

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

5 mg cetuximab 1 ml oldatos infúzióban.

Egy darab 20 ml-es injekciós üveg 100 mg cetuximabot tartalmaz.

Egy darab 100 ml-es injekciós üveg 500 mg cetuximabot tartalmaz.

A cetuximab emlős sejtvonalonban (Sp2/0) rekombináns DNS-technológiával előállított, IgG₁-típusú monoklonális kiméra antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos infúzió.

Szintelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Erbitux az epidermális növekedési faktor receptort (EGFR) expresszáló, RAS vad típusú metasztázist adó colorectalis carcinoma kezelésére javallott

- irinotekán alapú kemoterápiával,
- első vonalbeli kezelésként, FOLFOX kezeléssel kombinálva,
- monoterápiában olyan betegek esetén, akiknél az előzetesen alkalmazott oxaliplatin- és irinotekán alapú kezelés sikertelennek bizonyult, és akiknél az irinotekánnal szemben intolerancia alakult ki.

Részletekért lásd az 5.1 pontot.

Az Erbitux a fej és a nyak laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek kezelésére javallott

- lokálisan előrehaladott betegség esetén sugárterápiával kombinálva,
- recidív és/vagy metastasist adó betegség esetén platina alapú kemoterápiával kombinálva.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Erbitux kizárólag a daganatellenes készítmények használatában jártas szakorvos felügyelete mellett alkalmazható. Az infúzió beadása közben, illetve a beadást követően még legalább 1 órán keresztül a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani. Az újraélesztéshez szükséges eszközök elérhetőségét biztosítani kell.

Adagolás

Az első infúzió beadását megelőzően a betegeket antihisztamin és kortikoszteroid premedikációban kell részesíteni a cetuximab beadása előtt legalább 1 órával. Ezt a premedikációt minden további infúzió beadását megelőzően is javasolt alkalmazni.

Az Erbitux alkalmazása heti 1 alkalommal történik mindegyik indikáció esetén. A kezdő dózis 400 mg cetuximab/testfelület-m². Minden további infúzió heti dózisa 250 mg cetuximab /testfelület-m².

Colorectalis carcinoma

Metasztázist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegek esetén a cetuximabot kemoterápiával kombinálva vagy monoterápiában alkalmazzák (lásd 5.1 pont). Az Erbitux-kezelés megkezdése előtt meg kell bizonyosodni a vad típusú RAS (KRAS és NRAS) státuszról. A mutációs státusz meghatározását az erre megfelelően felkészített laboratóriumban, a KRAS és az NRAS (2., 3. és 4. exon) mutációk felismerésére validált vizsgálómódszerekkel kell elvégezni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az együttesen alkalmazott kemoterápiás szerek adagolására vagy a javasolt adagolásmódosításra vonatkozóan olvassa el ezeknek a gyógyszereknek az alkalmazási előírását. Ezeket tilos a cetuximab infúzió befejezését követő 1 órán belül alkalmazni.

A cetuximab-kezelést az alapbetegség progressziójáig javasolt folytatni.

A fej és a nyak laphámsejtes carcinomája

A fej és a nyak lokálisan előrehaladott, laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek esetén a cetuximabot sugárterápiával együtt alkalmazzák. Ajánlott a cetuximab-kezelést a sugárterápia előtt egy héttel megkezdeni és a sugárkezelés végéig folytatni.

A fej és a nyak recidív és/vagy metastasist adó laphámsejtes carcinomájában szenvedő betegek esetén a cetuximab platina alapú kemoterápiával kombinálva alkalmazandó, amit a betegség progressziójáig cetuximabbal végzett fenntartó kezelés követ (lásd 5.1 pont). A kemoterápiát tilos a cetuximab infúzió befejezését követő 1 órán belül alkalmazni.

Speciális betegcsoportok

Eddig csak megfelelő vese- és májfunkcióval rendelkező betegeknél történtek vizsgálatok (lásd 4.4 pont).

A cetuximabot nem vizsgálták haematológiai rendellenességben szenvedő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Idős betegek esetében nincs szükség dóziskorrekcióna, ugyanakkor korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre 75 éves-, illetve annál idősebb betegeknél.

Gyermekek

A cetuximabnak gyermekek esetén, az engedélyezett javallatok esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Az Erbitux 5 mg/ml alkalmazása intravénásan történik: infúziós pumpával adagolva, cseppinfúzió formájában vagy injekciós pumpával adagolva (a felhasználási útmutatót lásd a 6.6 pontban).

A kezdő adagot lassan kell beadni, és az infúzió sebessége nem haladhatja meg az 5 mg/perc értéket (lásd 4.4 pont). Az infúzió beadásának javasolt időtartama 120 perc, az ezt követő heti dózisok beadásakor pedig 60 perc. Az infúzió sebessége nem haladhatja meg a 10 mg/perc értéket.

4.3 Ellenjavallatok

Az Erbitux alkalmazása ellenjavallt bármilyen, a cetuximabbal szemben fennálló ismert, súlyos (3. vagy 4. fokú) túlérzékenységi reakció esetén.

Az Erbitux oxaliplatint tartalmazó kemoterápiával való kombinációja ellenjavallt RAS mutációval rendelkező, metastázist adó colorectalis carcinomában (mCRC - *metastatic colorectal cancer*) szenvedő betegeknél, vagy olyanoknál, akiknek a RAS mCRC státusza nem ismert (lásd 4.4 pont).

A kombinált kezelés megkezdése előtt mérlegelni kell az együttesen alkalmazott kemoterápiás szerek vagy a sugárkezelés ellenjavallatait.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az infúzióval összefüggő, köztük anaphylaxiás reakciók

Gyakran felléphetnek az infúzióval összefüggő súlyos reakciók, köztük anaphylaxiás reakciók, melyek néhány esetben végzetes kimenetelűek lehetnek. Az infúzióval összefüggő súlyos reakciók előfordulása esetén a cetuximab-kezelést azonnal és véglegesen le kell állítani. Ilyen esetekben sürgősségi kezelés is szükségessé válhat. Ezen reakciók egy része anaphylaxiás vagy anaphylactoid természetű lehet, vagy citokin-felszabadulási szindrómának felelhet meg (*cytokine release syndrome* – CRS). A tünetek felléphetnek az első infúzió beadása közben, illetve annak befejezése után több órával vagy a további infúziók adása közben is. Javasolt a betegeket figyelmeztetni az ilyen, későn megjelenő reakciók lehetőségéről, és tájékoztatni őket arról, hogy keressék fel kezelőorvosukat, ha az infúzióval összefüggő reakció okozta tünetek vagy panaszok jelentkeznek. A tünetek közé tartozhat a bronchospasmus, urticaria, vérnyomás-emelkedés vagy -csökkenés, eszméletvesztés vagy sokk. Ritka esetekben angina pectoris, myocardialis infarctus vagy szívmegállást figyeltek meg.

Anaphylaxiás reakciók már az első infúzió beadása után néhány perccel is kialakulhatnak, például a preformált IgE-antitestek és a cetuximab keresztreakciója miatt. Ezek a reakciók gyakran bronchospasmussal és urticariával járnak. Premedikáció alkalmazása ellenére is előfordulhatnak. Az anaphylaxiás reakciók kockázata sokkal fokozottabb azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében vörös húsokkal vagy kullancscsípéssel szembeni allergia szerepel, vagy akiknél pozitívak a cetuximab (α -1-3-galaktóz) elleni IgE-antitestek teszteredményei. Ezeknél a betegeknél a cetuximabot csak az előny/kockázat gondos felmérése után szabad alkalmazni, melynek magában kell foglalnia az egyéb terápiás lehetőségek számbavételét is, és a kezelést csak megfelelően képzett személyzet szoros felügyelete alatt, az újraélesztéshez szükséges felszerelés rendelkezésre állása esetén szabad végezni.

Az első adagot lassan kell beadni, a sebesség nem haladhatja meg az 5 mg/perc értéket, és eközben az összes élettani paramétert legalább két órán át szorosan ellenőrizni kell. Amennyiben az első infúzió során infúzióval összefüggő reakció lép fel az első 15 percen belül, az infúziót le kell állítani. A következő infúzió beadása előtt alapos előny/kockázat mérlegelést kell végezni, beleértve annak átgondolását is, hogy lehetnek-e a betegnek preformált IgE-antitestjei.

Amennyiben az infúzió alatt vagy egy későbbi infúzió során infúzióval összefüggő reakció alakul ki, akkor a további kezelés annak súlyosságától függ:

- a) 1. fok: a lassú infúzió szoros felügyelet mellett folytatandó
- b) 2. fok: a lassú infúzió folytatandó, és a tüneteket azonnal kezelni kell
- c) 3. és 4. fok: azonnal le kell állítani az infúziót, intenzíven kezelni kell a tüneteket, és a cetuximab további alkalmazása ellenjavallt

A citokin-felszabadulási szindróma (CRS) jellemzően az infúzió beadása után egy órán belül alakul ki, és ritkábban jár bronchospasmussal és urticariával. A CRS általában az első infúzió kapcsán a legsúlyosabb.

Nagyon gyakoriak az enyhe vagy közepesen súlyos, az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek tünetei például a láz, a hidegrázás, a szédülés vagy a dyspnoe. Ezek általában az első cetuximab infúzió beadását követően, azzal szoros időbeli összefüggésben lépnek fel. Amennyiben a betegnél az infúzióval összefüggő enyhe vagy közepesen súlyos reakció jelentkezik, az infúzió sebessége csökkenthető. Javasolt az összes további infúzió során is ezt a csökkentett infúziós sebességet alkalmazni.

