 0,022 l/h/m² kehapinna kohta. Tsetuksimabil on pikk eliminatsiooni poolväärtusaeg (70...100 tundi).

Tsetuksimabi kontsentratsioon seerumis saavutas püsitaseme pärast kolm nädalat kestnud monoteraapiat. Tsetuksimabi keskmine maksimaalne kontsentratsioon oli 155,8 µg/ml 3. nädalal ja 151,6 µg/ml 8. nädalal, vastavad keskmised minimaalse kontsentratsiooni väärtused olid 41,3 ja 55,4 µg/ml. Uuringus, kus tsetuksimabi manustati kombinatsioonis irinotekaaniga, oli tsetuksimabi keskmine minimaalne kontsentratsioon 50,0 µg/ml 12. nädalal ja 49,4 µg/ml 36. nädalal.

Kirjeldatud on erinevaid radu, mis võivad osaleda antikehade metabolismis. Kõik need metaboolsed rajad hõlmavad antikeha lammutamist väiksemateks molekulideks, st väikesteks peptiidideks või aminohapeteks.

Farmakokineetika erigruppides

Kõigi kliiniliste uuringute ühendatud analüüs näitas, et tsetuksimabi farmakokineetilisi omadusi ei mõjuta rass, vanus, sugu, maksa- või neerufunktsioon.

Seni on uuritud ainult piisava neeru- ja maksafunktsiooniga patsiente (seerumi kreatiniinisaldus ≤1,5 korda, transaminaaside sisaldus ≤5 korda ja bilirubiinisaldus ≤1,5 korda kõrgem normivahemiku ülempiirist).

Lapsed

Refraktoorse soliidtuumoriga lapspatsientidel (1...18 eluaastat) teostatud I-faasi uuringus manustati tsetuksimabi kombinatsioonis irinotekaaniga. Farmakokineetilised tulemused sarnanesid täiskasvanute näitajatega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Peamised leiud, mida täheldati toksilisuse uuringutes (kroonilise toksilisuse uuringus ja embrüo/loote arengu uuringus) makaakidega (ladina k *Macaca fascicularis*, inglise k *Cynomolgus*), olid annusest sõltuvad nahamuutused nende annustega, mis vastasid inimestel kasutatavatele annustele.

Embrüo/loote toksilisuse uuring makaakidega ei näidanud teratogeensuse märke. Siiski täheldati annusest sõltuvat abordijuhtude arvu suurenemist.

Genotoksilisuse ja lokaalse taluvusvõime, k.a. ravimi juhuslik manustamine tavapärasest infusioonist muul viisil, mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Ei ole läbi viidud spetsiaalseid uuringuid loomadel, et hinnata tsetuksimabi kartsinogeensust või teha kindlaks ravimi toime isaste ja emaste loomade viljakusele.

Tsetuksimabi ja kemoterapeutiliste ravimite kombinatsiooniga ei ole toksilisuse uuringuid läbi viidud.

Seni puuduvad mittekliinilised andmed tsetuksimabi toime kohta haavaparanemisele. Ent prekliinilistes haavaparanemise mudeluuringutes oli EGFR selektiivsel türosiinkinaasi inhibiitoritel haavaparanemist aeglustav toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Glütsiin
Polüsorbaat 80
Sidrunhappe monohüdraat
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

On demonstreeritud, et Erbitux 5 mg/ml on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne 48 tundi temperatuuril 25 °C, kui lahus on valmistatud vastavalt lõigus 6.6 kirjeldatule.

Erbitux ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid. Mikrobioloogilisest seisukohast on oluline, et preparaati kasutatakse otsekohe pärast avamist. Kui seda ei kasutata otsekohe, vastutab säilitusaja ja kasutamiselsete tingimuste eest kasutaja ning see ei tohiks ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui avamine on toimunud kontrollitud ja ettenähtud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Säilitamistingimused pärast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml või 100 ml lahust viaalis (I tüüpi klaas), millel on (halobutüülkummist) punnkork ja (alumiiniumist/polüpropüleenist) kinniti.
Pakendis on 1 viaal.