A betegek szoros ellenőrzése szükséges, különösen az első alkalmazás során. Különös gondossággal javasolt eljárni rossz teljesítmény státuszú betegek, valamint cardio-pulmonalis betegségben szenvedők esetében.

Légzőrendszeri betegségek

Interstitialis tüdőbetegség eseteiről számoltak be, és a betegek többsége a japán populációból származott. Interstitialis tüdőbetegség diagnosztizálása esetén meg kell szakítani a cetuximab-kezelést, és a beteget megfelelő kezelésben kell részesíteni.

Bőrreakciók

A cetuximab legfőbb mellékhatásai a bőrreakciók, amelyek súlyossá is válhatnak, különösképpen akkor, ha a gyógyszert kemoterápiával kombinációban alkalmazzák. A másodlagos (főleg bakteriális) fertőzések kialakulásának kockázata fokozott, és beszámoltak staphylococcus okozta „leforrázott bőr” szindrómáról, fasciitis necrotisansról és szepsziszről, amelyek egyes esetekben végzetes kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A bőrreakciók nagyon gyakoriak, és szükségessé tehetik a kezelés megszakítását vagy abbahagyását. A klinikai gyakorlat irányelvei alapján megfontolandó az orális tetraciklinek (6-8 hét), valamint az 1%-os hidrokortizon krémnek hidratálóval együtt történő localis, profilaktikus alkalmazása. Közepes és nagy hatáserősségű localis kortikoszteroidokat vagy orális tetraciklineket is alkalmaztak a bőrreakciók kezelésére.

Amennyiben a betegnél nem tolerálható vagy súlyos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE szerint ≥ 3 . fokú) bőrreakció lép fel, a cetuximab-kezelést meg kell szakítani. A kezelés csak abban az esetben indítható el újra, ha a bőrreakció 2. fokúra enyhült.

Amennyiben a súlyos bőrreakció első alkalommal jelentkezett, a kezelés dózismódosítás nélkül folytatható.

Súlyos bőrreakciók második vagy harmadik alkalommal történő előfordulása esetén a cetuximab-kezelést ismét meg kell szakítani. A kezelés kizárólag csökkentett dózissal (200 mg/testfelület- m^2 a második alkalom után, 150 mg/testfelület- m^2 a harmadik alkalom után), és csak abban az esetben indítható el újra, ha a bőrreakció 2. fokúra enyhült.

Amennyiben súlyos bőrreakciók a negyedik alkalommal fordulnak elő, vagy a kezelés megszakításával nem enyhülnek 2. fokúra, a cetuximab-kezelést véglegesen le kell állítani.

Elektrolitzavarok

A szérum magnéziumszint progresszív csökkenése gyakran előfordul és súlyos hypomagnesaemiához vezethet. A hypomagnesaemia a cetuximab-kezelés leállítását követően reverzibilis. Emellett a diarrhoea következményeként hypokalaemia is felléphet. Hypocalcaemia is előfordulhat; különösen a platina alapú kemoterápiával kombinálva nőhet meg a súlyos hypocalcaemia gyakorisága.

A cetuximab-kezelés megkezdése előtt és időközönként az alatt is ajánlott a szérum elektrolitszintek meghatározása. Szükség esetén az elektrolitok pótlása javasolt.

Neutropenia és kapcsolódó fertőzések szövődmények

Azoknál a betegeknél, akik a cetuximabot platina alapú kemoterápiával kombinálva kapják, a súlyos neutropenia előfordulásának kockázata nagyobb, ami ezt követően fertőzések szövődményekhez vezethet, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis. Ezen betegek gondos ellenőrzése ajánlott, különösen azoknál, akiknél bőrléziók, mucositis vagy diarrhoea lépett fel, mivel ezek elősegíthetik a fertőzések fellépését (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis betegségek

A nem kissejtes tüdőrák, a laphámsejtes fej-nyaki carcinomák, illetve colorectalis carcinomák kezelése során súlyos, és néha halálos kimenetelű cardiovascularis események, valamint a kezelésből eredő halálesetek nagyobb gyakoriságát figyelték meg. Néhány vizsgálat során összefüggést figyeltek meg a 65 éves vagy idősebb életkorral vagy a teljesítmény státusszal. A cetuximab felírásakor a betegek cardiovascularis és a teljesítmény státuszát és kardiotoxikus vegyületek, például fluoropirimidinek egyidejű alkalmazását figyelembe kell venni.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Akut vagy súlyosbodó keratitisre utaló panaszokkal és tünetekkel (szemgyulladás, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, szemfájdalom és/vagy kivörösödés) jelentkező betegeket azonnal egy szemész szakorvoshoz kell küldeni.

Ha a keratitis ulcerosa diagnózisa igazolódik, a cetuximab-kezelést meg kell szakítani vagy le kell állítani. Keratitis diagnózisa esetén gondosan mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait.

A cetuximab óvatosan alkalmazható olyan betegeknél, akik kórelőzményében keratitis, keratitis ulcerosa vagy súlyos szemszárazság szerepel. A kontaktlencsék viselése is a keratitis és a kifelégyesedés kockázati tényezője.

RAS pozitív mutációs státuszú colorectalis carcinomában szenvedő betegek

A cetuximab nem alkalmazható olyan colorectalis carcinomában szenvedő betegek kezelésére, akiknél a tumor RAS mutációkat mutat, vagy olyanoknál, akiknek a RAS tumor státusza nem ismert. Klinikai vizsgálatok eredményei szerint a RAS mutációkat mutató tumorok esetében a haszon-kockázat egyensúly negatív. A FOLFOX4 kiegészítő kezelésekként alkalmazva, különösen ezeknél a betegeknél kedvezőtlen hatást észleltek a progressziómentes túlélési idő (PFS) és a teljes túlélési idő (OS) vonatkozásában (lásd 5.1 pont).

Hasonló eredményekről számoltak be akkor is, amikor a cetuximabot a XELOX és a bevacizumab kombinációjának (CAIRO2) kiegészítéseként alkalmazták. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban nem számoltak be a PFS-re vagy az OS-re kifejtett kedvező hatásról a vad típusú KRAS-sal rendelkező tumoros betegeknél sem.

Speciális betegcsoportok

Eddig csak megfelelő vese- és májfunkcióval rendelkező betegeknél történtek vizsgálatok (szérum-kreatinin \leq a normálérték felső határának másfélszerese, transzaminázok \leq a normálérték felső határának ötszöröse és bilirubin \leq a normálérték felső határának másfélszerese).

A cetuximabot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknél a következő laboratóriumi értékek közül egy vagy több előfordult:

- haemoglobin < 9 g/dl
- fehérvérsejtszám $< 3000/\text{mm}^3$
- abszolút neutrophilszám $< 1500/\text{mm}^3$
- thrombocytaszám $< 100\,000/\text{mm}^3$

A cetuximab colorectalis carcinomában történő sugárterápiával kombinált alkalmazásáról kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Gyermekek

A cetuximab hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Egy I. fázisú vizsgálat jelentése szerint nem azonosítottak újabb, biztonságossággal kapcsolatos jelzéseket pediátriai betegek vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Platina alapú kemoterápiával kombinálva a súlyos leukopenia vagy a súlyos neutropenia gyakorisága megnőhet, ami az egyedül alkalmazott platina alapú kemoterápiával összehasonlítva a fertőzőes szövődmények, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis megnövekedett arányához vezethet (lásd 4.4 pont).

Fluoropirimidinekkel összehasonlítva, ennek cetuximabbal történő együttes alkalmazásakor megnövekedhet a cardialis ischaemia (a myocardialis infarctust és a pangásos szívelégtelenséget is beleértve), valamint a kéz-láb szindróma (palmo-plantaris erythrodysaesthesia) gyakorisága.

Capecitabinnal és oxaliplatinnal (XELOX) kombinációban a súlyos diarrhoea gyakorisága megnőhet.

Egy hagyományos gyógyszerinterakciós vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy a cetuximab farmakokinetikai jellemzői nem változtak az egyszeri dózisu irinotekán (350 mg/testfelület-m²) egyidejű alkalmazását követően. Hasonlóképpen, az irinotekán farmakokinetikáját sem befolyásolta a cetuximabbal együtt történő alkalmazás.

Egyéb hivatalos humán interakciós vizsgálatot a cetuximabbal nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az EGFR szerepet játszik a magzati fejlődésben. Az állatokon végzett korlátozott számú megfigyelés arra utal, hogy a cetuximab átjut a placentán, amit más IgG₁-típusú antitestek esetén is megfigyeltek. Az állatkísérletek eredményei nem tártak fel teratogenitásra utaló bizonyítékokat. Azonban, a dózistól függően, nagyobb gyakorisággal figyeltek meg vetéléseket (lásd 5.3 pont). Nem állnak rendelkezésre megfelelő adatok terhes vagy szoptató anyákra vonatkozóan.

Az Erbitux kizárólag akkor adható terhességben vagy olyan nőknek, akik nem alkalmaznak megfelelő fogamzásgátlási módszert, ha a kezelés várható haszna az anyára nézve felülmúlja a magzatkárosodás lehetséges kockázatát.

Szoptatás

Javasolt, hogy az Erbitux-kezelés időtartama alatt, illetve az utolsó infúzió beadását követően még 2 hónapig az anya ne szoptasson, mert nem ismeretes, hogy a cetuximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy sem.

Termékenység

A cetuximab humán termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan nincsenek adatok. A férfi és női termékenységre kifejtett hatásokat nem vizsgálták formális állatkísérletek során (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. Amennyiben a beteg olyan, a kezeléssel összefüggő tüneteket tapasztal, melyek befolyásolják koncentrációképességét és válasz-készségét, javasolt, hogy ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépet addig, amíg e tünetek fennállnak.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A cetuximab főbb nemkívánatos hatásai a bőrreakciók, amelyek a betegek több mint 80%-ánál fordulnak elő; a hypomagnesaemia, amely a betegek több mint 10%-ánál fordul elő; és az infúzióval összefüggő reakciók, amelyek enyhétől a közepesen súlyosig terjedő tünetekkel a betegek több mint 10%-ában, súlyos tünetekkel a betegek több mint 1%-ában fordulnak elő.

A következőkben használt gyakoriságra vonatkozó terminológiára az alábbi definíciók érvényesek:

Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)

Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$)

A gyakoriság nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

A csillag (*) azt jelöli, hogy az adott mellékhatásról a táblázat alatt további információ található.

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hypomagnesaemia (lásd 4.4 pont).

Gyakori: dehydratio, különösen diarrhoea vagy mucositis következtében; hypocalcaemia (lásd 4.4 pont); anorexia, amely testtömegcsökkenéshez vezethet.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: fejfájás.

A gyakoriság nem ismert: asepticus meningitis.

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori: conjunctivitis.

Nem gyakori: blepharitis, keratitis.

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: mélyvénás trombózis.

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: tüdőembólia, interstitialis tüdőbetegség.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: diarrhoea, hányinger, hányás.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori: májenzimek (ASAT, ALAP, AP) szintjének emelkedése.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Nagyon gyakori: bőrreakciók*.

Nagyon ritka: Stevens-Johnson szindróma/toxicus epidermalis necrolysis.

A gyakoriság nem ismert: bőrléziók felülfertőződése*.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:	enyhe vagy közepesen súlyos, infúzióval összefüggő reakciók (lásd 4.4 pont); mucositis, amely egyes esetekben súlyos lehet. A mucositis orrvérzéshez vezethet.
Gyakori:	súlyos, infúzióval összefüggő reakciók, néhány esetben végzetes kimenetellel (lásd 4.4 pont); fáradtság.

További információk

Összességében nem észleltek klinikailag releváns különbséget a két nem között.

Bőrreakciók

Bőrreakciók a betegek több mint 80%-ánál kialakulhatnak, amelyek főként acne-szerű kiütés és/vagy -ritkábban - pruritus, száraz bőr, bőrhámlás, hypertrichosis vagy köröm-rendellenességek (pl. paronychia) formájában jelentkeznek. A bőrreakciók hozzávetőleg 15%-a súlyos, ideértve a bőrnekrozis egyedi eseteit is. A bőrreakciók többsége a kezelés első három hetében alakul ki, majd a kezelés befejezését követően rendszerint maradandó károsodás nélkül meggyógyul, amennyiben a dóziskorrekcióna vonatkozó ajánlást betartják (lásd 4.4 pont).

A cetuximab által okozott bőrlézió hajlamosabbá teheti a beteget a felülfertőzésekre (pl. a *S. aureus* által), amely újabb szövődményekhez, pl. cellulitishoz, erysipelashoz, vagy esetleg végzetes kimenetelű, staphylococcus okozta „leforrázott bőr” szindrómához, fasciitis necrotisanshoz, illetve szepszishez vezethet.

Kombinált kezelés

A cetuximab kemoterápiás szerekkel együtt történő alkalmazásakor figyelembe kell venni az adott készítmények kísérőiratait is.

Platina alapú kemoterápiával kombinálva a súlyos leukopenia vagy a súlyos neutropenia gyakorisága megnőhet, ami az egyedül alkalmazott platina alapú kemoterápiával összehasonlítva a fertőzőes szövődmények, mint például a lázas neutropenia, a pneumonia vagy a sepsis megnövekedett arányához vezethet (lásd 4.4 pont).

Fluoropirimidinnel összehasonlítva, ennek cetuximabbal történő együttes alkalmazásakor megnövekedhet a cardialis ischaemia (a myocardialis infarctust és a pangásos szívelégtelenséget is beleértve), valamint a kéz-láb szindróma (palmo-plantaris erythrodysaesthesia) gyakorisága.

A fej és a nyaki terület lokális sugárkezelésével kombinálva a további nemkívánatos hatások a sugárterápiára jellemző nemkívánatos hatások voltak (pl. mucositis, sugárdermatitis, dysphagia vagy leukopenia, főként lymphocytopenia formájában). Egy 424 betegen végzett randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatban valamivel nagyobb gyakorisággal jelentettek súlyos akut sugárdermatitist, mucositist, valamint későn jelentkező, a sugárkezeléssel összefüggő nemkívánatos hatásokat azoknál a betegeknél, akiknél a sugárkezelést cetuximabbal kombinálva alkalmazták, mint azoknál, akiknél a sugárkezelést önmagában alkalmazták.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre 400 mg/testfelület-m²-nél nagyobb egyszeri, illetve a 250 mg/testfelület-m²-t meghaladó heti dózis alkalmazásáról. A legfeljebb 700 mg/testfelület-m² nagyságú, kéthetente alkalmazott dózissal végzett klinikai vizsgálatokban tapasztalt biztonságossági profil megegyezett a 4.8 pontban leírt profillal.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, monoklonális antitestek, ATC kód: L01XC06.

Hatásmechanizmus

A cetuximab az epidermális növekedési faktor receptor (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) működését gátló specifikus IgG₁-típusú monoklonális kiméra antitest.

Az EGFR által közvetített jelátviteli mechanizmusok szerepet játszanak a sejt túlélésének irányításában, a sejtciklus progressziójában, az angiogenezisben, a sejtek migrációjában, a celluláris invázióban, illetve a metastasisok kialakulásában.

A cetuximab az endogén ligandoknál 5-10-szer nagyobb affinitással kötődik az EGFR-hez. A cetuximab megakadályozza az endogén EGFR-ligandok kötődését, ami a receptor működésének gátlásához vezet. Elindítja továbbá az EGFR internalizációját is, melynek eredményeképpen megtörténhet az EGFR down-regulációja. A cetuximab a citotoxikus immun-effektor sejteken keresztül is hat az EGFR-t expresszáló tumorsejtekre (antitest-függő sejt-mediált citotoxicitás, ADCC).

A cetuximab nem kötődik a HER-családba tartozó egyéb receptorokhoz.

A protoonkogén RAS (patkány szarkóma) fehérje terméke az EGFR központi *downstream* szignál-transzducere. A tumorokban az EGFR által aktivált RAS hozzájárul az EGFR által mediált megnövekedett proliferációhoz, túléléshez és a proangiogén faktorok termeléséhez.

A RAS a humán tumorokban az egyik leggyakrabban aktiválódott onkogéncsalád. A RAS gének bizonyos forrópontjain, a 2., 3. és 4. exonon bekövetkezett mutációi a RAS fehérjék EGFR jelátviteltől független, konstitutív aktivációját eredményezi.

Farmakodinámiás hatások

A cetuximab mind *in vitro*-, mind *in vivo* tesztekben gátolja a proliferációt, valamint apoptózist indukál EGFR-t expresszáló humán tumorsejtekben. A cetuximab *in vitro* gátolja a tumorsejtek angiogén faktorainak termelését, valamint akadályozza az endothel sejtek migrációját. A cetuximab *in vivo* gátolja a tumorsejtek angiogén faktorainak expresszióját, hatására mérséklődik a daganatos érújdonképződés, valamint az áttétek kialakulása.

Immunogenitás

A kiméra monoklonális antitestek osztály-specifikus hatása, hogy humán kiméra ellenes antitestek (HACA) termelődnek ellenük. A HACA termelődésére vonatkozóan jelenleg kevés adat áll rendelkezésre. Összességében a vizsgált betegek 3,4%-ánál találtak mérhető HACA-titert, az adott indikációban elvégzett vizsgálatok során 0%-tól 9,6%-ig terjedő incidencia-intervallumban. Eddig nem állnak rendelkezésre meggyőző adatok a HACA cetuximabra kifejtett neutralizáló hatására vonatkozóan. A HACA megjelenése nem korrelál sem a túlérzékenységi reakciók, sem a cetuximab más, nemkívánatos hatásainak előfordulásával.

Colorectalis carcinoma

A tumor-minták EGFR-expressziójának immunhisztokémiai kimutatásához diagnosztikus tesztet (EGFR pharmDx) használtak. A tumort abban az esetben tekintették EGFR-expresszálónak, ha találtak megfestődött sejtet. A klinikai vizsgálatok során a szűrésbe bevont, metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknek a tumorok hozzávetőleg 75%-a EGFR-pozitív volt, ezeket a betegeket így cetuximab-kezelésre alkalmasnak találták. A cetuximab hatásosságát és biztonságosságát olyan tumoros betegek esetén, akiknél nem mutattak ki EGFR-t, nem igazolták.

Vizsgálati adatok szerint a metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknek, akiknek aktiváló jellegű RAS-mutációjuk van, rendkívül kis esély van arra, hogy a cetuximab- vagy a kemoterápiával kombinált cetuximab-kezelés hatásosnak bizonyuljon, és a FOLFOX4-kezelés kiegészítéseként adva jelentős negatív hatást mutattak ki a progressziómentes túlélési időre (PFS) vonatkozóan.

A monoterápiában, illetve kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximabbal 5 randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatot, valamint több, ezeket kiegészítő vizsgálatot végeztek. Az 5 randomizált vizsgálatba összesen 3734 metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő beteget vontak be, akiknél megállapítható volt az EGFR-expresszió és akiknél az ECOG teljesítmény státusz-index ≤ 2 volt. A bevont betegek többségénél az ECOG teljesítmény státusz-index ≤ 1 volt. A cetuximab alkalmazása mindegyik vizsgálatban a 4.2 pontban leírtak szerint történt.