Kõik viaali suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erbitux'i võib manustada tilguti, infusioonipumba või perfuusori abil. Infusiooniks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi ning süsteem tuleb pärast infusiooni lõppu läbi loputada steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Erbitux 5 mg/ml on sobiv kasutamiseks koos

- polüetüleen- (PE), etüülvinüülatsetaat- (EVA) või polüvinüülkloriid- (PVC) kottidega,
- polüetüleenist- (PE), polüuretaanist- (PUR), etüülvinüülatsetaadist- (EVA), polüolefiintermoplastist- (TP) või polüvinüülkloriidist- (PVC) infusioonikomplektidega,
- perfuusori polüpropüleenist- (PP) süstaldega.

Infusiooniks ettevalmistamisel tuleb hoolega järgida aseptikanõudeid.

Erbitux 5 mg/ml tuleb ette valmistada järgmiselt:

- Ravimi manustamine infusioonipumba või tilguti abil (lahjendatud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega): võtke steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahust sisaldav sobiva suurusega infusioonikott. Arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Eemaldage infusioonikotist vastav kogus naatriumkloriidi lahust, kasutades sobiva nõelaga sobivat steriilset süstalt. Võtke sobiv steriilne süstal ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Süstige Erbitux ettevalmistatud infusioonikotti. Korrake seda protseduuri kuni on saavutatud kalkuleeritud kogus. Ühendage infusioonisüsteem ja täitke süsteem lahjendatud Erbitux'iga enne infusiooni alustamist. Manustamiseks kasutage tilgutit või infusioonipumpa. Valige ja reguleerige kiirust nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.
- Ravimi manustamine infusioonipumba või tilguti abil (lahjendamata): arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Võtke sobiv steriilne süstal (vähemalt 50 ml) ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Süstige Erbitux steriilsesse tühja konteinerisse või kotti. Korrake seda protseduuri kuni on saavutatud kalkuleeritud kogus. Ühendage infusioonisüsteem ja täitke süsteem Erbitux'iga enne infusiooni alustamist. Valige ja reguleerige kiirust nagu on kirjeldatud lõigus 4.2.
- Ravimi manustamine perfuusori abil: arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Võtke sobiv steriilne süstal ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Eemaldage nõel ja kinnitage süstal perfuusorisse. Ühendage infusioonisüsteem süstlaga, valige ja reguleerige kiirust nagu on kirjeldatud lõigus 4.2 ning alustage infusiooni pärast seda, kui süsteem on Erbitux'iga või steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega täidetud. Vajadusel korrake seda protseduuri kuni kalkuleeritud kogus on infundeeritud.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29.06.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

KK.AAAA

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250;
64293 Darmstadt
Saksamaa

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250;
64293 Darmstadt
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi perioodilisi ohutusaruandeid kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punktis 7 sätestatud ja Euroopa ravimite veebiportaalis avaldatud liidu kontrollpäevade loetelu (EURD loetelu) nõuetega.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Kui perioodilise ohutusaruande esitamine ja riskijuhtimiskava ajakohastamise kuupäevad kattuvad, võib need esitada samal ajal.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Erbitux 5 mg/ml infusioonilahus
Tsetuksimab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 100 mg tsetuksimabi (5 mg/ml).
Üks 100 ml viaal sisaldab 500 mg tsetuksimabi (5 mg/ml).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdroksiid, süstevesi

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus
1 viaal 100 mg/20 ml
1 viaal 500 mg/100 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille mitte lisamiseks

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Erbitux 5 mg/ml infusioonilahus
Tsetuksimab
Intravenoosne.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. MUU

Hoida külmkapis.

Merck Europe B.V.
1082 MA Amsterdam
Holland

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Erbitux 5 mg/ml infusioonilahus

Tsetuksimab

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Erbitux ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Erbitux'i kasutamist
3. Kuidas Erbitux'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Erbitux'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Erbitux ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Erbitux

Erbitux sisaldab tsetuksimabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad ära ja seonduvad teiste spetsiifiliste valkudega, mida nimetatakse antigeenideks.

Tsetuksimab seondub epidermaalse kasvufaktori retseptoriga (*epidermal growth factor receptor - EGFR*), teatud vähirakkude pinnal paikneva antigeeniga. EGFR aktiveerib valgud, mida nimetatakse RAS-valkudeks. RAS-valgud mõjutavad olulisel määral EGFRist lähtuvate signaalide kulgu – keerukat signaalide kaskaadi, mis võtab osa vähi tekkest ja edasiarengust. Seandumise tulemusena ei saa vähirakk enam kasvuks, paljunemiseks ja metastaseerumiseks vajalikke signaale.

Milleks Erbitux'i kasutatakse

Erbitux'i kasutatakse kahe vähivormi raviks:

- jämesoole metastaatiline vähk. Nendel patsientidel kasutatakse Erbitux'i üksikravimina või kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega.
- teatud pea ja kaela vähitüüp (lamerakuline vähk). Nendel patsientidel kasutatakse Erbitux'i kombinatsioonis kiiritusraviga või teiste vähivastaste ravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Erbitux'i kasutamist

Ärge kasutage Erbitux'i

Ärge kasutage Erbitux'i, kui teil on kunagi tekkinud raske ülitundlikkusreaktsioon (allergiline reaktsioon) tsetuksimabi suhtes.

Enne jämesoole metastaatilise vähi ravi alustamist uurib arst teie vähirakke, et selgitada, kas need sisaldavad normaalseid (metsikut tüüpi) või muteerunud RAS-geene. Juhul kui teie vähirakud sisaldavad muteerunud RAS-geene, ei tohi te saada Erbitux'i kombinatsioonis oksaliplatiini sisaldavate vähiravimitega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Erbitux'i kasutamist pidage nõu oma arstiga, kui teile jääb ükskõik milline osa allnimetatud teabest selgusetuks.

Erbitux võib põhjustada infusiooniga seotud kõrvaltoimeid. Need reaktsioonid võivad olla allergilist laadi. Palun lugege täpsema teabe saamiseks lõigus 4 olevat alajaotist „Infusiooniga seotud kõrvaltoimed“, sest nendel võivad olla teie jaoks tõsised tagajärjed, k.a. eluohtlikud seisundid. Tavaliselt tekivad need kõrvaltoimed infusiooni manustamise ajal, ühe tunni jooksul pärast seda või mõnikord ka pärast nimetatud aega. Nende kõrvaltoimete varajaste nähtude avastamiseks kontrollitakse teie seisundit regulaarselt iga Erbitux'i infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni vältel pärast seda.

Raskete allergiliste reaktsioonide tekkimise tõenäosus on suurem, kui te olete allergiline punasele lihale, puugihammustusele või kui tulemused teatud antikehadele on olnud positiivsed (analüüsi põhjal). Teie arst peab teiega nõu asjakohaste meetmete osas.

Erbitux võib põhjustada nahaga seotud kõrvaltoimeid. Teie arst arutab teiega, kas võite vajada preventiivseid meetmeid või varast ravi. Palun lugege ka „Nahaga seotud kõrvaltoimed“, mis on detailselt esitatud lõigus 4, kuna mõnedel nahareaktsioonidel võivad olla tõsised tagajärjed, sh eluohtlikud seisundid.

Kui teil esinevad südamehäired, arutab arst teiega, kas te võite saada Erbitux'i kombinatsioonis teiste vähiravimitega, eriti juhul, kui te olete 65-aastane või vanem.

Erbitux võib põhjustada silmadega seotud kõrvaltoimeid. Teavitage oma arsti, kui teil esinevad ägedad või halvenevad silmaprobleemid, näiteks hägustunud nägemine, valu silmades, silmade punetus ja/või tugev silmade kuivus, kui teil on need probleemid varem esinenud või kui te kasutate kontaktläätsi. Arst arutab teiega erialaarsti poole pöördumise vajadust.

Kui teil kasutatakse Erbitux'i kombinatsioonis vähivastaste ravimitega, mis sisaldavad plaatina, suureneb teie valgeliblede arvu võimaliku vähenemise tõenäosus. Seetõttu jälgib arst teie verd ja üldist seisundit infektsiooninähtude suhtes (vt ka „Kõrvaltoimed kasutamisel kombinatsioonis teiste vähivastaste ravidega“ lõigus 4).

Kui teil kasutatakse Erbitux'i kombinatsioonis teiste vähiravimitega, sealhulgas fluoropürimidiinidega, võib teil suurenedu eluohtlike südamehäirete tekkimise tõenäosus. Arst arutab teiega teie erilise jälgimise vajadust (vt ka „Kõrvaltoimed kasutamisel kombinatsioonis teiste vähivastaste ravidega“ lõigus 4).

Lapsed ja noorukid

Puudub Erbitux'i asjakohane kasutus lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Erbitux

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus

Kui te olete rase või ei kasuta usaldusväärseid rasestumisvastaseid vahendeid (küsige nõu arstilt, kui te ei ole kindel), teavitage sellest oma arsti. Arst arutab teiega nendes olukordades Erbitux'i kasutamisega seotud riske ja sellest saadavat kasu.