A KRAS 2. exon státuszt a cetuximab-kezelés prediktív faktorának tartották 4 randomizált és kontrollált vizsgálatban (EMR 62 202-013, EMR 62 202-047, CA225006 és CA225025). A KRAS mutációs státuszról 2072 beteg esetében volt adat. Az EMR 62 202-013 és az EMR 62 202-047 számú vizsgálatok számára további post-hoc elemzéseket végeztek, melyek során a RAS géneknek (NRAS és KRAS) a KRAS 2. exonján kívüli egyéb mutációit is meghatározták. Csak az EMR 62 202-007 vizsgálatban nem volt lehetséges a post-hoc analízis.

Továbbá, a kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab vizsgálatra került egy vizsgáló által kezdeményezett, randomizált, kontrollos, fázis III vizsgálat (COIN, *C*ontinuous chemotherapy plus cetuximab or *I*ntermittent chemotherapy) keretében. Ebben a vizsgálatban az EGFR-expresszió nem volt bevonási kritérium. A betegek körülbelül 81%-ának tumormintáiban retrospektív módon elemezték a KRAS-expressziót.

A FIRE-3 egy vizsgáló által szponzorált fázis III klinikai vizsgálat, melynek során az első vonalban alkalmazott cetuximab, illetve bevacizumab FOLFIRI kombinációk összehasonlítását végezték el áttétes, K-RAS 2. exonján vad típusú kolorektális daganatban (mCRC) szenvedő betegeknek. A KRAS gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb RAS génmutációk további post-hoc elemzéseit értékelték.

Kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab

- EMR 62 202-013: ez a randomizált vizsgálat a metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő, a metastasis tekintetében előzetesen nem kezelt betegeknek hasonlította össze a cetuximab-irinotekán kombinációt és infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsav kombinációt (FOLFIRI) együtt alkalmazó kezelést (599 beteg) a csak ugyanezen kemoterápiás szerekből álló kezeléssel (599 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS státuszra értékelhető betegpopulációban 63%-ot tett ki. A RAS státusz értékeléséhez a KRAS-génen vad típusú 2. exonnal rendelkező populáción (65%) belüli összes értékelhető tumormintából meghatározták a KRAS gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb mutációkat. A RAS mutáns populációt a KRAS gén 2. exonját érintő mutációkkal, valamint az ezeken felül azonosított RAS mutációkkal rendelkező betegek alkotják.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS (vad típusú) populáció		RAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz FOLFIRI (N=178)	FOLFIRI (N=189)	Cetuximab plusz FOLFIRI (N=246)	FOLFIRI (N=214)
OS				
hónap, medián (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)
relatív hazard (95% CI)	0,69 (0,54; 0,88)		1,05 (0,86; 1,28)	
p-érték	0,0024		0,6355	
PFS				
hónap, medián (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)
relatív hazard (95% CI)	0,56 (0,41; 0,76)		1,10 (0,85; 1,42)	
p-érték	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)
esélyhányados (95% CI)	3,1145 (2,0279; 4,7835)		0,8478 (0,5767; 1,2462)	
p-érték	<0,0001		0,3970	

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; FOLFIRI = irinotekán + infúzióban adott 5-FU/FA; ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő

EMR 62 202-047: ez a randomizált vizsgálat a metastasist adó colorectalis carcinómában szenvedő, a metastasis tekintetében előzetesen nem kezelt betegéknél hasonlította össze a cetuximab-oxaliplatin kombinációt folyamatos infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsavval (FOLFOX4) együtt alkalmazó kezelést (169 beteg) a csak ugyanezen kemoterápiás szerekből álló kezeléssel (168 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS státuszra értékelhető betegpopulációban 57%-ot tett ki. A RAS státusz értékeléséhez a KRAS génen vad típusú 2. exonnal rendelkező populáción belüli összes értékelhető tumormintából meghatározták a KRAS-gén 2. exonját érintő mutáción kívüli egyéb mutációkat. A RAS mutáns populációt a KRAS-gén 2. exonján mutációkkal, valamint az ezeken felül azonosított RAS mutációkkal rendelkező betegek alkotják.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS (vad típusú) populáció		RAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz FOLFOX4 (N=38)	FOLFOX4 (N=49)	Cetuximab plusz FOLFOX4 (N=92)	FOLFOX4 (N=75)
OS				
hónap, medián (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)
relatív hazard (95% CI)	0,94 (0,56; 1,56)		1,29 (0,91; 1,84)	
p-érték	0,8002		0,1573	
PFS				
hónap, medián (95% CI)	12,0 (5,8; NB)	5,8 (4,7; 7,9)	5,6 (4,4; 7,5)	7,8 (6,7; 9,3)
relatív hazard (95% CI)	0,53 (0,27; 1,04)		1,54 (1,04; 2,29)	
p-érték	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)
esélyhányados (95% CI)	3,3302 (1,375; 8,172)		0,580 (0,311; 1,080)	
p-érték	0,0084		0,0865	

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; FOLFOX4 = oxaliplatin + folyamatos infúzióban adott 5-FU/FA; ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő; NB = nem becsülhető

A terápia cetuximabbal történő kiegészítése esetén kedvezőtlen hatást figyeltek meg a RAS-mutációval rendelkező populáció esetében.

- COIN: ez egy nyílt, 3 karos, randomizált vizsgálat, melyet 2445, inoperábilis metasztatikussal vagy lokoregionális colorectalis carcinomában szenvedő, a metasztatikussal betegség miatt előzőleg kezelésben nem részesült beteg bevonásával végeztek, és amelyben összehasonlították az oxaliplatin plusz fluoropirimidinek (infúzióban adott 5-fluorouracil/folinsav [OxMdG] vagy kapecitabin [XELOX]) cetuximabmal alkalmazott kombinációját a csak ugyanezen kemoterápiás szerek egyikéből álló kezelésekkel. A harmadik vizsgálati karon intermittáló OxMdG- vagy XELOX-kezelést folytattak, cetuximab nélkül. A XELOX-kezelés és a harmadik kísérleti kar eredményei nincsenek bemutatva.

A betegek körülbelül 81%-ának tumormintáiban retrospektív módon elemezték a KRAS-expressziót, és az eredmények szerint a KRAS 55%-ban vad típusú volt. Ezek közül 362 beteg kapott cetuximabot és oxaliplatin plusz fluoropirimidinek (117 beteg OxMdG-t és 245 beteg XELOX-ot), és 367 beteg kapott oxaliplatin plusz fluoropirimidinek önmagában (127 beteg OxMdG-t és 240 beteg XELOX-ot). A KRAS mutációval rendelkező populációból 297 beteg kapott cetuximabot és oxaliplatin plusz fluoropirimidinek (101 beteg OxMdG-t és 196 beteg XELOX-ot), és 268 beteg kapott oxaliplatin plusz fluoropirimidinek önmagában (78 beteg OxMdG-t és 190 beteg XELOX-ot).

Az OxMdG-kezelésre vonatkozó, a vizsgálat által generált hatásossági eredményeket az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	KRAS vad típusú populáció		KRAS mutáns populáció	
	Cetuximab plusz OxMdG (N=117)	OxMdG (N=127)	Cetuximab plusz OxMdG (N=101)	OxMdG (N=78)
OS				
hónap, medián	16,3	18,2	13,1	14,6
(95% CI)	(10,3; 2,2)	(9,8; 27,5)	(8,0; 23,9)	(9,5; 22,0)
relatív házárd (95% CI)	0,93 (0,72; 1,19)		0,99 (0,75; 1,30)	
p-érték	0,617		0,931	
PFS				
hónap, medián	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)
relatív házárd (95% CI)	0,77 (0,59; 1,01)		1,05 (0,77; 1,41)	
p-érték	0,056		0,78	
Legjobb globális választási arány				
%	68	59	47	51
(95% CI)	(58; 76)	(50; 68)	(37; 57)	(40; 63)
esélyhányados (95% CI)	1,44 (0,85; 2,43)		0,83 (0,46; 1,49)	
p-érték	0,171		0,529	

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; OxMdG = oxaliplatin + infúzióban adott 5-FU/FA; OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő

A cetuximabot a XELOX-kezeléssel kombinálva kapó betegeknél, az időfüggő végpontok tekintetében nem lehetett kimutatni olyan tendenciát, amely klinikai előnyt mutatott volna.

A kapecitabin vagy oxaliplatin adagolás tekintetében jelentős dóziscsökkentések és késések voltak, elsősorban a cetuximabot tartalmazó kar betegeinél előforduló diarrhoea nagyobb gyakorisága miatt. Továbbá, jelentősen kevesebb cetuximabmal kezelt beteg kapott második vonalbeli kezelést.