Imetamine

Erbitux-ravi ajal ja kahe kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist ei tohi te last rinnaga toita.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ning ärge kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil esinevad raviga seotud sümptomid, mis mõjutavad keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust.

3. Kuidas Erbitux'i kasutada

Erbitux-ravi ajal olete te vähivastaste ravimite kasutamises kogenud arsti järelvalve all. Iga infusiooni ajal ja vähemalt 1 tunni jooksul pärast seda kontrollitakse regulaarselt teie seisundit, et avastada infusiooniga seotud võimaliku kõrvaltoime varajasi tunnuseid.

Eelravi

Enne esimese annuse manustamist saate te allergiavastast ravimit, et vähendada allergilise reaktsiooni ohtu. Arst otsustab, kas selline eelravi on vajalik ka järgnevate annuste puhul.

Annustamine ja manustamisviis

Erbitux'i manustatakse tavaliselt veeniinfusiooni teel (tilguti abil) üks kord nädalas. Arst arvutab teile Erbitux'i vajaliku annuse, mis sõltub kehapinna suurusel. Esimene annus (400 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 2 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 5 mg/min. Iga järgnev annus (250 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 1 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 10 mg/min.

Arstile või õele mõeldud üksikasjalikud juhised Erbitux'i infusiooniks ettevalmistamise kohta on toodud selle pakendi infolehe lõpus (vt „Käsitsemisjuhend“).

Ravi kestus

Erbitux'i manustatakse tavaliselt üks kord nädalas. Ravi kestus võib olla sõltuvalt teie haigusest ja erinevatel patsientidel erinev ning seepärast arutab arst teiega, kui kaua te Erbitux'i saate.

Kasutamine kombinatsioonis teiste vähivastaste ravidega

Kui te saate Erbitux'i kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega, tuleb need ravimid manustada eraldi, eelistatult ühetunnise vahega.

Kui te saate Erbitux'i kombinatsioonis kiiritusraviga, alustatakse Erbitux-ravi tavaliselt üks nädal enne kiiritusravi algust.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Erbitux'i peamised kõrvaltoimed on infusiooniga seotud kõrvaltoimed ja nahaga seotud kõrvaltoimed:

Infusiooniga seotud kõrvaltoimed

Enam kui 10 patsiendil 100-st võivad tekkida infusiooniga seotud kõrvaltoimed; enam kui 1 patsiendil 100-st võivad need kõrvaltoimed olla raskekujulised. Need reaktsioonid võivad olla allergilist laadi. Tavaliselt tekivad need kõrvaltoimed infusiooni manustamise ajal, ühe tunni jooksul pärast seda või mõnikord ka pärast nimetatud aega.

Infusiooniga seotud kerge või mõõduka raskusega kõrvaltoimed on:

- palavik,
- külmavärinad,
- peapööritus,
- hingamisraskused.

Nende sümptomite tekkimisel tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik. Arst võib kaaluda nende sümptomite ohjamiseks Erbitux'i infusioonikiiruse vähendamist.

Infusiooniga seotud rasked kõrvaltoimed on:

- tõsised hingamisraskused, mis arenevad kiiresti,
- nõgestõbi,
- minestamine,
- valu rindkeres (südamele avalduvate kõrvaltoimete sümptom).

Nende sümptomite tekkimisel pöörduge viivitamatult arsti poole. Nendel kõrvaltoimetel võivad olla tõsised tagajärjed, harvadel juhtudel eluohtlikud seisundid, ning need vajavad otsekohest tähelepanu. Ravi Erbitux'iga tuleb siis lõpetada.

Nahaga seotud kõrvaltoimed

Enam kui 80 patsiendil 100-st võivad tekkida kõrvaltoimed naha poolt. Umbes 15 patsiendil 100-st võivad need nahareaktsioonid olla raskekujulised. Enamik neist kõrvaltoimetest ilmneb esimese kolme ravinädala jooksul. Need kaovad tavaliselt aja jooksul pärast Erbitux'i ravi lõppu.

Põhilised nahaga seotud kõrvaltoimed on:

- aknetaolised nahamuutused,
- sügelemine,
- kuiv nahk,
- ketendus,
- liigkarvasus,
- küünte kahjustused, näiteks küünevallipõletik.