FIRE-3 (Cetuximab első vonalbeli kombinációja FOLFIRI-vel): A FIRE-3 vizsgálat egy multicentrikus, randomizált, fázis III vizsgálat volt, melynek során fej-fej mellett vizsgálták a cetuximabmal, illetve a bevacizumabmal kombinált 5-FU, folinsav és irinotekán (FOLFIRI) terápiát a KRAS génen vad típusú 2. exonnal rendelkező, metasztatikussal colorectalis carcinomában (mCRC) szenvedő betegeknél. A RAS-státusz 407, a KRAS génen vad típusú

2. exonnal rendelkező beteg tumormintájában volt értékelhető, ami a KRAS génen vad típusú 2. exonnal rendelkező teljes betegpopuláció (592 beteg) 69%-át tette ki. Közülük 342 betegnek volt vad típusú RAS génnel rendelkező tumora, míg a RAS gén mutációit 65 betegnél észlelték. A RAS mutáns populáció – amely tartalmazza ezt a 65 beteget azzal a 113, a KRAS génen mutáns 2. exonnal rendelkező beteggel együtt, akik a vizsgálatba való bevonás előtt kezelésben részesültek – a KRAS-génen vad típusú 2. exont hordozó mCRC-ban szenvedő betegekre korlátozódik.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	RAS vad típusú populáció		RAS mutáns populáció	
	Cetuximab plusz FOLFIRI (N=171)	Bevacizumab plusz FOLFIRI (N=171)	Cetuximab plusz FOLFIRI (N=92)	Bevacizumab plusz FOLFIRI (N=86)
OS				
hónap, medián	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)
relatív házárd (95% CI)	0,70 (0,53; 0,92)		1,09 (0,78; 1,52)	
p-érték	0,011		0,60	
PFS				
hónap, medián	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)
relatív házárd (95% CI)	0,93 (0,74; 1,17)		1,31 (0,96; 1,78)	
p-érték	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)
esélyhányados (95% CI)	1,28 (0,83; 1,99)		0,59 (0,32; 1,06)	
p-érték	0,32		0,097	

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; FOLFIRI = irinotekán + infúzióban adott 5-FU/FA; ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő

A CALGB/SWOG 80405 vizsgálat vad típusú KRAS-génnel rendelkező populációjában (n=1137) egy időközi elemzés alapján nem sikerült igazolni a kemoterápia mellett alkalmazott cetuximab előnyét a kemoterápia mellett alkalmazott bevacizumabéhoz képest. A vad típusú RAS-gént hordozó populáción végzendő elemzések szükségesek ahhoz, hogy ezeket az adatokat megfelelően lehessen értékelni.

- CA225006: ez a randomizált vizsgálat metastasist adó colorectalis carcinomában szenvedő, előzetesen oxaliplatinnal és fluoropirimidinnel kezelt betegeknél hasonlította össze a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kombinációs kezelést (648 beteg) az irinotekán-monoterápiával (650 beteg). A betegség előrehaladását követően a csak irinotekánt kapó betegek 50%-ánál kezdtek kezelést EGFR-t célzó szerekkel.

A teljes populációban, a KRAS-státusztól függetlenül, a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kezelés (648 beteg) és az irinotekán-monoterápia (650 beteg) eredményeinek összehasonlítása a következőket eredményezte: a medián teljes túlélési idő (OS) 10,71 vs. 9,99 hónap (relatív házárd: 0,98); medián progressziómentes túlélési idő (PFS) 4,0 vs. 2,6 hónap (relatív házárd: 0,69); és az objektív válaszarány (ORR) 16,4% vs. 4,2%.

A KRAS-státusz vonatkozásában csak a betegek 23%-ának esetében állt rendelkezésre tumorminta (300 beteg az 1298-ból). A KRAS szempontjából elemzett populáció 64%-ában (192 beteg) a tumor vad KRAS típusú volt, míg 108 beteg esetében észleltek KRAS-mutációkat. Ezen adatok alapján, és mivel a képkövetési adatok független vizsgálata nem történt meg, a mutációs státuszra vonatkozó eredmények nem értékelhetők.

- EMR 62 202-007: ez a randomizált vizsgálat olyan metastasiszt adó colorectalis carcinomában szenvedő betegeknél hasonlította össze a cetuximabbal és irinotekánnal végzett kombinációs kezelést (218 beteg) a cetuximab-monoterápiával (111 beteg), akiknél a vizsgálatba való bevonást megelőzően utolsó kezelésként elvégzett irinotekán alapú terápia a metastasisos betegség tekintetében sikertelennek bizonyult.

A cetuximab irinotekánnal való együttes adása a cetuximab monoterápiás alkalmazásával szemben a betegség előrehaladásának teljes kockázatát 46%-kal csökkentette és szignifikánsan növelte az objektív válaszarányt. A randomizált vizsgálatban a teljes túlélési idő nem volt statisztikailag szignifikáns, azonban az utánkövetés idején alkalmazott kezelés során (follow-up treatment) a vizsgálatban csak cetuximabbal kezelt karba tartozó betegek megközelítőleg 50%-a a betegség előrehaladása során cetuximab és irinotekán kombinált kezelést kapott, amely befolyásolhatta a teljes túlélési időt.

A cetuximab monoterápiaként alkalmazva

- CA225025: ez a randomizált vizsgálat metastasiszt adó colorectalis carcinomában szenvedő, előzetesen oxaliplatinnal, irinotekánnal és fluoropirimidinnel kezelt betegeknél hasonlította össze a legjobb tüneti kezelést (*best supportive care*, BSC) mellett végzett cetuximab-kezelést (287 beteg) a legjobb tüneti kezeléssel (285 beteg). A vad típusú KRAS tumorban szenvedő betegek aránya a KRAS státuszra értékelhető betegpopulációban 58%-ot tett ki.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	KRAS (vad típusú) populáció		KRAS (mutáns) populáció	
	Cetuximab plusz BSC (N=117)	BSC (N=113)	Cetuximab plusz BSC (N=81)	BSC (N=83)
OS				
hónap, medián	9,5	4,8	4,5	4,6
(95% CI)	(7,7; 10,3)	(4,2; 5,5)	(3,8; 5,6)	(3,6; 5,5)
relatív házárd (95% CI)	0,552 (0,408; 0,748)		0,990 (0,705; 1,389)	
p-érték	<0,0001		0,9522	
PFS				
hónap, medián	3,7	1,9	1,8	1,8
(95% CI)	(3,1; 5,1)	(1,8; 2,0)	(1,7; 1,8)	(1,7; 1,8)
relatív házárd (95% CI)	0,401 (0,299; 0,536)		1,002 (0,732; 1,371)	
p-érték	<0,0001		0,9895	
ORR				
%	12,8	0	1,2	0
(95% CI)	(7,4; 20,3)	(-)	(0,0; 6,7)	(-)
p-érték	<0,001		0,314	

BSC (*best supportive care*) = legjobb tüneti kezelés; CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány (teljes- vagy részleges remissziót mutató betegek); OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival time*) = progressziómentes túlélési idő

A fej és a nyak laphámsejtes carcinómája

Az EGFR-expresszió immunhisztokémiai kimutatását nem végezték el, mert a fej és a nyak laphámsejtes carcinómájában szenvedő betegek több mint 90%-ának EGFR expresszáló tumora van.

Sugárkezeléssel kombinálva alkalmazott cetuximab lokálisan előrehaladott betegség esetén

- EMR 62 202-006: ez a randomizált vizsgálat a fej és a nyak lokálisan előrehaladott laphámsejtes carcinómájában szenvedő betegeknél a cetuximabbal és sugárkezeléssel végzett kombinált kezelést (211 beteg) hasonlította össze a sugárkezelés-monoterápiával (213 beteg). A cetuximabot a sugárkezelés megkezdése előtt egy héttel kezdték el adni, és a 4.2 pontban leírt séma szerint adagolták a sugárkezelés végéig.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	Sugárkezelés plusz cetuximab (N=211)	Sugárkezelés önmagában (N=213)
Lokoregionális kontroll		
hónap, medián (95% CI)	24,4 (15,7; 45,1)	14,9 (11,8; 19,9)
relatív házárd (95% CI)		0,68 (0,52; 0,89)
p-érték		0,005
OS		
hónap, medián (95% CI)	49,0 (32,8; 69,5+)	29,3 (20,6; 41,4)
relatív házárd (95% CI)		0,73 (0,56; 0,95)
p-érték		0,018
medián utánkövetés, hónap	60,0	60,1
1 éves OS arány, % (95% CI)	77,6 (71,4; 82,7)	73,8 (67,3; 79,2)
2 éves OS arány, % (95% CI)	62,2 (55,2; 68,4)	55,2 (48,2; 61,7)
3 éves OS arány, % (95% CI)	54,7 (47,7; 61,2)	45,2 (38,3; 51,9)
5 éves OS arány, % (95% CI)	45,6 (38,5; 52,4)	36,4 (29,7; 43,1)

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; a '+' jel azt jelzi, hogy a felső határértéket nem érték el a statisztika számításakor

Ha a betegeknek a tumor stádiuma, a Karnofsky teljesítmény státusz (KPS)-indexe vagy az életkora alapján jó prognózisa volt, a sugárterápiához adott cetuximab haszna kifejezettebb volt. Olyan 65 éves vagy idősebb betegeknél, akik KPS-e ≤ 80 , klinikai haszon nem volt kimutatható.

A cetuximab kemo-sugárterápiás együttes alkalmazását ezidáig kielégítően nem vizsgálták. Ezért ezen kombináció haszon-kockázat aránya nem megállapított.

Platina alapú kemoterápiával kombinálva alkalmazott cetuximab recidív és/vagy metastasist adó betegség esetén

- EMR 62 202-002: ez a randomizált vizsgálat a cetuximab és a cisplatin vagy a carboplatin és infúzióban adott 5-fluorouracil kombinációját (222 beteg) hasonlította össze ugyanezzel az önmagában végzett a kemoterápiával (220 beteg) a fej és a nyak recidív és/vagy metastasist adó laphámsejtes carcinomájában szenvedő, kemoterápiával előzőleg nem kezelt betegeknél. A cetuximabbal kezelt karban a kezelés legfeljebb 6 ciklusból álló, cetuximabbal kombinált platina alapú kemoterápiát foglalt magába, amit a betegség progressziójáig cetuximabbal végzett fenntartó kezelés követett.

A vizsgálat hatásossági eredményeit az alábbi táblázat foglalja össze:

Változó / statisztika	Cetuximab plusz CTX (N=222)	CTX (N=220)
OS		
hónap, medián (95% CI)	10,1 (8,6; 11,2)	7,4 (6,4; 8,3)
relatív házárd (95% CI)		0,797 (0,644; 0,986)
p-érték		0,0362
PFS		
hónap, medián (95% CI)	5,6 (5,0; 6,0)	3,3 (2,9; 4,3)
relatív házárd (95% CI)		0,538 (0,431; 0,672)
p-érték		<0,0001
ORR		
% (95% CI)	35,6 (29,3; 42,3)	19,5 (14,5; 25,4)
p-érték		0,0001

CI (*confidence interval*) = konfidencia-intervallum; CTX = platina alapú kemoterápia, ORR (*objective response rate*) = objektív válaszarány; OS (*overall survival time*) = teljes túlélési idő; PFS (*progression-free survival*) = progressziómentes túlélési idő

Ha a betegeknek a tumor stádiuma, a Karnofsky teljesítmény státusz-indexe vagy az életkora alapján jó prognózisa volt, a platina alapú kemoterápiához adott cetuximab haszna kifejezettebb volt. Olyan 65 éves vagy idősebb betegeknél, akik KPS-e ≤ 80 , a teljes túlélési időben, szemben a progressziómentes túlélési idővel, előny nem volt kimutatható.

Gyermekek

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a cetuximab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a következő indikációkban: a colon és a rectum adenocarcinómája, valamint oropharyngealis, laryngealis vagy nasalis epithelialis carcinomák (kivéve a nasopharyngeális carcinomát vagy lymphoepitheliomát, lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A cetuximab farmakokinetikáját olyan klinikai vizsgálatokban tanulmányozták, ahol a cetuximabot vagy monoterápiában adták, vagy kemoterápiával illetve sugárkezeléssel kombinációban alkalmazták. Az intravénás infúzióban adott cetuximab dózisfüggő farmakokinetikát mutatott a heti 5-500 mg/testfelület-m² dózistartományban.

A cetuximab kezdő dózisének (400 mg/testfelület-m²) alkalmazása során az átlagos megoszlási térfogat hozzávetőleg azonos volt a teljes vaszkuláris térfogattal (2,9 l/m²; 1,5-6,2 l/m² tartományban). A C_{max} átlagos értéke (± standard deviatio) 185±55 mikrogramm/ml, az átlagos clearance-érték pedig 0,022 l/h/testfelület-m² volt. A cetuximab eliminációs felezési ideje hosszú, a céldózist alkalmazva 70-100 óra.

A cetuximab szérum-koncentrációja - monoterápiában adva - 3 hét kezelés után ért el tartós szintet. A cetuximab átlagos csúcskoncentrációja 155,8 mikrogramm/ml volt a 3. héten, 151,6 mikrogramm/ml volt a 8. héten, míg az ezeknek sorrendben megfelelő átlagos legalacsonyabb koncentrációk értéke 41,3 mikrogramm/ml, illetve 55,4 mikrogramm/ml volt. Egy olyan vizsgálatban, ahol a cetuximabot irinotekánnal kombinációban adták, a cetuximab legalacsonyabb szintjeinek átlaga a 12. héten 50,0 mikrogramm/ml, míg a 36. héten 49,4 mikrogramm/ml volt.

Eddig számos olyan anyagcsere-utat leírtak, mely szerepet játszhat az antitestek metabolizmusában. Ezek közül mindegyikben lezajlik az antitest biodegradációja kisebb molekulákká, pl. kisebb peptidekké vagy aminosavakká.

Farmakokinetika speciális betegcsoportokban

Egy, az összes klinikai vizsgálatot érintő integrált analízis kimutatta, hogy a cetuximab farmakokinetikai jellemzőire nem volt hatással sem a rassz, sem az életkor, sem a nemi hovatartozás, sem pedig a vese- vagy a májműködés.

Eddig csak megfelelő vese- és májfunkcióval rendelkező betegeknél történtek vizsgálatok (szérum-kreatinin ≤ a normálérték felső határának másfélszerese, transzaminázok ≤ a normálérték felső határának ötszöröse és bilirubin ≤ a normálérték felső határának másfélszerese).

Gyermekek

Refrakter szolid tumorban szenvedő gyermekbetegekkel (1-18 éves) végzett I. fázisú vizsgálatban a cetuximabot irinotekánnal kombinációban alkalmazták. A farmakokinetikai eredmények összehasonlíthatóak voltak a felnőttek esetében kapottakkal.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Cynomolgus majmokon végzett toxicitási vizsgálatokban (egy krónikus, ismételt dózistoxicitási vizsgálatban és egy embriofetalis fejlődési vizsgálatban) a dózisfüggő bőrelváltozások voltak a leglényegesebb megfigyelések. Ezek az embereknél használt gyógyszer adagoknak megfelelő dózisok alkalmazásakor kezdtek mutatkozni.

Egy Cynomolgus majmokon végzett embriofetalis toxicitási vizsgálat nem mutatott ki teratogenitásra utaló jeleket. Azonban a vetélések gyakoriságának dózisfüggő növekedése volt megfigyelhető.

A hagyományos – genotoxicitásra és a lokális toleranciára vonatkozó – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok, ideértve az előírt infúziós alkalmazástól eltérő módon történő véletlen beadást is, azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A cetuximabbal nem végeztek hagyományos állatkísérleteket sem a karcinogenitási potenciál megállapítására, sem a férfi- és női fertilitásra kifejtett hatásra.

Kemoterápiás gyógyszerek és a cetuximab együttes alkalmazásával kapcsolatban toxicitási vizsgálatokat nem végeztek.

Eddig nem állnak rendelkezésre nem klinikai adatok a cetuximab sebgyógyulásra kifejtett hatásáról. Ugyanakkor, preklinikai sebgyógyulási modellben kimutatták, hogy az EGFR-szelektív tirozin-kináz inhibitorok késleltetik a sebgyógyulást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Glicin
Poliszorbát 80
Citromsav monohidrát
Nátrium-hidroxid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Az Erbitux 5 mg/ml kémiai és fizikai funkcionális stabilitását 48 órán keresztül őrizte meg 25°C-on, amennyiben az oldat elkészítése a 6.6 pontban leírtak szerint történt.

Az Erbitux sem antimikrobás tartósítószer, sem bakteriosztatikus anyagot nem tartalmaz. Mikrobiológiai szempontból a készítményt felbontás után azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználó felelős a felhasználást megelőző tárolásért annak időtartamára és körülményeire nézve is, mely rendszerint nem haladhatja meg a 24 órát 2°C és 8°C közötti hőmérsékleten, kivéve, ha a felbontás kontrollált és validált aseptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

A felbontás utáni tárolásra vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml vagy 100 ml oldat injekciós üvegben (I. típusú üveg), halobutil gumidugóval és alumínium/polipropilén biztosítógyűrűvel ellátva.
Kiszerelésenként 1 injekciós üveg.

Nem feltétlenül mindegyik injekciós üveg kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Erbitux cseppinfúzió formájában, illetve infúziós- vagy injekciós pumpával adagolva alkalmazható. Más infúzióktól elkülönítve, külön szereléssel bekötve kell adni, majd az infúzió befejezésekor a szerelést steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell mosni.

Az Erbitux 5 mg/ml kompatibilis

- polietilén- (PE), etil-vinilacetát- (EVA) vagy polivinil-klorid (PVC)-zsákokkal,
- polietilén- (PE), poliuretán- (PUR), etil-vinilacetát- (EVA), hőre lágyuló poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós szettekkel,
- injekciós pumpára csatlakoztatható polipropilén (PP) fecskendővel.

Az infúzió elkészítése közben ügyelni kell az aszeptikus környezet biztosítására.

Az Erbitux 5 mg/ml-t a következőképpen kell elkészíteni:

- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal hígítva): vegyen elő egy megfelelő nagyságú, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós zsákot. Számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Távolítsa el az infúziós zsákból egy megfelelő túvel ellátott fecskendővel a kellő mennyiségű nátrium-klorid oldatot. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot a már előkészített zsákba, és ismétlje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelést és töltsse fel a hígított Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. A készítményt cseppinfúzió formájában, vagy infúziós pumpával adagolva adja be. Állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően.
- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (hígítatlan állapotban): számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt (legalább 50 ml), csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot egy steril, üres tartályba vagy zsákba, és ismétlje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelést és töltsse fel Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. Állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően.
- Injekciós pumpával alkalmazva: számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Távolítsa el a tűt és helyezze a fecskendőt az injekciós pumpába. Csatlakoztassa az infúziós szerelést a fecskendőhöz, állítsa be és ellenőrizze a sebességet a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően, majd indítsa el az infúziót, miután a szerelést feltöltötte Erbitux-szal vagy steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Szükség esetén ismétlje ezt mindaddig, amíg a kiszámított teljes mennyiség beadásra nem került.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/04/281/003

EU/1/04/281/005

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2004. június 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Németország

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Merck KGaA
Frankfurter Straße 250
64293 Darmstadt
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések

A forgalomba hozatali engedély jogosultja az erre a termékre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista) szerinti követelményeknek megfelelően köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Ha az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés és a frissített kockázatkezelési terv benyújtásának időpontja egybeesik, azokat egyidőben be lehet nyújtani.