Väga harvadel juhtudel (võib esineda kuni ühel inimesel 10 000-st) võivad patsientidel esineda nahavillid ja naha koorumine, mis võivad osutada „Stevens-Johnsoni sündroomiks“ nimetatavale raskekujulisele nahareaktsioonile. **Kui teil esinevad need sümptomid, pöörduge viivitamatult arsti poole**, sest nendel nähtudel võivad olla tõsised tagajärjed, k.a. eluohtlikud seisundid.

Kui märkate muid ulatuslikke nahamuutusi, tuleb arsti informeerida niipea kui võimalik, sest vajalikuks võib osutada Erbitux'i annuse või infusioonidevahelise aja muutmine. Kui nahareaktsioonid ilmnevad uuesti pärast korduvat annuse vähendamist, siis arst otsustab, kas ravi tuleb lõpetada.

Kui teie naha kahjustatud piirkondade seisund muutub halvemaks, pöörduge viivitamatult arsti poole, eriti kui teil esineb ka infektsiooni üldiseid tundemärke, näiteks palavik ja väsimus. Need sümptomid võivad osutada nahainfektsioonile, millel võivad olla tõsised tagajärjed, k.a. eluohtlikud seisundid.

Kopsudega seotud kõrvaltoimed

Aeg-ajalt (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st) võib tekkida kopsupõletik (mida nimetatakse interstitsiaalseks kopsuhaiguseks), millel võivad olla tõsised tagajärjed, k.a. eluohtlikud seisundid.

Kui märkate selliseid sümptomeid nagu hingamisraskuste teke või süvenemine, pöörduge viivitamatult arsti poole, eriti siis, kui teil on köha või palavik. Teie arst otsustab, kas ravi tuleb lõpetada.

Teised kõrvaltoimed

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- soole, suu või nina limaskesta kahjustused (mõnedel juhtudel tõsised), mis võivad mõnel patsiendil põhjustada ninaverejooksu
- magneesiumi taseme vähenemine veres
- teatud maksaensüümide tasemete tõus veres

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- peavalu
- väsimus
- silma ärritus ja punetus
- kõhulahtisus
- organismi kuivamine, mis võib olla põhjustatud kõhulahtisusest või vähesest veetarbimisest
- iiveldus
- oksendamine
- isutus, mille tulemusena kehakaal langeb
- kaltsiumisisalduse vähenemine veres

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- trombid jalaveenides
- trombid kopsudes
- silmalau või silma eesmise osa põletik

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- ajukelmepõletik (aseptiline meningiit)

Kõrvaltoimed kasutamisel kombinatsioonis teiste vähivastaste ravidega

Kui te saate Erbitux'i kombinatsioonis teiste vähivastaste ravimitega, võivad mõned teie poolt kogetavad kõrvaltoimed olla tingitud sellest kombinatsioonist või teistest ravimitest. Seetõttu lugege palun läbi ka teiste ravimite pakendi infolehed.

Kui teil kasutatakse Erbitux'i kombinatsioonis vähivastaste ravimitega, mis sisaldavad plaatina, suureneb teie valgeliblede arvu võimaliku vähenemise tõenäosus. See võib viia infektsioonidega seotud tüsistuste, sealhulgas eluohtlike seisundite tekkeni, eriti kui teil esineb nahareaktsioone või soolestiku- ja suu sisepinna põletikku ning kõhulahtisust. **Seega, kui teil esineb infektsiooni üldiseid tunnemärke, näiteks palavik ja väsimus, pöörduge viivitamatult arsti poole.**

Kui te saate Erbitux'i kombinatsioonis fluoropürimidiini sisaldava vähivastase ravimiga, on suurem tõenäosus, et teil esinevad selle teise ravimiga seotud järgmised kõrvaltoimed:

- valu rindkeres,
- südameinfarkt,
- südamepuudulikkus,
- peopesade või jalataldade punetus ja turse, mis võib põhjustada naha mahakoormist (käte-jala sündroom).

Kui te saate Erbitux'i koos kiiritusraviga, võivad mõned teie poolt kogetavad kõrvaltoimed olla samuti tingitud sellest kombinatsioonist, näiteks:

- soolestiku- ja suu sisepinna põletik,
- kiiritusravist tingitud tüüpilised nahareaktsioonid,
- neelamisraskus,
- valgete vereliblede arvu kahanemine.