Frissített kockázatkezelési tervet 2014. március 31-re kell benyújtani.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió
Cetuximab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy darab 20 ml-es injekciós üveg 100 mg cetuximabot tartalmaz (5 mg/ml).
Egy darab 100 ml-es injekciós üveg 500 mg cetuximabot tartalmaz (5 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, citromsav monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos infúzió
Egy db 100 mg/20 ml-es injekciós üveg
Egy db 500 mg/100 ml-es injekciós üveg.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió
Cetuximab
Intravénás alkalmazás.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg/20 ml
500 mg/100 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Németország

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió Cetuximab

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Erbitux és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Erbitux alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Erbituxot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Erbituxot tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Erbitux és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Erbitux?

Az Erbitux cetuximabot, egy monoklonális antitestet tartalmaz. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, melyek kifejezetten felismernek és hozzákötődnek más, különleges fehérjékhez, az ún. antigénekhez. A cetuximab az ún. epidermális növekedési faktor receptorhoz (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) kötődik: egy antigénhez, mely bizonyos ráksejtek felszínén található. Az EGFR a RAS nevű fehérjéket aktiválja. A RAS fehérjék fontos szereppel bírnak az EGFR-útvonalban, azaz egy olyan komplex jelátviteli kaszkádban, amely a rák kialakulásában és a betegség súlyosbodásában játszik szerepet. E kötődés eredményeképpen a ráksejt a továbbiakban nem tudja fogadni a növekedéséhez, fejlődéséhez és áttétképzéséhez szükséges üzeneteket.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Erbitux?

Az Erbitux kétféle rák kezelésére használható:

- áttétes vastagbél-daganat. Ezeknél a betegeknél az Erbituxot önmagában, vagy egyéb rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.
- a fej és a nyak egy bizonyos fajta rákja (laphámsejtes rák). Ezeknél a betegeknél az Erbituxot sugárterápiával vagy más rákellenes gyógyszerekkel kombinálva alkalmazzák.

2. Tudnivalók az Erbitux alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Erbituxot

Ne alkalmazza az Erbituxot, ha bármikor súlyos túlérzékenységi (allergiás) reakciója volt a cetuximabra.

Az áttétes vastagbél-daganat kezelésének megkezdése előtt a kezelőorvosa meg fogja vizsgálni az Ön rákos sejtjeit, hogy azok a RAS normális (vad típusú) vagy mutáns formáját tartalmazzák-e. Nem kaphatja az Erbituxot oxaliplatint tartalmazó rákellenes kezeléssel kombinációban, amennyiben a megvizsgált rákos sejtjei a RAS mutáns formáját tartalmazzák.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Erbitux alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi információk közül bármi nem érthető.

Az Erbitux infúzióval összefüggő mellékhatásokat okozhat. Ezek a reakciók allergiás természetűek is lehetnek. Kérjük, a részletekkel kapcsolatban olvassa el „Az infúzióval összefüggő mellékhatások” fejezetet a 4. pontban, mert ezek a reakciók Önre nézve súlyos következményekkel járhatnak, az életveszélyes állapotokat is ideértve. Ezek a mellékhatások általában az infúzió adása során, vagy az azt követő 1 órában lépnek fel, de esetenként ezt az időszakot követően is jelentkezhetnek. Annak érdekében, hogy ezeknek a hatásoknak a korai jelei felismerésre kerüljenek, az Ön állapotát rendszeresen ellenőrizni kell minden Erbitux infúzió beadása közben, és azt követően még legalább 1 órán keresztül.

Nagyobb a súlyos allergiás reakciók jelentkezésének valószínűsége, ha Ön allergiás a vörös húsokra vagy a kullancscsípésre, illetve ha pozitívak lettek bizonyos ellenanyagokkal kapcsolatos eredményei (egy vizsgálat mutatja ki). Kezelőorvosa meg fogja Önnel beszélni a megfelelő intézkedéseket.

Az Erbitux használatakor jelentkezhetnek bőrt érintő mellékhatások. A kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szüksége van-e bármilyen megelőző intézkedésre vagy korai kezelésre. A részletekkel kapcsolatban kérjük, olvassa el a 4. pontban található, „A bőrt érintő mellékhatások” című részt is, mivel némely bőrreakció súlyos következményekkel járhat, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

Ha Önnek szívproblémája van, akkor kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy kaphat-e Erbituxot egyéb rákellenes gyógyszerekkel kombinálva, különösen akkor, ha Ön 65 éves vagy idősebb.

Az Erbitux használatakor jelentkezhetnek szemet érintő mellékhatások. Kérjük, tájékoztassa a kezelőorvosát, ha hirtelen kialakuló vagy súlyosbodó látásproblémája van, úgymint homályos látás, szemfájás, szemvörösség és/vagy súlyos szemszárazság, vagy ha korábban volt már ilyen problémája, illetve ha kontaktlencsét visel. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy kell-e emiatt szakorvoshoz fordulnia.

Ha Ön az Erbituxot platina tartalmú rákellenes gyógyszerekkel kombinálva kapja, valószínűbb, hogy a fehérvérsejtjeinek száma lecsökken. Kezelőorvosa ellenőrizni fogja az Ön vérképét és az általános állapotát, hogy felismerje a fertőzés jeleit (lásd még „Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás során” a 4. pontban).

Ha Ön az Erbituxot egyéb rákellenes gyógyszerekkel, például fluoropirimidinnel együtt kapja, nagyobb a valószínűsége, hogy olyan szívproblémákat tapasztal, amelyek életveszélyesek lehetnek. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy szüksége van-e különleges felügyeletre (lásd még 4. pontban: „Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás esetén”).

Gyermekek és serdülők

Az Erbituxnak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása.

Egyéb gyógyszerek és az Erbitux

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség

Amennyiben terhes, vagy nem alkalmaz megbízható fogamzásgátló módszert (ha nem biztos ezt illetően, kérdezze meg kezelőorvosát), közölje azt kezelőorvosával. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel az Erbitux ezen helyzetekben való alkalmazásának kockázatait és előnyeit.

Szoptatás

Az Erbitux-kezelés teljes időtartama alatt és az utolsó adag infúzió befejezését követően még két hónapig Ön nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt tilos gépjárművet vezetni és a gépekkel munkát végezni, ha olyan tüneteket észlel, melyek a kezeléssel összefüggnek és befolyásolják koncentráció- és reakcióképességét.

3. Hogyan kell alkalmazni az Erbituxot?

A daganatellenes gyógyszerek használatában jártas szakorvos felügyeli az Önnél alkalmazott Erbitux kezelést. Az Ön állapotát rendszeresen ellenőrizni fogják minden infúziós kezelés alatt, illetve annak befejezése után még legalább 1 órán keresztül annak érdekében, hogy az infúzióval összefüggő lehetséges mellékhatásokat felismerhessék.

A kezelés előtt

Az első adagot megelőzően Ön egy allergia-elleni gyógyszert kap azért, hogy csökkentsék az allergiás reakció előfordulási kockázatát. Kezelőorvosa dönt arról, hogy ez az előkezelés a további adagok alkalmazása előtt is szükséges lesz-e.

Adagolás és alkalmazás

Az Erbituxot rendszerint vénás infúzióban adják, heti 1 alkalommal. A kezelőorvos ki fogja számítani az Ön megfelelő Erbitux adagját, mivel az függ az Ön testfelületének nagyságától. Az első adagot (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül, legfeljebb 5 mg/perc infúziós sebességgel. Minden ezt követő infúziós adagot (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

Az Erbitux infúzió elkészítésére vonatkozó részletes útmutatás - kezelőorvosa vagy gondozását végző egészségügyi szakember részére - ennek a betegtájékoztatónak a végén található (lásd „Felhasználási útmutató”).

A kezelés időtartama

Az Erbituxot rendszerint infúzióban adják, heti 1 alkalommal. A kezelés időtartama függhet az Ön betegségétől, és egyénenként is változó lehet, ezért kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy mennyi ideig kapja az Erbituxot.

Az Erbitux kombinációja egyéb rákellenes kezeléssel

Ha az Erbituxot egyéb rákellenes gyógyszerekkel együtt kapja, akkor ezeket a gyógyszereket az Erbitux-infúzió befejezését követő legalább 1 óra elteltével szabad csak alkalmazni.

Ha az Erbituxot sugárterápia mellett kapja, az Erbitux-kezelést rendszerint a sugárkezelés előtt egy héttel kezdik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az Erbitux legfőbb mellékhatásai az infúzióval összefüggő mellékhatások és a bőrt érintő mellékhatások:

Az infúzióval összefüggő mellékhatások

100 kezelt beteg közül több mint 10-nél előfordulhat valamilyen, az infúzióval kapcsolatos mellékhatás; 100 kezelt beteg közül több mint 1-nél ezek a mellékhatások súlyosak is lehetnek. Ezen reakciók allergiás jellegűek is lehetnek. Ezek a mellékhatások általában az infúzió adása során, az azt követő 1 órában lépnek fel vagy esetenként ezt az időszakot követően jelentkeznek.

Az **enyhe vagy közepesen súlyos, az infúzióval összefüggő mellékhatások** közé tartoznak:

- láz
- hidegrázás
- szédülés
- légzési nehézség

Ha ezen tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, a lehető leggyorsabban értesítse kezelőorvosát. Kezelőorvosa fontolóra veheti az Erbitux-infúzió sebességének csökkentésével kezelni ezeket a tüneteket.

A **súlyos, az infúzióval összefüggő mellékhatások** közé tartoznak:

- súlyos légzési nehézség, mely hirtelen lép fel
- csalánkiütés
- ájulás
- mellkasi fájdalom (a szívével kapcsolatos mellékhatások tünete)

Ha ezen tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél, azonnal értesítse kezelőorvosát. Ezek a tünetek súlyos következményekkel járhatnak, ritka esetben életveszélyesek is lehetnek, és azonnali kezelőorvosi beavatkozást igényelhetnek. Az Erbitux kezelést ilyenkor le kell állítani.

A bőrt érintő mellékhatások

100 kezelt beteg közül több mint 80-nál előfordulhat valamilyen, a bőrt is érintő mellékhatás. 100 beteg közül mintegy 15-nél ezek a bőrreakciók súlyosak is lehetnek. Ezeknek a mellékhatásoknak a többsége a kezelés első három hetében alakul ki, és általában megszűnik az Erbitux-kezelés befejezését követően.

A bőrt érintő főbb mellékhatások közé tartoznak:

- akne-szerű elváltozások
- viszketés
- száraz bőr
- hámló bőr
- túlzott szőrnövekedés
- köröm-rendellenességek, például a körömágy gyulladás.

Nagyon ritka esetekben (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érint) előfordulhat hólyagos vagy hámló bőrelváltozás, amely a „Stevens-Johnson-szindróma” nevű súlyos bőrreakció jele lehet. **Amennyiben ilyen tüneteket tapasztal, azonnal keresse fel kezelőorvosát,** mivel ezek a tünetek súlyos következményekkel járhatnak, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

Ha azt észleli, hogy a bőrén kiterjedt területen más elváltozások vannak, a lehető leggyorsabban értesítse kezelőorvosát, mert előfordulhat, hogy meg kell változtatni az Erbitux adagolását vagy az infúziók adása közti időtartamot. Kezelőorvosa dönti majd el, hogy le kell-e állítani a kezelést, ha a bőrreakciók több adagsökkentést követően is megjelennek.

Ha azt észleli, hogy bőre érintett területének állapota rosszabbodik, azonnal értesítse kezelőorvosát, főleg, ha fertőzésre utaló általános tünetek is fellépnek, mint pl. láz vagy fáradtság. Ezek a tünetek bőrfertőzés jelei lehetnek, amely súlyos következményekkel járhat, az életveszélyes állapotokat is ideértve.

A tüdővel kapcsolatos mellékhatások

Nem gyakori esetekben (100 betegből legfeljebb 1 beteget érint) előfordulhat a tüdőszövet gyulladása (intersticiális tüdőbetegség), amely súlyos következményekkel járhat, beleértve életveszélyes állapotok kialakulását is.

Ha olyan tüneteket észlel, mint a nehézlégzés megjelenése vagy annak súlyosbodása, azonnal értesítse kezelőorvosát, különösen, ha ugyanakkor láza is van vagy köhög. Kezelőorvosa dönti majd el, hogy le kell-e állítani a kezelést.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érint)

- a bél, a száj és az orr nyálkahártyájának (egyes esetekben súlyos) gyulladása, amely néhány betegnél orrvérzéshez vezethet
- a vér magnéziumszintjének csökkenése
- bizonyos májenzimek szintjének emelkedése a vérben

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érint)

- fejfájás
- fáradékonyság
- a szem irritációja és vörösödése
- hasmenés
- kiszáradás, aminek oka a hasmenés vagy csökkent folyadékbevitel lehet
- hányinger
- hányás
- étvágytalanság, amely súlycsökkenéshez vezet
- a vér kalciumszintjének csökkenése

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érint)

- vérrögök a láb vénáiban
- vérrögök a tüdőben
- a szemhéj vagy a szem elülső részének gyulladása

Mellékhatások, amelyeknek nem ismert a gyakoriságuk (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- az agyhártya gyulladása (aszéptikus meningitisz)

Mellékhatások egyéb rákellenes kezeléssel való kombinált alkalmazás során

Ha az Erbituxot egyéb rákellenes gyógyszerrel kombinációban kapja, az Önnél esetlegesen fellépő mellékhatások némelyike összefüggésben lehet magával a gyógyszerkombinációval vagy az alkalmazott más gyógyszerekkel. Ezért feltétlenül olvassa el a többi gyógyszer betegtájékoztatóját is.

Ha Ön az Erbituxot platina tartalmú rákellenes gyógyszerekkel kombinálva kapja, valószínűbb, hogy a fehérvérsejtjeinek száma lecsökken. Ez fertőzések szövődményekhez vezethet, az életveszélyes állapotokat is ideértve, különösen ha Önnél bőrreakciók, a bél- és a szájnyálkahártya gyulladása vagy

hasmenés lép fel. **Ezért, ha fertőzésre utaló általános tünetek is fellépnek, mint pl. láz vagy fáradtság, azonnal értesítse kezelőorvosát.**

Ha az Erbituxot fluoropirimidineket tartalmazó rákellenes gyógyszerrel együtt kapja, valószínűbb, hogy tapasztalja ezen másik gyógyszer következő mellékhatásait:

- mellkasi fájdalom
- szívroham
- szívelégtelenség
- a tenyér vagy a talp vörössége és megduzzadása, mely a bőr hámlásához vezethet (kéz-láb szindróma).

Ha az Erbituxot sugárterápiával együtt kapja, az Önnél esetlegesen fellépő mellékhatások némelyike összefüggésben lehet ezen kombinációval, pl.:

- a bél- és a szájnyálkahártya gyulladása
- a sugárkezelés esetén jellemző bőrreakciók
- nyelési nehézség
- a fehérvérsejtek számának csökkenése.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Erbituxot tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.

Felbontás után az Erbituxot azonnal fel kell használni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Erbitux

- A készítmény hatóanyaga a cetuximab.
Az oldatos infúzió milliliterenként 5 mg cetuximabot tartalmaz.
Egy darab 20 ml-es injekciós üveg 100 mg cetuximabot tartalmaz.
Egy darab 100 ml-es injekciós üveg 500 mg cetuximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: nátrium-klorid, glicin, poliszorbát 80, citromsav-monohidrát, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen az Erbitux külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Erbitux 5 mg/ml oldatos infúzió 20 ml vagy 100 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegben kerül forgalomba.

Minden kiszerezési egység 1 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik injekciós üveg kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Merck KGaA
64271 Darmstadt
Németország

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag kezelőorvosoknak vagy más egészségügyi szakembereknek szólnak:

Felhasználási útmutató

Az Erbitux cseppinfúzió formájában, illetve infúziós- vagy injekciós pumpával adagolva alkalmazható. Mivel az Erbitux csakis 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal kompatibilis, nem keverhető semmilyen egyéb intravénásan alkalmazott gyógyszerrel. Más infúzióktól elkülönítve, külön szereléssel bekötve kell adni, majd az infúzió befejezésekor a szerelést steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval át kell mosni.

Az Erbitux 5 mg/ml kompatibilis

- polietilén- (PE), etil-vinilacetát- (EVA) vagy polivinil-klorid (PVC)-zsákokkal,
- polietilén- (PE), poliuretán- (PUR), etil-vinilacetát- (EVA), hőre lágyuló poliolefin (PO) vagy polivinil-klorid (PVC) infúziós szettekkel,
- injekciós pumpára csatlakoztatható polipropilén (PP) fecskendővel.

Az Erbitux 5 mg/ml kémiai és fizikai szempontból legfeljebb 48 órán keresztül marad stabil 25°C-on, amennyiben az oldat elkészítése az alábbiakban leírtak szerint történt. Ugyanakkor a készítményt azonnali felhasználásra szánják, mert sem antimikrobás tartósítószerrel, sem bakteriosztatikus anyagot nem tartalmaz. Az infúzió elkészítése közben ügyelni kell az aszeptikus környezet biztosítására. Az Erbitux 5 mg/ml-t a következőképpen kell elkészíteni:

- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal hígítva): vegyen elő egy megfelelő nagyságú, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) steril nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós zsákot. Számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Távolítsa el az infúziós zsákból egy megfelelő tüvel ellátott fecskendővel a kellő mennyiségű nátrium-klorid oldatot. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot a már előkészített zsákba, és ismétlje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelést és töltsse fel a hígított Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. A készítményt cseppinfúzió formájában, vagy infúziós pumpával adagolva adja be. Az első adagot (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül, legfeljebb 5 mg/perc infúziós sebességgel. Minden ezt követő infúziós adagot (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.
- Infúziós pumpával adagolva vagy cseppinfúzió formájában alkalmazva (hígítatlan állapotban): számítsa ki a szükséges Erbitux térfogatát. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendőt (legalább 50 ml), csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt

mennyiségét az injekciós üvegből. Fecskendezze át az Erbitux-ot egy steril, üres tartályba vagy zsákba, és ismétlje ezt addig, amíg a kiszámított mennyiséget el nem éri. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét és tölts fel Erbitux-szal, mielőtt elindítja az infúziót. Az első adagot (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül, legfeljebb 5 mg/perc infúziós sebességgel. Minden ezt követő infúziós adagot (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.

- Injekciós pumpával alkalmazva: számítsa ki, hogy mennyi Erbitux-ra van szükség. Vegyen elő egy megfelelő steril fecskendő, csatlakoztasson rá egy megfelelő injekciós tűt, majd szívja fel vele az Erbitux kívánt mennyiségét az injekciós üvegből. Távolítsa el a tűt és helyezze a fecskendőt az injekciós pumpába. Csatlakoztassa az infúziós szerelékét a fecskendőhöz, majd indítsa el az infúziót, miután a szerelékét feltöltötte Erbitux-szal vagy steril, 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal. Ismétlje ezt mindaddig, amíg a kiszámított teljes mennyiség beadásra nem került. Az első adagot (400 mg/testfelület-négyzetméter) infúzióban adják be, hozzávetőleg 2 órán keresztül, legfeljebb 5 mg/perc infúziós sebességgel. Minden ezt követő infúziós adagot (250 mg/testfelület-négyzetméter) kb. 1 órán keresztül adnak be, legfeljebb 10 mg/perc infúziós sebességgel.