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Erbitux'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).
Pärast avamist tuleb Erbitux'i kasutada otsekohe.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Erbitux sisaldab

- Toimeaine on tsetuksimab.
Infusioonilahuse 1 ml sisaldab 5 mg tsetuksimabi.
Üks 20 ml viaal sisaldab 100 mg tsetuksimabi.
Üks 100 ml viaal sisaldab 500 mg tsetuksimabi.
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, glütsiin, polüsorbaat 80, sidrunhappe monohüdraat, naatriumhüdrosiid ja süstevesi.

Kuidas Erbitux välja näeb ja pakendi sisu

Erbitux 5 mg/ml infusioonilahus on viaalides, mis sisaldavad 20 ml või 100 ml.
Pakendis on 1 viaal.

Kõik viaali suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Merck Healthcare KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult meditsiini- või tervishoiutöötajatele:

Käsitsemisjuhend

Erbitux'i võib manustada tilguti, infusioonipumba või perfuusori abil. Et Erbitux sobib kasutamiseks ainult koos steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0.9%) süstelahusega, ei tohi seda segada teiste veenisiseselt manustatavate ravimitega. Infusiooniks tuleb kasutada eraldi infusioonisüsteemi ning süsteem tuleb pärast infusiooni lõppu läbi loputada steriilse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusega.

Erbitux 5 mg/ml on sobiv kasutamiseks koos

- polüetüleen- (PE), etüülvinüülatsetaat- (EVA) või polüvinüülkloriid- (PVC) kottidega,
- polüetüleenist- (PE), polüuretaanist- (PUR), etüülvinüülatsetaadist- (EVA), poliolefiintermoplastist- (TP) või polüvinüülkloriidist- (PVC) infusioonikomplektidega,
- perfuusori polüpropüleenist- (PP) süstaldega.

Erbitux 5 mg/ml on keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilne kuni 48 tundi temperatuuril 25 °C, kui lahus on valmistatud vastavalt alljärgnevalt kirjeldatule. Ent kuna preparaat ei sisalda antimikroobseid säilitusaineid ega bakteriostaatilisi aineid, on see ette nähtud otsekoheks kasutamiseks. Infusiooniks ettevalmistamisel tuleb hoolega järgida aseptikanõudeid. Erbitux 5 mg/ml tuleb ette valmistada järgmiselt:

- Ravimi manustamine infusioonipumba või tilguti abil (lahjendatud steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega): võtke steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0.9%) lahust sisaldav sobiva suurusega infusioonikott. Arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Eemaldage infusioonikotist vastav kogus naatriumkloriidi lahust, kasutades sobiva nõelaga sobivat steriilset süstalt. Võtke sobiv steriilne süstal ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Süstige Erbitux ettevalmistatud infusioonikotti. Korrake seda protseduuri kuni on saavutatud kalkuleeritud kogus. Ühendage infusioonisüsteem ja täitke süsteem lahjendatud Erbitux'iga enne infusiooni alustamist. Manustamiseks kasutage tilgutit või infusioonipumpa. Esimene annus (400 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 2 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 5 mg/min. Iga järgnev annus (250 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 1 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 10 mg/min.
- Ravimi manustamine infusioonipumba või tilguti abil (lahjendamata): arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Võtke sobiv steriilne süstal (vähemalt 50 ml) ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Süstige Erbitux steriilsesse tühja konteinerisse või kotti. Korrake seda protseduuri kuni on saavutatud kalkuleeritud kogus. Ühendage infusioonisüsteem ja täitke süsteem Erbitux'iga enne infusiooni alustamist. Esimene annus (400 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 2 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 5 mg/min. Iga järgnev annus (250 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 1 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 10 mg/min.
- Ravimi manustamine perfuusori abil: arvutage välja vajalik kogus Erbitux'i. Võtke sobiv steriilne süstal ja kinnitage selle külge sobiv nõel. Eemaldage viaalist vajalik kogus Erbitux'i. Eemaldage nõel ja kinnitage süstal perfuusorisse. Võtke sobiv filter ja kinnitage see süsteemi külge. Ühendage infusioonisüsteem süstlaga ja alustage infusiooni pärast seda, kui süsteem on Erbitux'iga või steriilse naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusega täidetud. Korrake seda protseduuri kuni kalkuleeritud kogus on infundeeritud. Esimene annus (400 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 2 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 5 mg/min. Iga järgnev annus (250 mg/m² kehapinna kohta) infundeeritakse umbes 1 tunni vältel infusioonikiirusega mitte üle 10 mg/min.